

Monografía

La búsqueda de nuevos hipocolesterolemiantes en el último cuarto de siglo

Juan C. Díaz-Zagoya, María Juana Torres-Jiménez, Juan C. Asenjo-Barrón, y Marco A. Juárez-Oropeza.

Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México Centro de Investigación y Posgrado, División Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

Trombo-aterosclerosis

La aterosclerosis es una enfermedad progresiva que se produce en las arterias grandes y medianas. Las lesiones avanzadas contienen células lisadas, cristales de colesterol esterificado (CE), células espumosas cargadas de lípidos, células musculares lisas, macrófagos y linfocitos T.

La presencia de ateromas en las arterias aumenta la susceptibilidad a la trombosis. La adherencia plaquetaria, la activación y liberación de agonistas favorecen la trombosis, evento terminal de la aterosclerosis no tratada. Es evidente, entonces, que la trombosis y la aterosclerosis deben ser estudiados juntos, para comprender los aspectos básicos de su patología y el desarrollo de los procedimientos terapéuticos.

Las células que participan en la respuesta inflamatoria de las placas ateroscleróticas en evolución, y los trombos que se forman como una complicación, reaccionan no sólo con los componentes de la lesión sino entre ellos mismos, a través de interacciones metabólicas y funcionales, célula-célula, en un proceso conocido como metabolismo transcelular. Los productos metabólicos con actividad biológica que se originan en este proceso, con potencialidad para promover la trombo-aterosclerosis e inducir alteraciones en el metabolismo lipídico, incluyen: eicosanoides, factores de crecimiento y citocinas.

Una revisión amplia de la interacción de células inflamatorias, células endoteliales activadas, metabolismo de eicosanoides y el papel de las citocinas y otros factores en la respuesta aterogénica es la realizada por Marcus y Hajjar.¹

Si la terapéutica actual tanto para la aterosclerosis como para la trombosis no es satisfactoria, esto significa que es necesario continuar la búsqueda de fármacos que puedan modificar, en una forma deseable, una o más pasos de esta compleja enfermedad progresiva.

El papel del colesterol

Por los datos obtenidos en estudios epidemiológicos y de laboratorio se conoce que una elevación del colesterol sanguíneo, en particular del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), es uno de los factores de riesgo de aterosclerosis. Por otro lado, existe *protección* cuando el colesterol que se eleva pertenece a las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL). Además del colesterol elevado, hay otros factores de riesgo primarios y secundarios asociados con la enfermedad cardíaca de las coronarias (ECC):²

Primarios: Predisposición genética, hipertensión arterial, tabaquismo, hipercolesterolemia, C-LDL elevado, C-HDL disminuido, consumo de anabólicos esteroideos, alcoholismo.

Secundarios: Vida sedentaria, obesidad, edad, sexo masculino, tensión nerviosa o estrés, diabetes mellitus, ácido úrico elevado, nefropatía, consumo de anticonceptivos orales.

Los agentes hipocolesterolemiantes antes de la década de 1970

Por varias décadas, los estudios clínicos se han dirigido a contestar la pregunta: ¿el tratamiento de la hiperlipidemia reduce el riesgo asociado de eventos cardiovasculares?

Existen evidencias que apoyan la idea de que hay beneficios cardiovasculares que están relacionados al grado de reducción del C-LDL y posiblemente al grado de aumento del C-HDL.

Otra pregunta importante es: ¿puede ser retardada o revertida la progresión de la aterosclerosis, a través del tratamiento dietético o con fármacos hipolipemiantes?

La arteriografía cuantitativa³ es un método efectivo para la valoración directa de los trastornos vasculares, y es uno

de los escasos procedimientos disponibles para el estudio de la regresión de las lesiones. Otro método no invasivo que se puede utilizar es el ultrasonido de las arterias carótidas.⁴ La ultrasonografía es un procedimiento aplicable a poblaciones grandes, con costos menores a otras formas de estudio.

Durante las décadas de 1950 y 1960, se describieron y fueron introducidos al uso clínico distintos agentes hipolipemiantes, entre ellos los siguientes: ácido nicotínico, colestiramina, clofibrato, neomicina, probucol, esteroides vegetales, triparanol, D-tiroxina y estrógenos.

De estos fármacos, el ácido nicotínico⁵ reduce el colesterol y los triacilglicéridos, sobre todo estos últimos, disminuyendo la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y el C-LDL. Sin embargo, presenta algunos efectos colaterales indeseables como son: vasodilatación cutánea, lesiones de piel, hiperuricemia, hiperglucemia y trastornos intestinales.

