

Biodrogas Antihiperlipoproteínemicas

ELOY L. MANDRILE y GRACIELA M. BONGIORNO de PFIRTER

*Laboratorio de Farmacognosia, Departamento de Ciencias Biológicas,
Área Biología Vegetal y Productos Naturales, Facultad de Ciencias Exactas,
Universidad Nacional de La Plata, calles 47 y 115, 1900 La Plata, Argentina.*

RESUMEN. Se escogen sólo drogas biológicas utilizadas en la actualidad como antihiperlipoproteínemicas. Se revisan distintas clasificaciones de hiperlipidemias (HLP) aportando un cuadro conjunto que facilita su ubicación. Completan esta actualización monografías de ácido nicotínico, detaxtrano, lovastatina, aceites marinos y gugulipid, consignando origen, estructura, mecanismo de acción, evaluación clínica, toxicidad, indicaciones, dosis, etc.

SUMMARY. "Antihyperlipoproteinemic Natural Products". Only biological drugs presently used as antihyperlipoproteinemic substances are considered in this paper, including several hyperlipidemia classifications and monographs of nicotinic acid, detaxtran, lovastatin, fish oils and gugulipid, stating their origin, structure, mechanism of action, clinical evaluation, toxicity, indications, dose, etc.

En el copioso index terapéutico existe en estos momentos una gran variedad de fármacos hipolipemiantes ¹ En esta revisión nos referiremos sólo a las drogas de origen biológico.

Como principio, digamos que la base para el tratamiento de todas las formas de hiperlipoproteinemias (HLP) es siempre la dieta ²⁻³; la utilización de fármacos deberá ir asociada a la dieta y no debe sustituirla.

Los medicamentos hipolipemiantes, incluso las drogas biológicas, pueden tener efectos secundarios, a veces graves, por lo que su empleo vendrá precedido de una prudente valoración de indicaciones y un estudio pleno y calificado del tratamiento encarado ⁴⁻⁵.

La incorporación de drogas antihiperlipoproteínemicas de origen vegetal, animal y/o biotecnológico obliga a los profesionales, para su correcta dispensación, al seguro conocimiento de sus indicaciones y efectos secundarios, desechando la presunción de ser inocuas por su procedencia natural.

CLASIFICACION DE LAS HIPERLIPIDEMIAS (HLP)

La clasificación de las HLP ha pasado por diversas fases. El primer intento sistemático de clasificación fue el de Fredrickson *et al.* ⁶ en 1963, utilizando la electroforesis en papel para separar las lipoproteínas. Las bases de la clasificación de Fredrickson fueron modificadas en 1970

PALABRAS CLAVE: Drogas Biológicas Antihiperlipoproteínemicas; Acido Nicotínico; Detaxtrano; Lovastatina; Aceites Marinos; Gugulipid; Guggulsterona.

KEY WORDS: Antihyperlipoproteinemic Natural Substances; Nicotinic Acid; Ion Exchange Resins; Detaxtran; Lovastatin; Fish Oils; Gugulipid; Guggulsterone.

por un Comité de Expertos de la OMS, quedando establecidos seis tipos de HLP ⁷.

Un problema importante, no resuelto con esta clasificación, es que no establece separación entre trastornos primarios (genéticos) y secundarios ⁸⁻⁹. Su aplicación indiscriminada en la clínica dio lugar a una frecuente confusión entre genotipo y fenotipo. La clínica de las HLP pone de manifiesto una y otra vez la falta de estabilidad de los fenotipos, hecho nada sorprendente si se recuerda la relación precursor-producto existente en el metabolismo de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), y el importante efecto de la dieta sobre la síntesis de VLDL. Debe, por tanto, quedar perfectamente claro que la tipificación o separación electroforética de las lipoproteínas no proporciona una clasificación genética de las HLP y que la expresión fenotípica de algunos tipos genéticos no es estable ⁸⁻¹⁴.

El objetivo actual es conseguir un sistema de clasificación de las HLP basado en las alteraciones genéticas y en la fisiopatología o mecanismos patogénicos responsables de estos trastornos. Esta meta todavía no ha sido alcanzada, faltando por despejar bastantes incógnitas sobre los mecanismos básicos de producción de las HLP y su transmisión genética. Pueden, no obstante, establecerse algunas clasificaciones patogénicas basadas en los más recientes descubrimientos ¹⁵⁻¹⁶.