La colestiramina,⁶ una resina de intercambio iónico, actúa atrapando ácidos biliares en el lumen intestinal, interfiriendo así en su reabsorción y, consecuentemente, aumentando su excreción fecal. Como respuesta secundaria a este efecto, la síntesis endógena de ácidos biliares se incrementa importantemente, lo que conduce a un aumento en el consumo de colesterol en el hígado y a su vez lleva a un incremento de la actividad de la enzima HMG-CoA reductasa.

La colestiramina es transitoriamente efectiva en el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia pero, desafortunadamente, se requieren dosis altas y no es bien tolerada por todos los pacientes. Por tanto, no obstante su utilidad, los secuestrantes de ácidos biliares no son los agentes ideales en el tratamiento de la hipercolesterolemia.

El clofibrato⁷ y sus derivados son agentes hipolipemiantes comúnmente utilizados. Su efecto principal es la reducción del C-VLDL, lo que hace que la hipocolesterolemia sea muy moderada. Este fármaco tiene acciones diversas, incluyendo la estimulación de la lipólisis por aumento en la actividad de la lipoproteína-lipasa del tejido adiposo. Otras acciones a nivel bioquímico no están identificadas plenamente.

La neomicina⁸ es un agente hipolipemiante efectivo en el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia familiar. Actúa precipitando al colesterol en el tracto gastrointestinal e inhibiendo en esta forma su absorción a nivel del aparato digestivo. Los efectos colaterales, tales como náuseas y diarrea, limitan su administración.

El probucol⁹ es un antioxidante lipofílico sintético, relacionado estructuralmente con el hidroxitolueno butilado. En el ser humano produce una reducción leve del coleste-

rol, en particular del C-HDL, lo que ha limitado su uso en la terapéutica, sin embargo, últimamente ha renacido el interés en este agente por sus acciones antioxidantes, que podrían retrasar la trombo-aterosclerosis, independientemente de sus efectos sobre el colesterol plasmático.

Los esteroides de plantas, que interfieren con la absorción del colesterol en el tracto intestinal,¹⁰ no tienen efecto sobre el C-VLDL y su acción sobre el C-LDL es variable. No todos los esteroides han sido probados en la clínica y se desconocen sus efectos tóxicos cuando se administran por periodos prolongados.

Además existen datos de que algunos de ellos se absorben en un porcentaje importante y se acumulan en algunos tejidos como ciertas partes del SNC.¹¹

El triparanol,¹² compuesto conocido como Mer-29, es efectivo en la reducción del colesterol del suero. Este compuesto inhibe la colesterogénesis en una de sus etapas finales, produciendo la acumulación del desmosterol, uno de los intermediarios de la última parte de la vía. En vista de que dentro de sus efectos colaterales produce cataratas irreversibles, fue eliminado del mercado.

La D-tiroxina,¹³ el isómero óptico de la L-tiroxina, disminuye efectivamente el C-LDL tanto en pacientes con función tiroidea normal como en hipotiroideos. Su empleo por periodos prolongados, en hombres con enfermedad isquémica de las coronarias, provoca aumento de la mortalidad por arritmias, angina de pecho e infartos múltiples.

Los estrógenos¹⁴ han sido empleados en el tratamiento de la hiperlipidemia, sin embargo no son recomendables como agentes hipolipemiantes en los varones, por sus efectos feminizantes y porque producen elevación de las VLDL y de los triacilglicéridos (TAG).

La búsqueda de nuevos fármacos en la década de 1970. Dado que ninguno de los fármacos disponibles antes de los años de 1970 podía ser considerado como un agente ideal para el control de la hipercolesterolemia, se prosiguió con la búsqueda de nuevos compuestos. Se tenía la certeza de que se podrían encontrar fármacos efectivos en el tratamiento de las hiperlipidemias, sobre todo si éstos produjeran inhibición de la HMG-CoA reductasa, enzima reguladora de la vía de biosíntesis del colesterol.

Uno de los enfoques en la búsqueda de nuevos fármacos hipocolesterolemiantes fue probar análogos estructurales del intermediario en la transformación del HMG-CoA a mevalonato (Mev), intermediario que no es liberado por la enzima que cataliza los dos pasos reductivos de esta reacción (Fig. No. 1).

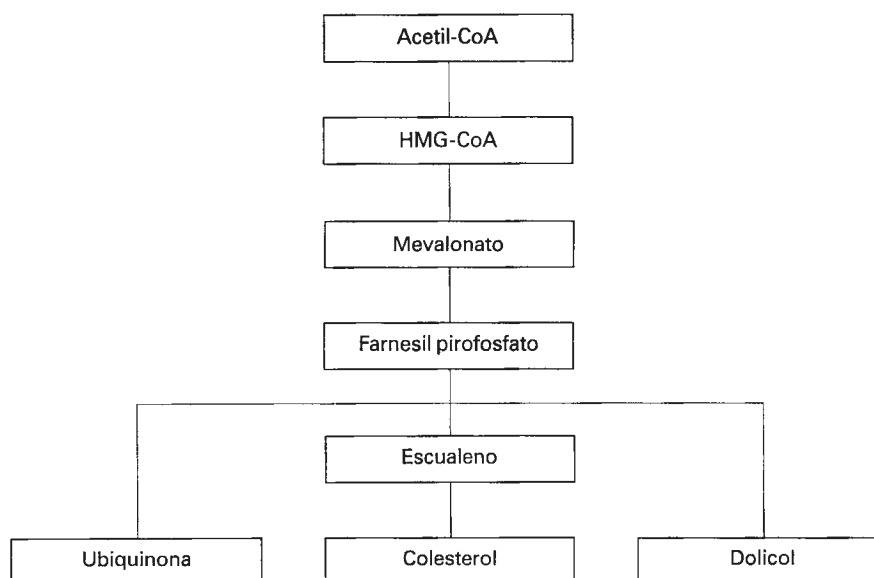
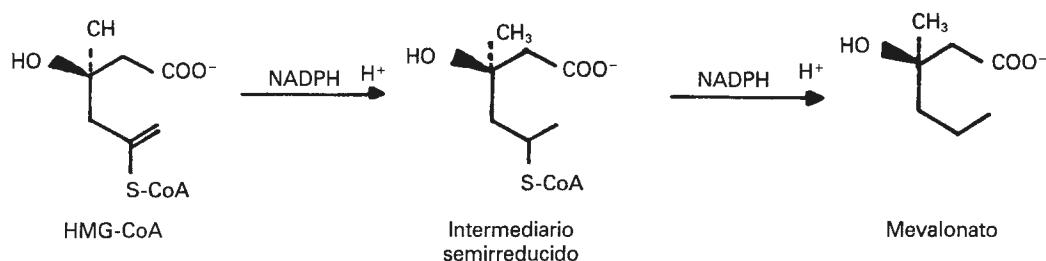


Fig. 1. La vía biosintética del colesterol. En la parte superior de la figura se muestra en mayor detalle la reacción catalizada por la enzima HMG-CoA reductasa, así como el intermediario parcialmente reducido entre 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) y mevalonato.

En los años en que la industria farmacéutica utilizó diosgenina para la obtención de pregnenolona y otras hormonas, en el proceso de transformación se eliminaban seis carbonos de la diosgenina, mismos que podían tener estructuras diversas. Investigadores mexicanos aislaron, purificaron e identificaron compuestos análogos del intermediario previo al Mev, algunos fueron probados como posibles agentes hipocolesterolemiantes.¹⁵

Por otro lado, Endo y Kuroda¹⁶ iniciaron la búsqueda de inhibidores en cultivos de microorganismos, buscando sustancias producidas por dichos cultivos que disminuyeran la incorporación de acetato-1-¹⁴C y mevalonato-2-3H a los lípidos no saponificables de otros microorganismos que requieren esteroides para su crecimiento. En los casos en que no se inhibió la incorporación de Mev pero sí la de acetato a los lípidos no saponificables, se supuso la existencia de un inhibidor que actuaba en alguno de los pasos iniciales de la colesterologénesis, muy probablemente sobre

el catalizado por la HMG-CoA reductasa. Después de probar múltiples cepas microbianas, se encontró que la citrinitina, producida por *Pythium ultimum* inhibía irreversiblemente la HMG-CoA reductasa.¹⁷ Posteriormente se han aislado otros compuestos con diversos grados de efectividad.

Probando los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Al analizar los esfuerzos realizados en la búsqueda de inhibidores de la HMG-CoA reductasa tenemos por un lado que se probaron compuestos aislados como productos colaterales en la síntesis química de pregnenolona a partir de diosgenina (Fig. No. 2). Comúnmente estos productos colaterales son desechados en el proceso biosintético.¹⁵

Como ejemplos de estos compuestos podemos señalar las sales sódicas de los ácidos 4-metil 5-hidroxi-3-valérico (MHVA) y 4-metil-4-pentenoico (MPS) (Fig. No. 2). Estos compuestos fueron probados en rebanadas de hígado¹⁸ en las que se midió la incorporación de acetato-1-¹⁴C y