La separación entre HLP primarias y secundarias no siempre es fácil, ya que las alteraciones bioquímicas son similares. Las primarias se clasifican en familiares o genéticas (que, a su vez, pueden ser monogénicas o poligénicas) y en esporádicas, cuando no es posible establecer una base familiar ni se encuentra una causa secundaria.

Para diferenciar si se trata de una HLP primaria o secundaria deberán buscarse los

signos y síntomas propios de las enfermedades que pueden acompañarse de la forma de HLP detectada. En la práctica, por su extraordinaria frecuencia, conviene acordarse siempre de la diabetes, obesidad, consumo de bebidas alcohólicas o dieta inadecuada ¹⁷.

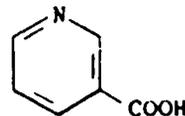
Finalmente, otra forma propuesta para clasificar los trastornos lipídicos es considerar su relación con la aterosclerosis. La especial composición de los ésteres de colesterol en las placas de ateroma y la presencia de lipoproteínas en estas lesiones constituye una firme evidencia de que la mayor parte del colesterol que existe en la placa procede de las lipoproteínas plasmáticas ¹⁸.

Para una más fácil comprensión de los distintos tipos de clasificación, tomaremos como base la mencionada clasificación de las HLP de la OMS (1970) ⁷, con sus seis tipos de HLP (fenotipo), señalando mecanismos patogénicos de las HLP, alteraciones bioquímicas primarias y secundarias, fisiopatología de las HLP, etc. (Tabla 1).

La tabla recoge así una visión global y didáctica, pero no exhaustiva ni estricta, que permitirá situarse en el discutible campo de las HLP y la utilización de drogas de origen biológico en las distintas patologías.

ACIDO NICOTINICO

Factor P.P. (Factor preventivo pelagra). Vitamina anipelágrica. Niacina. Niacida, Niacinamida. Nicagin[®], Nicobid[®], Niconasid[®], Nico-span[®], Nicotene[®], Nicotinic[®], Nicyl[®], Akotin[®], Daskil[®], Ticnic[®], Nicolar[®], Wampocap[®].



Acido 3-Piridinacarboxílico; Acido Piridina- β -carboxílico.

Clasificación	Patrones de expresión			Fredrickson <i>et al.</i> 6		Fracciones	Drogas biológicas utilizadas
	criterio	C	TG	suero	tipo		
Tipo de hiperlipemia <i>Hipercolesterolemia</i>	$\frac{C}{TC} > 2,5$	↑↑↑		claro	II A	Beta LP	Lovastatina Ac. nicotínico Detaxtrano Aceites marinos
<i>Hiperlipemia mixta</i> C y TG	$\frac{C}{TC} < 2,5$	↑↑	↑	turbio	II B	Beta LP preBeta LP	Lovostatina Ac. nicotínico Detaxtrano Aceites marinos
<i>Disbetalipoproteinemia</i>		↑↑	↑↑	lactescente	III	Beta LP	Lovostatina Ac. nicotínico Aceites marinos
<i>Hipertrigliceridemia</i> (forma endógena)	$\frac{TG}{C} > 2,5$		↑↑	lechoso	IV	preBeta LP	Ac. nicotínico Aceites marinos
<i>Hiperquilomicronemia</i> (primaria)	$\frac{TG}{C} = 10 - 20$		↑↑↑	cremoso sobre claro	I	Quilo-micro.	Dieta hipograsa Normocalórica Normoproteica Normoglicídica
<i>Hipertrigliceridemia</i> (mixta endógena-exógena)		↑	↑↑↑	cremoso sobre turbio	V (I + IV)	Quilo preBeta LP	Ac. nicotínico Aceites marinos

C	Colesterol total
TG	Triacilglicéridos
Q	Quilomicrones
VLDL	Very Low Density Lipoprotein cholesterol lipoproteínas de muy baja densidad
IDL	Intermediate Density Lipoprotein cholesterol lipoproteínas de densidad intermedia
LDL	Low Density Lipoprotein cholesterol lipoproteínas de baja densidad
HDL	High Density Lipoprotein cholesterol lipoproteínas de densidad elevada

↑ incremento anómalo

↓ descenso anormal

Tabla 1. Clasificación de las hiperlipidemias 7.