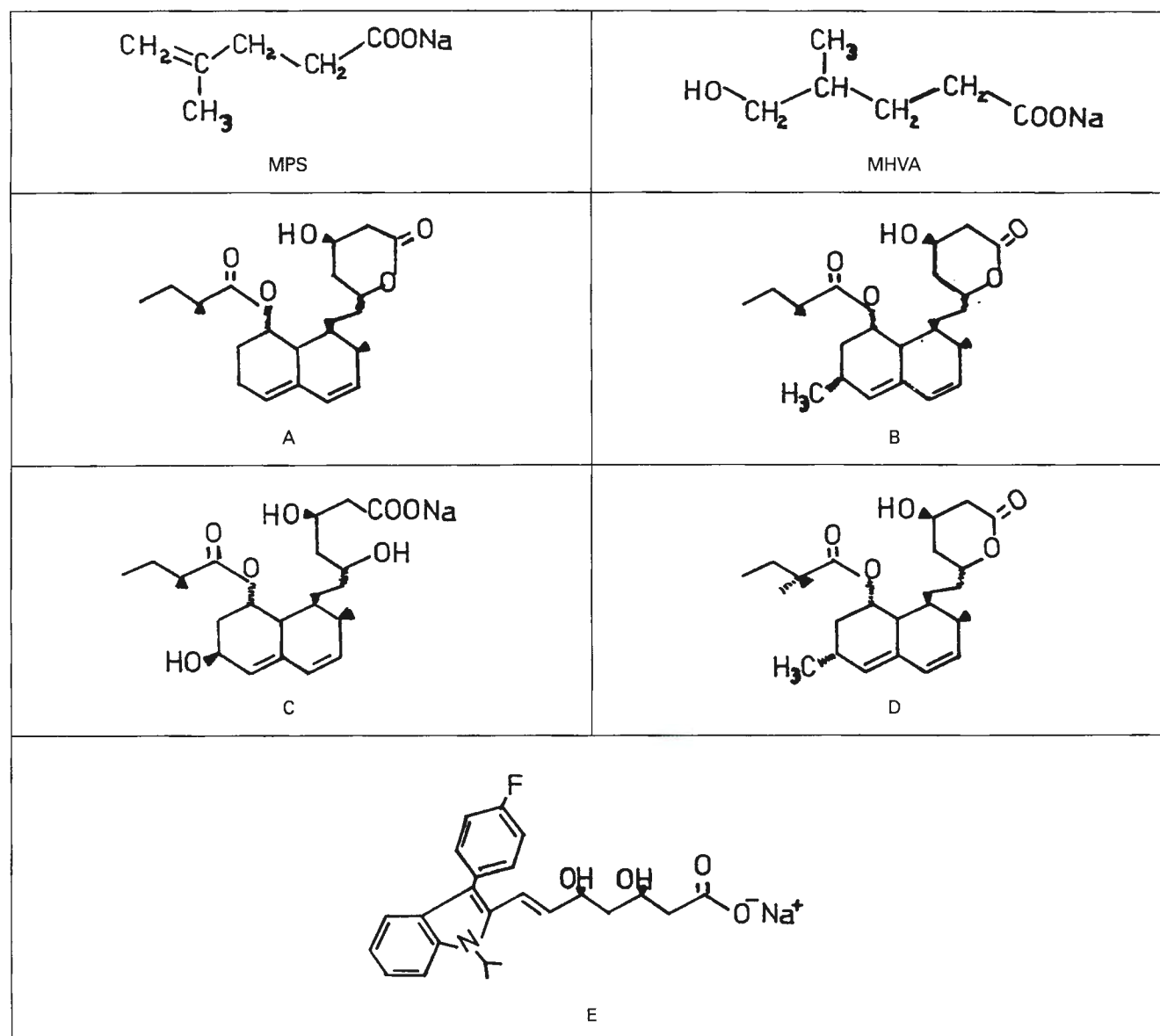


Fig. 2. Algunos inhibidores de la colesterogénesis. Las estructuras A, B, C, D y F son de compuestos del grupo de las vastatinas o estatinas: compactina, lovastatina, pravastatina, simvastatina y fluvastatina, respectivamente. En la parte superior se muestran las estructuras de dos compuestos derivados de la cadena lateral de la diosgenina: las sales sódicas de los ácidos 4-metil-4-pentenoico (MPS) y 4-metil-5-hidrovalérico (MHVA).

mevalonato-2-³H a colesterol, en presencia de dosis crecientes de los análogos del intermediario previo al Mev. Utilizando el MHVA se observó una inhibición mayor con acetato que con mevalonato (Fig. No. 3), lo cual es indicativo de que existe bloqueo en uno de los primeros pasos de la vía, antes del Mev. En cambio, con el MPS hubo inhibición semejante en la incorporación de los dos precursores, resultado que apoyaría un efecto en algún paso posterior al catalizado por la HMG-CoA reductasa (Fig. No. 3). Al probar el MHVA *in vivo*, con dosis de 0.32 a 1.95 mmol/100 g

rata, se observó un 80% de inhibición en la incorporación de acetato a colesterol, a partir de 0.97 mmol/ 100 g de rata. Utilizando MHVA a una dosis de 1.8 mmol/100 de rata, durante 6 días, se produjo una importante inhibición de la incorporación de acetato a colesterol (Cuadro No 1), semejante a la obtenida con una dieta con 1% de colesterol. En el grupo 4 del mismo cuadro se observa que juntos, colesterol y MHVA, producen un efecto inhibitorio mayor que cuando se administraron separadamente. Por otro lado, si se adiciona MHVA a ratas que reciben diosgenina (grupo

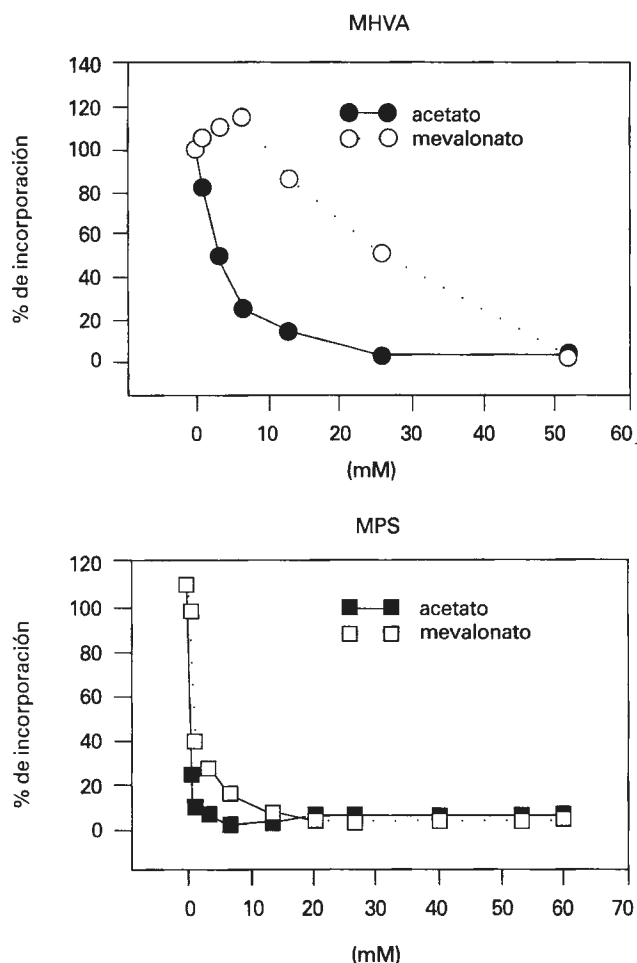


Fig. 3. Incorporación *in vitro* de acetato-1-¹⁴C y mevalonato-2-³H a colesterol en rebanadas de hígado de rata, en presencia de dosis variables de las sales sódicas de los ácidos 4-metil-5-hidroxiálérico (MHVA) y 4-metil-4-pentenoico (MPS). Tomado de la referencia 18.

6 Cuadro No. 1) también se ve un efecto inhibitorio del MHVA con respecto al grupo 5 que recibió sólo diosgenina, sustancia que se conoce aumenta la actividad de la HMG-CoA reductasa.^{15, 19} Sin embargo al medirse la actividad de la enzima HMG-CoA reductasa hepática, no se observaron diferencias entre el grupo control y el tratado con MHVA. Con base en los datos anteriores, se puede postular que ni el MHVA, ni el MPS actúan a nivel de la HMG-CoA reductasa o cuando menos su acción a este nivel no es la más importante como inhibidores de la colesterologénesis, o que el efecto inhibitorio se perdió por dilución de la muestra.

El otro enfoque en la búsqueda de inhibidores es el de los compuestos aislados como metabolitos de hongos o bien obtenidos por procesos de síntesis. De éstos, la mevastatina, anteriormente denominada compactina, ha sido el primer compuesto utilizado en el ser humano. Endo aisló la

Cuadro 1 Incorporación *in vivo* de acetato-1-¹⁴C a colesterol en el hígado de rata

Grupo	Dieta	nmol/g/h	p
1	Control	1600 ± 50	
2	MHVA	511 ± 87	<0.001
3	1% colesterol	656 ± 241	<0.01
4	1% colesterol + MHVA	386 ± 130	<0.001
5	1% diosgenina	4624 ± 338	<0.001
6	1% diosgenina + MHVA	2242 ± 432	>0.10

Los animales recibieron las dietas indicadas durante 6 días. Cuatro días antes de su sacrificio se les administró diariamente el MHVA, por vía oral, a una concentración de 1.8 mmol/100 g de peso corporal. Una hora después de la última dosis recibieron acetato de sodio, 5 mCi/100 g de peso corporal, el cual tenía una actividad específica de 0.166 mCi/mmol. Los resultados están expresados en nanomoles de acetato incorporados a colesterol, por gramo de hígado y por hora. En cada grupo se incluyeron 4 ratas. En valor de p es al comparar cada grupo con el control normal (tomado de referencia 18).

compactina de un cultivo de *Penicillium citrinum*.¹⁶ Aunque este fármaco fue efectivo para reducir el C-LDL, su empleo en las investigaciones clínicas se suspendió debido a los cambios neoplásicos en el tejido linfático intestinal de perros,²⁰ detectados en estudios toxicológicos. El segundo inhibidor utilizado fue la lovastatina.²⁰ Otros compuestos obtenidos más recientemente son la pravastatina y la fluvastatina.