Como es sabido, el ácido nicotínico es una de las vitaminas del complejo B, ya que tanto él como su amida (la nicotinamida o niacina) constituyen el factor antipe-lagroso. Curiosamente, el efecto hipolipemiente sólo lo posee el ácido nicotínico. En las especies animales donde la niacina actúa como hipolipemiente, la amida se transforma previamente en ácido nicotínico. El efecto hipolipemiente es totalmente independiente de su papel como vitamina ¹⁹.

El empleo del ácido nicotínico como hipolipemiente data de 1955, inicio de la publicación de trabajos que ponen de manifiesto su capacidad para reducir los niveles de colesterol y triglicéridos ²⁰. Su mecanismo de acción se explica por su potente efecto antiadrenérgico y antilipolítico a nivel del tejido adiposo; como resultado, los niveles de ácidos grasos libres circulantes descienden entre 5 y 10 veces respecto a sus valores basales, y el hígado, privado de sustrato, reduce significativamente la síntesis de triglicéridos y de VLDL. El descenso de la colesterolemia es secundario al descenso de las VLDL, precursoras, como se sabe, de las LDL. Asimismo, el ácido nicotínico produce una elevación de los niveles de colesterol HDL ²¹⁻²².

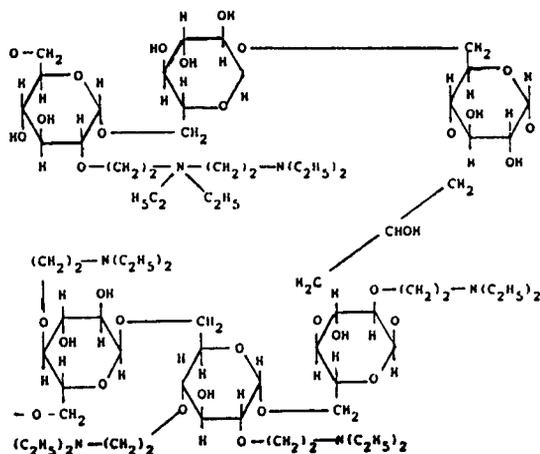
El ácido nicotínico resultó ser el hipolipemiente más eficaz de los empleados en el Coronary Drug Project, induciendo un descenso de la colesterolemia y trigliceridemia del 9 y 29%, respectivamente. Asociado al colestipol (una resina de intercambio; ver "Detaxtrano") puede producir reducciones del 45% del colesterol total.

Su empleo está indicado tanto en las hipercolesterolemias como hipertrigliceridemias. Se administra en tres tomas diarias, comenzando con 300 mg/día y aumentando semanalmente hasta alcanzar —si el paciente lo tolera— los 7,5 g/día. Desencadena muchos efectos secundarios, como "crisis de sofoco", cefaleas, alteraciones en la

función hepática, hiperuricemia, hiperglucemia, etc., que han ido limitando, en forma considerable, su empleo en la práctica ²³⁻²⁴.

DETAXTRANO

Dexide®, *Pulsar®*, *Lipalt®*.



2-(dietilamino) etil éter Dextrano; Dietilaminoetil dextrano; DEAE-dextrano; Dextrano básico.

El dextrano es conocido desde 1860 (Pasteur) como subproducto de ciertos procesos de fermentación.

Son polisacáridos ramificados de la α -D-Glucosa, pero difieren del glucógeno y del almidón en que sus enlaces en el esqueleto son α 1→6 (95%), α 1→3 (5%) y puede haber también enlaces 1→2 y 1→4 ²⁵.

Se obtienen por fermentación de soluciones de sacarosa por una bacteria, *Leuconostoc mesenteroides* (Lactobacteriaceae), que por la acción de enzimas (dextran-sucrasa), hidroliza y luego polimeriza el sustrato, originando los dextranos ²⁶.

Se han efectuado numerosas modificaciones a los dextranos, que encontraron aplicaciones analíticas y farmacológicas ²⁷ ²⁸. El dietilaminoetil-dextrano es uno de los derivados con actividad hipolipemiente ²⁹.

Estas resinas de intercambio aniónico han sido usadas desde 1965; la colestiramina fue inicialmente empleada para tratar el prurito de los enfermos con ictericia obstructiva³⁰. Posteriormente han ido apareciendo otras resinas, como el colestipol (Colestid®, Lestid®, Colestabil®) y el que nos ocupa³¹⁻³².

El dietilaminoetil-dextrano administrado por vía bucal no se absorbe en el intestino y tampoco es metabolizado, excretándose como tal por las heces. Durante su tránsito intestinal se conjuga con los ácidos biliares.