En el caso de las vastatinas o estatinas, el mecanismo primario de la disminución del colesterol es la inhibición de la biosíntesis *de novo* de colesterol, lo cual disminuye el colesterol intracelular, aumentando también la síntesis de proteína de los receptores de LDL y su actividad, con la subsecuente disminución de los niveles de LDL en el plasma. *In vivo* la compactina es efectiva para disminuir los niveles de colesterol en plasma del perro, mono, gallina, conejo, pero no es efectiva en rata, ratón y hamster. Este fármaco también es efectivo en el ser humano. Igualmente hay datos obtenidos en el cerdo que indican que inhibe la síntesis hepática de apoproteína B-100 (apo B-100).²¹

Ya se mencionó anteriormente que el incremento del colesterol total plasmático y del C-LDL está asociado con un mayor riesgo de CHD. Por otro lado, la disminución de las concentraciones de C-HDL parece constituir un riesgo adicional. La disminución del C-LDL puede reducir significativamente la incidencia de ECC, retardar el progreso y promover la regresión de las placas ateroscleróticas en las coronarias nativas y en los injertos venosos de las arteriotomías (*bypass*).²² Brown y col. demostraron recientemente,³ en varones con enfermedad coronaria, que la reducción de C-LDL y de apoproteína B (Apo-B), así como la elevación de C-HDL y de apoproteína A-I (apo A-I) disminuye la progresión de las lesiones de coronarias, aumenta la frecuen-

cia de la regresión y reduce la incidencia de los eventos cardiovasculares. Si en el hombre de edad media con hipercolesterolemia primaria se disminuyen los niveles de C-LDL, esto podría dar como resultado menor incidencia de infartos y de muertes por trastornos coronarios.

La aterosclerosis es una enfermedad común y causa la mayoría de las muertes en el mundo occidental. La enfermedad aterosclerótica comienza en edades tempranas,²³ quizá desde el primer año de vida, con la formación de las estrías grasosas. En los adolescentes y adultos jóvenes pueden encontrarse ya estrías grasosas en las paredes arteriales, acelerándose el proceso de aterosclerosis por la hipercolesterolemia.

La pravastatina es un potente inhibidor de la HMG-CoA reductasa.²⁴ Fue descubierta como un metabolito menor de la mevastatina y más tarde fue producida por transformación microbiana de la mevastatina, empleando *Nocardia autotrófica*.

La compactina y la lovastatina tienen menor parecido con el intermediario previo a Mev y muestran una afinidad aproximadamente diez mil veces mayor por la HMG-CoA reductasa que el sustrato de ésta, la HMG-CoA. Por tanto, es probable que el mecanismo de acción de estos compuestos sea una inhibición competitiva por la enzima. La pravastatina reduce preferentemente la HMG-CoA reductasa hepática y disminuye la síntesis *de novo* del colesterol en el hígado. Esta acción disminuye la concentración intracelular de colesterol y produce un aumento compensatorio en la síntesis de la proteína del receptor de LDL. Esto da como resultado el aumento concomitante del catabolismo de LDL mediado por el receptor.

La apo-B, el componente proteico presente en las LDL y VLDL, no se recambia entre las lipoproteínas y por tanto es un marcador útil para estudiar el metabolismo de éstas. Además, la apo-B es determinante para el catabolismo de LDL mediado por receptores. En el hombre, la apo-B es secretada por el hígado y está contenida en las VLDL, ricas en TAG; estas lipoproteínas son convertidas secuencialmente en IDL y luego en LDL. En los sujetos normolipémicos, toda la apo-B de LDL es derivada del catabolismo de VLDL e IDL.

Estructuralmente, la simvastatina es muy similar a la lovastatina,²⁰ excepto por la presencia de un grupo metilo adicional en la cadena lateral éster y es más potente que la lovastatina. La simvastatina se administra como una lactona que es hidrolizada primariamente en el hígado a la forma beta-hidroxiácido, activa biológicamente. La lactona parece ser más específica para el hígado, puesto que se retiene en mayor grado por este órgano donde se convierte a varios metabolitos activos e inactivos. Después de tres horas, menos del

5% de la simvastatina administrada se encuentra en la circulación sistémica y un 0.5% es recuperada en la orina.²⁵

La simvastatina en dosis terapéuticas ha sido eficaz en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria, produciendo marcadas reducciones en el colesterol total y C-LDL. Las reducciones promedio de colesterol total y C-LDL han sido de 21-33% y 24-40%, respectivamente, lo cual se acompaña de un aumento promedio del C-HDL de 8-13%. Este resultado se obtiene utilizando una dosis única diaria de 10-40 mg.²⁵

El mevalonato, que se forma por la HMG-CoA reductasa, es esencial para la síntesis de diversos compuestos isoprenoides, así como para la colesterogénesis (Fig. No. 1). Uno de estos compuestos es la coenzima Q (CoQ), la cual es un componente del sistema de transporte de electrones para la fosforilación oxidativa acoplada, en la membrana mitocondrial interna. Por tanto, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa podría reducir tanto el colesterol como los productos no esteroideos derivados del Mev. Los niveles séricos de ubiquinona-10 no se modificaron con la administración de dosis terapéuticas de la compactina.²⁶ Es importante señalar, de cualquier modo, que cuando uno utiliza un fármaco que inhibe la biosíntesis de colesterol, a nivel de la HMG-CoA reductasa, se debe poner atención en los productos no esteroideos del MEV, para cuidar que no se afecten éstos en su biosíntesis.²⁷

En otro estudio en el que se midió *in vitro* el efecto de la mevinolina sobre la esterificación del colesterol en intestino, la máxima inhibición de la enzima acetil coenzima A: colesterol aciltransferasa (ACAT), se obtuvo con 100 mg/ml, siendo muy probablemente un efecto de tipo competitivo.²⁸

Por otro lado, la disminución agresiva de los niveles de C-LDL y el aumento concomitante de C-HDL han producido un beneficio significativo tanto en las arterias coronarias nativas como en el material injertado en arterioplastias (*bypass*). El deterioro de las coronarias fue reducido significativamente en los sujetos tratados con vastatinas, solas o combinadas, comparativamente con los que recibieron placebo, y la regresión de la aterosclerosis, indicada por la mejoría perceptible del estado general de las coronarias, ocurrió en el 16% de los sujetos tratados.³

Conclusión y perspectivas

La búsqueda de anticolésterolemiantes ha dado buenos frutos en el último cuarto de siglo, en especial a través del empleo de las vastatinas. Las dosis recomendadas en la terapéutica en general son bajas, con estas dosis su toxicidad parece ser mínima. Su administración se recomienda ha-

cerla una vez al día, por la tarde, en vista de que la biosíntesis de colesterol en el hígado alcanza un máximo a la media noche y un mínimo a medio día.^{29,30}

Estudios toxicológicos en perros, mostraron que la simvastatina, a dosis 50 veces la terapéutica máxima, produjo aumento en la frecuencia de cataratas.²⁵ Hacen falta estudios en animales utilizando dosis elevadas conjuntamente con dietas hiperlipidémicas, situación experimental en que se exacerba mucho la toxicidad de algunas vastatinas, como la lovastatina (Díaz-Zagoya y Asenjo-Barrón, datos no publicados).