La unión resina-ácidos biliares es irreversible, resistente a los cambios de pH y determina una excreción fecal de ácidos biliares considerablemente aumentada, interrumpiendo la circulación enterohepática de los mismos. De esta forma, las pérdidas fecales de ácidos biliares, colesterol y otros esteroides neutros se elevan de 3 a 15 veces por encima de lo normal.

Secundariamente, el detaxtrano favorece la no absorción intestinal de grasas y colesterol de la dieta, ya que faltan las sales biliares.

Al interrumpirse el retorno de los ácidos biliares al hígado desaparece el mecanismo limitante del "feedback" para la síntesis de los ácidos biliares, con lo que aumentará su producción hepática, requiriéndose para ello mayores cantidades de colesterol. El hígado tiene que aumentar sus receptores LDL como única vía para captar colesterol de la sangre y poder compensar las elevadas pérdidas de ácidos biliares. Al hacerlo, se incrementa el catabolismo de las LDL por vía de los receptores, con lo que desciende su concentración en sangre.

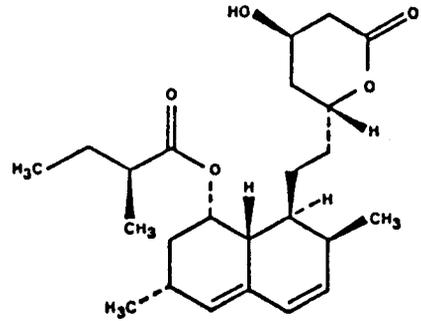
Paralelamente se potencian los mecanismos de síntesis intrahepática de colesterol con una mayor actividad de la hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) reductasa, pero siempre es inferior a la eliminación fecal, bajando la colesterolemia, que alcanza

al 25% de los valores basales de colesterol-LDL³³.

Su presentación en forma de cápsulas de 500 mg facilita su administración y aceptación por los pacientes.

LOVASTATINA

MK803-Mevinolina K, Compactina®, Mevinacor®, Mevlor®.



1-Ester Naftalenil [1S-[1α (R*), 3α, 7β, 8β (2S*, 4S*), 8αβ]]; 2-ácido metilbutanoico^{1,2,3,7,8,8α}-hexahidro-3,7-dimetil-8- [2-(tetrahydro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)etil]; (S)-2-metilbutirato (1S,3R,7S,8S,8a⁺)-1,2,3,7,8,8a⁻-hexahidro-3,7-dimetil-8-[2-[(2R,4R)-tetrahydro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)etil]naftalenilo; δ-lactona del ácido-1-naftaleneheptanoico 1, 2,6,7,8a⁻-hexahidro-β,δ-dihidroxi-2,6-dimetil-8-(2-metil-1-oxobutoxi); lactona del ácido mevinico 2β, 6α-dimetil-8α-(2-metil-1-oxobutoxi).

Integra un nuevo grupo de fármacos, estudiado en Japón por Endo *et al.*³⁴. A partir de cultivos de hongos (*Monascus ruber*³⁵ y *Aspergillus terreus*) se aislaron metabolitos secundarios capaces de inhibir la hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA), de los que la lovastatina es el más potente³⁶.

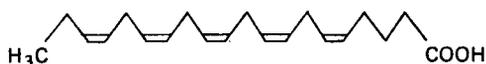
Esta droga reúne características de gran interés terapéutico, ya que es capaz de inhibir la síntesis hepática del colesterol³⁷; ello provoca un aumento compensador del número de receptores hepáticos LDL, con el

consiguiente descenso de la concentración plasmática de estas lipoproteínas. La asociación de inhibidores de la reductasa y resinas de intercambio aniónico ha demostrado ser altamente eficaz para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar heterocigota ³⁸.

Como otros muchos bloqueadores enzimáticos, estos compuestos tienen una estructura química que se asemeja a la del sustrato normal, pero que difiere lo suficiente como para no poder ser procesados normalmente. Se ha comprobado que su afinidad por la enzima HMGCoA-reductasa es del orden de las 10.000 veces superior a la del sustrato natural, la HMGCoA. Por ello, la inhibición de la enzima es competitiva, reversible y altamente específica, consiguiéndose reducciones de un 35-45% del colesterol-LDL, sin modificar los niveles de HDL o VLDL ³⁹.

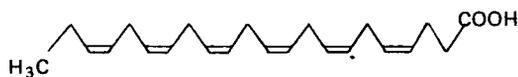
ACEITES MARINOS

EPA



Acido 5,8,11,14,17 eicosapentanoico; ácido all-cis- 5,8,11,14,17 eicosapentanoico; ácido graso all-cis 20:5 omega-3.

DHA



Acido 4,7,10,13,16,19 docosahexaenoico; ácido graso all-cis 20:6 omega-3.

El seguimiento clínico de habitantes de Groenlandia (esquimales), vinculados a baja incidencia de enfermedades cardíacas, poca frecuencia de trombosis de arterias coronarias y cerebrales, agregación plaquetaria disminuída, alteraciones en la hemostasia, ausencia de enfermedades crónicas inflamato-

rias, etc., fueron atribuidas al alto contenido, en sus dietas, de aceites de peces ⁴⁰⁻⁴³.

La alimentación de residentes en zonas frías se compone básicamente de pescado o carnes de animales, como focas y ballenas que a su vez se nutren de peces.

Esta observación llevó al estudio de los aceites de origen marino comprobándose que son ricos en ácidos poliinsaturados de origen vegetal, que provienen de las microalgas que componen el fitoplancton que ingiere la fauna marina.

El aceite de hígado del salmón de mar (salmón marino, salmonete, salmón, trucha marina) es utilizado como fármaco hipolipemiente. Algunos peces teleósteos que tienen en sus tejidos aceites ricos en ácidos grasos fuertemente insaturados (géneros *Salmo*, *Salvellinus* y *Oncorhynchus*) también son usados en el mismo sentido ⁴⁴⁻⁴⁷.

El aceite de salmón es un acilglicérido en el que predominan el ácido eicosapentenoico (EPA 20:5, omega 3) y el ácido docosahexenoico (DHA, 22 6, omega 3), que como vemos son de la serie de ácidos grasos de origen vegetal omega 3 ⁴⁸⁻⁴⁹.

Estos ácidos son diferentes del ácido araquidónico o eicosatetraenoico (precursor de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos) que es omega 6 (20:4, omega 6)

El EPA es precursor de las prostaciclina de la serie 3 (PGI₃) y tromboxanos (TX₃) que inhiben la hidrólisis y liberación del ácido araquidónico de los fosfolípidos que lo contienen, con lo que también se inhibe la formación de PGI₂ y TX₂ de los que el ácido araquidónico es precursor. Los tromboxanos se sintetizan en las plaquetas y una vez liberados provocan vasoconstricción y agregación plaquetaria, mientras que las prostaciclina son producidas por las paredes de los vasos sanguíneos y son potentes inhibidores de la agregación plaquetaria; es decir que tromboxanos y prostaciclina son antagonistas en sus acciones. Co-

mo antiagregante plaquetario la PGI₃ es tan potente como la PGI₂, pero el TXA₃ es menos agregante que el TXA₂, resultando un margen favorable hacia la no agregación plaquetaria, lo que explica bioquímicamente las observaciones fisiológicas que ocurren en los esquimales. Si bien son numerosos los trabajos que se han realizado para confirmar lo expuesto, todavía hay zonas oscuras, sobre todo en lo referente a prostaciclina y tromboxanos ⁵⁰⁻⁵⁶.

No se discute en cambio los niveles bajos de triacilglicéridos, colesterol y VLDL en los esquimales y valores elevados de HDL, todo lo cual sería de importancia para protegerlos de la aterosclerosis e infartos de miocardio.

Las comprobaciones científicas han llevado a promocionar el uso de aceite de pescado o concentrados de los mismos como complementos de las dietas. Sin embargo, hasta que no se aclaren bien los cambios referentes a tromboxanos, prostaciclina, agregación plaquetaria y función inmune que éstos producen, la prudencia indica considerar las megadosis de aceites marinos como una indicación farmacológica, más que un suplemento de la dieta ⁵⁷⁻⁵⁸.

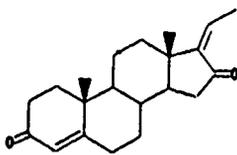
Con este fin se han incorporado especialidades con distintos contenidos de EPA y DHA.

GUGULIPID

Guglip®

Guggulsteronas Z y E

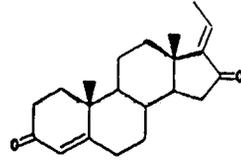
Z-Guggulsterona



C₂₁H₂₈O₂; Mol wt: 312.45

(17 Z)-Pregna-4,17(20)-dieno-3,16-diona

E-Guggulsterona



C₂₁H₂₈O₂; Mol wt: 312.45

(17 E)-Pregna-4,17(20)-dieno-3,16-diona

Gugulipid es un extracto estandarizado de la oleoresina obtenida de la planta originaria de India apodada *Guggul* ⁵⁹.