Referencias

- Marcus AJ, Hajjar DP. Vascular transcellular signaling. *J Lipid Res* 1993;34:2017-31.
- Díaz-Zagoya JC, Castañeda-Adriano H, Ramírez-Robles S. El metabolismo del colesterol. Estudio de un caso de hiperbetalipoproteinemia familiar. En: Piña E, Peña A, Chagoya V, Martuschelli J, eds. *Temas bioquímicos de actualidad*, México, D.F.: Publicaciones UNAM, 1978:15-29.
- Brown G, Albers JJ, Fisher LD y col. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;323:1289-98.
- Cantú-Brito C, Rodríguez-Saldaña J. Factores de riesgo de enfermedad vascular cerebral. Reunión Internacional sobre Factores de Riesgo Cardiovascular, México, D.F., 1994.
- Altschul R, Hoffer A, Stephen JD. Influence of nicotinic acid on serum cholesterol in man. *Arch Biochem Biophys* 1955;54:558-9.
- Tennet DM, Siegel H, Zanetti ME, Kuron Gwott WH, Walf FJ. Plasma cholesterol lowering action of bile acid binding polymers in experimental animals. *J Lipid Res* 1960;1:469-73.
- Thorp JM, Waring WS. Modification of metabolism and distribution of lipids by ethyl chlorophenoxyisobutirate. *Nature* 1962;194:948-59.
- Goldsmith GA, Hamilton JG, Miller ON. Lowering of serum lipid concentrations. Mechanisms used by unsaturated fats, nicotinic acid and neomycin: excretion of sterols and bile acids. *Arch Intern Med* 1960;105:512-17.
- Brown MS y Goldstein JL. Agentes usados en el tratamiento de las hiperlipoproteinemias. En: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, eds. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 8a. ed, Editorial Médica Panamericana, México, D.F., 1991: 851-72.
- Díaz-Zagoya JC, Laguna-García J, Guzmán García J. Studies on the regulation of cholesterol metabolism by the use of the structural analogue diosgenin. *Biochem Pharmacol* 1971;20:3473-80.
- Juárez-Oropeza MA, Díaz-Zagoya JC, Rabinowitz JL. In vivo and in vitro studies of hypocholesterolemic effects of diosgenin in rats. *Int J Biochem* 1987;19:679-83.
- Steinberg D, Avigan J, Feigelson EB. Effects of triparanol (Mer-29) on cholesterol biosynthesis and on blood sterol levels in man. *J Clin Invest* 1961;40:884-93.
- Starr P, Roen P, Freibrun JL, Schleissner LA. Reduction of serum cholesterol by sodium D-thyroxine. *Arch Intern Med* 1969;105: 830-42.
- Díaz-Zagoya JC, Juárez-Oropeza MA, Mandoki JJ. Alteration of cholesterol synthesis in rat liver as induced by estradiol-17 β . VII International Biophysics Congress and III Panamerican Biochemistry Congress, Mexico City, 1981:313.
- Díaz-Zagoya JC, Hurtado ME, González J. Alteration of cholesterol synthesis in rat liver as induced by 4-methyl-5-hydroxy valeric acid. *Experientia* 1976;32:1138-9.
- Endo A, Kuroda M. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res* 1992;33:1569-82.
- Tazawa K, Kuroda M, Endo A. Time-dependent, irreversible inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by the antibiotic citrinin. *Biochim Biophys Acta* 1977;488:97-101.
- Torres-Jiménez MJ. Variaciones en el metabolismo del colesterol en la rata, inducidas por derivados del ácido valérico. Tesis de licenciatura (biólogo), Facultad de Ciencias, UNAM, México, DF, 1994:89.
- Cayen MN, Dvornick D. Effect of diosgenin on lipid metabolism in rats. *J Lipid Res* 1979;20:162-74.
- MacDonald JS, Gerson RJ, Kornbrust DJ, y col. Preclinical evaluation of lovastatin. *Amer J Cardiol* 1988;62:16J-27J.
- Huff MW, Telford DE, Woodcroft K and Strog WLP. Mevinoline and cholestyramine inhibit the direct synthesis of low density lipoprotein apolipoprotein B in miniature pigs. *J Lipid Res* 1985;26:1175-86.
- Blankenhorn DH, Sharon A, Nessim RL y col. Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 1987;257:3233-40.
- Kwiterovich PO Jr. Detection and treatment of elevated blood lipids and other risk factors for coronary artery disease in youth. En: Numano F, Wissler RW, eds. *Recent advances in atherosclerosis research*. Annals of the New York Academy of Sciences, volume 748. New York, NY, 1995:313-32.
- Ruberfire M, James J, Macie RD, y col. The effect of pravastatin on plasma lipoprotein levels in primary hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1991;151:2234-40.
- Bocuzzi SJ, Bocanegra TS, Walker JF. Long-term safety and efficacy profile of simvastatin. *Am J Cardiol* 1991;68:1127-31.
- Mabuchi H, Haba T, Tatami R y col. Effects of an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase on serum lipoproteins and ubiquinone-10 levels in patients with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1981;305:478-82.
- Molgaard J, Lundh B, Schenklt OA. Long-term efficacy and safety of simvastatin alone and in combination therapy in treatment of hypercholesterolemia. *Atheroscler* 1991;91:S21-S28.
- Fellerman K, Reimann FM, Herold G and Stange EF. Mevinolin, a competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase, suppresses enterocyte esterification of exogenous but not endogenous cholesterol. *Biochim Biophys Acta* 1992;1165:78-83.
- McNamara DJ, Quackenbush FW and Rodwell VW. Regulation of hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. Developmental pattern. *J Biol Chem* 1972;247:5805-10.
- Edwards PA and Gould RG. Dependence of the circadian rhythm of hepatic β -hydroxy- β -methylglutaryl coenzyme A reductase on ribonucleic acid synthesis. A possible second site of inhibition by dietary cholesterol. *J Biol Chem* 1974;249:2891-6.
- Koizumi J, Haraki T, Yagi K y colab. Clinical efficacy of fluvastatin in the long-term treatment of familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1995;76(2):47A-50A.