Guggul es el nombre vernacular en hindi, lengua oficial de la India, y corresponde a *Commiphora mukul* Hook. ex Stocs (Bursaceae), planta que forma parte de la medicina tradicional hindú.

A *Commiphora mukul* podemos vincularla taxonómicamente y también químicamente con la "mirra" (*Commiphora abyssinica* Engler), con *Commiphora schimperi* Engler y con la "mirra africana" (*Commiphora africana* (Rich. Engl.)) Estas Bursáceas son arbustos espinosos cuyas ramificaciones, muy cortas, llevan en su extremidad hojas pecioladas compuestas, recubiertas de pelos. Las flores son unisexuales, pequeñas y axilares. El fruto es globuloso, ligeramente carnoso, terminado por un estilo persistente y encorvado. Todas secretan oleogomorresinas. Tienen canales secretores muy desarrollados, a veces fusionados, de donde la secreción puede fluir espontáneamente a través de lesiones. La oleogomorresina fluye en lágrimas, de color blanco amarillento, que al concretarse, por desecación, toman un color amarillento-rojizo.

De esta oleogomorresina, el 1,5% corresponde a la fracción volátil (esencia), predominando entre sus numerosos componentes mirceno y dimirceno. La resina, separada de la goma, es una mezcla de diterpenos, esteroides, esteroides y alcoholes superiores.

Los compuestos aislados activos corresponden a Z y E Guggulsteronas ⁵⁹.

Gugulipid es un efectivo agente hipolipemiante, con acción sobre la hipercolesterolemia experimental en animales y pacientes ⁶⁰⁻⁶³.

Previene la formación de ateromas y ayuda a la regresión de lesiones ateromatosas en conejos; también en ratas se comprobó marcada actividad antilipolítica.

Luego de la administración bucal de guggulsterona tritriada (50 mg/kg) en ratones, se observan dos picos de concentración máxima, uno a la hora y otro a las 33 hs. Su distribución es 30% en intestino, 17% en hígado, 12% en riñones y 3-5% en otros tejidos. Se excreta por heces un 10,7% y por orina un 5,6% ⁶⁴⁻⁶⁸.

No se observaron efectos teratogénicos en ratas, conejos ni monos.

La evaluación clínica (en fase II) muestra que administrando 25 mg de guggulsterona diarios durante 4-6 semanas en 245 pacientes hiperlipémicos, en el 80% descienden el colesterol (27%) y los triglicéridos (22%). Está indicado en las hiperlipemias mixtas y en la hipercolesterolemia con hiperglicemia ⁶⁹.

No se han reportado efectos adversos y tuvo buena tolerancia ⁶⁹.

La Tabla 2 resume las principales características de las biodrogas antihiperlipoproteínémicas mencionadas.

BIODROGAS ⁷⁰⁻⁷²	Origen	Mecanismo de acción	Dosis
ACIDO NICOTINICO	Animal Vegetal	Efecto antiadrenérgico y antilipolítico a nivel de tejido adiposo	1-3 g/día (2 dosis)
DETAXTRANO	Biotechnológico microbiológico	Conjugación con ácidos biliares; determina la excreción de C, TG y LDL	10-30 g/día (varias dosis)
LOVASTATINA	Vegetal (fúngico)	Inhibidor de la HMG-CoA reductasa (detiene la síntesis hepática del colesterol)	20-80 mg/día (1-4 dosis)
ACEITES MARINOS	Animal (peces)	Los ácidos grasos omega-3 son precursores de prostaciclínas que inhiben la liberación de ácido araquidónico (interrumpen la biosíntesis)	(1,5-3 g/día) AG n-3 en aceite (2-3 dosis)
GUGULIPID	Vegetal	Aumento del catabolismo de las LDL	75 mg/día (3 dosis)

Tabla 2. Características más destacadas de las principales biodrogas antihiperlipoproteínémicas consideradas en el trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Goodman, L.S. y A. Gilman (1985) "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 7º Ed. Mac Millan Publishing Co., N.Y., U.S.A., págs. 827-45
2. Lerner, D.J. y W.B. Kannel (1986) *Am. Heart J.* 111: 383-90
3. Kannel, W.B., J.D. Neaton, D. Wentwort, H.E. Thomas y J. Stampler (1986) *Am. Heart J.* 112: 825-6
4. Gotto, A.M. (1986) *Am. J. Cardiol.* 57: 11G-16G
5. Kannel, N.B., W.P. Castelli y T. Gordon (1979) *Ann. Int. Med.* 90: 85-91
6. Fredrickson, D.S., R.I. Levy y R.S. Lees (1967) *N. Engl. J. Med.* 276: 32-44, 94-103, 148-56, 215-26, 273-81
7. Beaumont, J.L., L.A. Carlson, G.R. Cooper, Z. Fejfar, D.S. Fredrickson y T. Strasser (1970) *Bull. WHO* 43: 891-908
8. Rifkind, B.M. (1973) *Clin. Endocr. Med.* 2: 3-10
9. Avogaro, P., G. Bittolo Bon y G. Cazzolato (1981) *Lancet* 1: 1-257
10. Mahley, R.W. (1983) *Biochem. Biophys. Acta* 737: 197-222
11. Grundy, S.M. (1984) *J. Lipid Res.* 25: 1611-8
12. Schaeffer, E.J. y R.I. Levy (1985) *New Engl. J. Med.* 312: 1300-10
13. Ginsberg, H.N., N.A. Le y C.J. Gibson (1985) *J. Clin. Invest.* 75: 614-23
14. Hoeg, J.M., R.E. Gregg y H.B. Brewer (1986) *J. Am. Med. Assoc.* 255: 512-21
15. Illingworth, D.R. (1987) *Drugs* 33: 259-79
16. Havel, R.J. (1988) *J. Clin. Invest.* 81: 1653-60
17. Abbott, R.D., P.W. Wilson, W.B. Kannel y W.P. Castelli (1988) *Arteriosclerosis* 8: 207-11
18. The Expert Panel (1988) *Arch. Intern. Med.* 148: 36-69
19. Christensen, N.A., R.W.P. Achor, K.G. Berge y H.L. Mason (1961) *J. Am. Med. Assoc.* 177: 546-50
20. Kaijser, L., B. Eklund, A.G. Olsson y L.A. Carlson (1979) *Med. Biol.* 57: 114-7
21. Grundy, S.M., H. Mok, L. Zeck y M. Berman (1981) *J. Lipid Res.* 22: 24-36
22. Knopp, R.H., J. Ginsberg, J. Albers, J. Hoff y C. Ogilvie (1985) *Metabolism* 34: 642-50
23. Canner, P.L., K.G. Berge, N.K. Stamler y J. Friedman (1986) *J. Am. Coll. Cardiol.* 8: 1245-55
24. Blankenhorn, D.H., S.A. Nessim, R.L. Johnson, M.E.S. Sanmarco y M.E. Azem (1987) *Med. Assoc.* 257: 3233-40
25. McKerman, W. y C.R. Ricketts (1959) *Chem. & Ind. (London)* 59: 1490-7
26. Antonini, E. (1965) *Giorn. Biochem.* 14: 88-93
27. Brossmer, R. y Th. Pfeleiderer (1966) *Naturwiss.* 53: 464-8
28. Larcon, A. (1972) *Experientia* 28: 1096-9
29. Parkinson, T.M. (1971) *U.S. Pat.* 3.627.872 (Upjohn)
30. Levy, R.L., J.F. Brensike, S. Epstein, S. Kelsey y E.R. Passamani (1984) *Circulation* 69: 325-37
31. Dujovne, C.A., P. Krehbiel, S. De Coursey, B. Jakson y S. Chernoff (1984) *Ann. Intern. Med.* 100: 477-82
32. Dujovne, C.A., F. Atkins, B. Wong, S. De Coursey y P. Krehbiel (1984) *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 26: 735-9
33. Pupita, F. y A. Barone (1983) *Int. J. Clin. Pharm. Res.* 3: 287-9
34. Endo, A., M. Kuroda y K. Tanzawa (1976) *FEBS Lett.* 72: 323-6
35. Endo, A. (1979) *J. Antibiot.* 32: 852-4
36. Tobert, J.A. (1987) *Circulation* 76: 534-8
37. Havel, R.J., D.B. Hunninghake, D.R. Illingworth, R.S. Lees y E.A. Stein (1987) *Ann. Intern. Med.* 107: 609-15
38. Grundy, S.M. (1988) *New Engl. J. Med.* 319: 24-33
39. Hunninghake, D.B., V.T. Miller, I. Goldberg, G. Schonfeld y E.A. Stein (1988) *J. Am. Med. Assoc.* 259: 354-5
40. Stabsby, M.E. (1969) *World Rev. Nutr. Diet.* 11: 46-105
41. Goodnight, S.H., W.S. Harris, W.E. Connor y D.R. Illingworth (1982) *Atherosclerosis* 2: 87-113
42. Dyerberg, J. y K.A. Jorgensen (1982) *Prog. Lipid. Res.* 21: 255-69
43. de Schrijver, R. y O.S. Privett (1982) *J. Nutr.* 112: 619-26

44. Wong, S., P.J. Nestel, R. Trimble, P. Storer y G.B. Illman (1984) *Biochem. Biophys. Acta* 792: 103-9
45. Simons, L.A., J.B. Hickie y S. Balasubramaniam (1985) *Atherosclerosis* 54: 75-88
46. Wong, S., M. Reardon y P. Nestel (1985) *Metabolism* 34: 900-5
47. Connor, W.E., W.S. Harris y D.R. Illingworth (1985) *New Engl. J. Med.* 312: 1210-6
48. Dyerberg, J. (1986) *Nutr. Rev.* 44: 125-34
49. Hepburn, F.N., J. Exler y J.L. Weihrauch (1986) *J. Am. Diet. Assoc.* 86: 788-93
50. Boberg, M., B. Vessby e I. Selinus (1986) *Acta Med. Scand.* 220: 153-60
51. Sullivan, D.R., T.A.B. Sanders, I.M. Trayner y G.R. Thompson (1986) *Atherosclerosis* 61: 129-34
52. Thorngren, M., E. Nilsson y A. Gustafson (1986) *Acta Med. Scand.* 219: 23-8
53. Chekherdeman, M. (1987) *Bol. Inf. Acad. A. Fcia. y Bca.* 2: 1-2
54. Colditz, G.A., W.C. Willett y M.J. Stampfer (1987) *New Engl. J. Med.* 316: 1105-10
55. Wong, S. y P.J. Nestel (1987) *Atherosclerosis* 64: 139-46
56. Leaf, A. y P.C. Weber (1988) *New Engl. J. Med.* 318: 549-57
57. Cahill, P.D., G.E. Sarris, A. Cooper, P.D. Wood y J.C. Kosek (1988) *J. Vasc. Sug.* 7: 108-18
58. Harris, W.S. (1989) *J. Lipid Res.* 29: 210-9
59. Patil, V.D., U.R. Nayak y D. Sukh (1972) *Tetrahedron* 28: 2341-52
60. Satyavati, G.V., C. Dwarkanath y S.N. Tripathi (1969) *Ind. J. Med. Res.* 57: 1950-6
61. Nityanand, S. y N.K. Kapoor (1971) *Ind. J. Med. Res.* 9: 376-8
62. Nityanand, S. y N.K. Kapoor (1972) *Ind. J. Med. Res.* 11: 395-7
63. Nityanand, S. y N.K. Kapoor (1975) *Ind. J. Pharmacol.* 7: 160-3
64. Ahuja, M.M.S. y S.C. Malhotra (1977) *Ind. J. Exp. Biol.* 15: 143-7
65. Malhotra, S.C., M.M.S. Ahuja y K.R. Sundaram (1977) *Ind. J. Exp. Biol.* 15: 390-4
66. Kappurajan, K., S.S. Rajagopalan, R. Koteswara y R. Sriraman (1978) *J. Assoc. Phys. Ind.* 26: 367-9
67. Jain, A.P. (1980) *ICMR Bull.* 10: 83-8
68. Kapoor, N.K. y S. Nityanand (1980) *Ind. J. Heart Res.* 1 (Suppl. 1): 22-40
69. Arya, V.P. (1988) *Drugs of Today* 24: 561-2
70. Carmena, R. (1988) "Hiperlipoproteinemias. Clínica y tratamiento". Cap. 9: Tratamiento de las hiperlipoproteinemias con fármacos hipolipemiantes". Ed. Doyma, Barcelona, págs. 129-42
71. De Oliveira Soares, A. (1989) *Farmacia Portuguesa* 58: 6-19
72. Dujovne, C.A. y W.S. Harris (1989) *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 29: 265-88