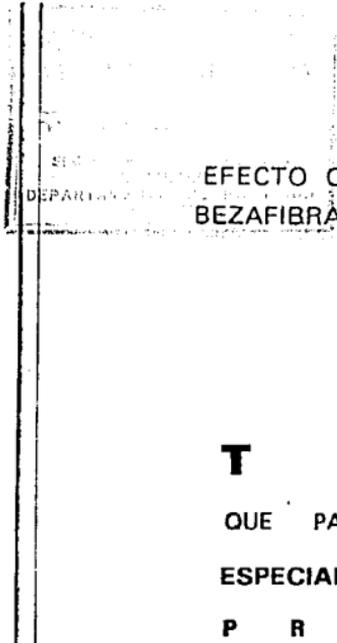


11213
3
22



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL REGIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
ISSSTE



EFECTO COMPARATIVO DEL ACIPIMOX VS
BEZAFIBRATO EN HIPERLIPOPROTEINEMIAS
TIPO IIa, IIb y IV.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA
P R E S E N T A I
DR. SERGIO DELGADILLO BALLINAS



ISSSTE

MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1993



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 está 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.

RESUMEN

Se estudiaron 63 pacientes, 43 mujeres y 20 hombres, de 48 ± 11 años, a los cuales se les dió la dieta fase I de la American Heart Association durante 6 semanas, aquellos que persistieron con colesterol total (CT) mayor de 240 mg/dl y/o triglicéridos (TG) superiores a 250 mg/dl se incluyeron en el estudio. Se dividieron en forma aleatoria en dos grupos, el grupo A, con Acipimox (ACP) 250 mg tres veces al día, y el grupo B, Bezafibrato (BZ) 200 mg tres veces al día. En su visita inicial se valoraron clínicamente, determinando CT, TG, colesterol de alta densidad (CHDL) además de Glu, AST, ALT, Cre, Ac. úrico, BT, y calculando el colesterol de baja densidad (CLDL). El seguimiento se hizo durante 6 meses con visitas a las semanas 8, 12 y 24. Al término del estudio se observó que el BZ redujo significativamente el CT y el CLDL en los fenotipos IIa y IIb (23 y 25%, 23 y 26%), no así en el IV, donde al contrario incrementó sus valores (8 y 27%), con reducción significativa de los TG, en los tres fenotipos (32, 50 y 63%). El ACP mostró efectividad en reducir el CT, CLDL, y TG en los tres fenotipos (12-21%, 6-27% y 18-34%), reduciendo además la glucosa plasmática ($P < 0.05$). Ningun paciente presentó efectos adversos serios.

INDICE

I.- INTRODUCCION	1
II.- JUSTIFICACION Y OBJETIVOS	4
III.- MATERIAL Y METODOS	5
SELECCION Y SEGUIMIENTO	
METODOS ESTADISTICOS	
IV.- RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS	8
V.- DISCUSION	12
VI.- CONCLUSIONES	14
VII.- CUADROS Y FIGURAS	15
VIII.- BIBLIOGRAFIA	22

INTRODUCCION

La Hipercolesterolemia es el mayor factor de riesgo para la enfermedad coronaria, esto se ha demostrado en múltiples estudios epidemiológicos (1-4). Un nivel sérico elevado de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (CLDL) es un factor etiológicamente relacionado con enfermedad vascular aterosclerótica y, en particular con la cardiopatía coronaria (5-9). En diversos estudios epidemiológicos y clínicos se ha observado un efecto protector contra la cardiopatía coronaria producido por niveles derivados de lipoproteínas de alta densidad (CHDL) en suero (10-15). Un bajo nivel sérico de CHDL parece ser un factor de riesgo importante, particularmente en poblaciones con un nivel de colesterol total en suero alto. Ensayos clínicos orientados a reducir el colesterol sérico total elevado (y por consiguiente el CLDL) han demostrado que, tanto si la reducción es alcanzada por medio de dieta como de fármacos, se reduce la frecuencia de cardiopatía coronaria (16-19). Hay una correlación positiva en el grado en que se baja el CLDL y la frecuencia de cardiopatía coronaria (20). La hipertrigliceridemia no ha sido probada que sea un factor de riesgo independiente en el riesgo de padecer enfermedad coronaria, pero se ha documentado que un número importante de pacientes con infarto al miocardio cursan con hipertrigliceridemia, por lo que su papel en la enfermedad coronaria no se ha descartado. (21).

En los estudios de intervención primaria se ha observado -- que la dieta, el empleo de ácido nicotínico, el clofibrato y más recientemente el empleo de acipimox y bezafibrato han mostrado que la disminución del colesterol disminuye el número de infartos al miocardio (22-25).

El Acipimox (ACP) es un análogo del ácido nicotínico que -- tiene similares efectos farmacológicos, pero sin la severidad ni frecuencia de los efectos colaterales de éste. Se reportan con este fármaco porcentajes de reducción del colesterol total del 30%, de LDL del 30%, de triglicéridos del 23-48%, con incremento del HDL del 6-15%. Los efectos colaterales más comunmente observados con el ácido nicotínico son el rubor y la alteración de las enzimas hepáticas, -- con el Acipimox se han reportado pero sin la severidad del ácido nicotínico. Por otra parte con el Bezafibrato (BZ) se reporta reducción del colesterol total del 5-25%, de LDL del 5-28%, triglicéridos del 26-40% e incremento del HDL del 6-23%. Los derivados de los fibratos presentan entre -- sus efectos adversos alteraciones dermatológicas (22%) y he morreológicas (0.8%), siendo menos frecuentes los trastor-- nos gastrointestinales, de la libido y psicológicas (6%). -- La incidencia de estos efectos adversos es muy baja y la re cuperación de los mismos (80%) es muy buena, y fuera de la rabdomiolisis y las alteraciones hepáticas, todos los demás efectos colaterales no tienen mayor importancia. En algunos casos raros se ha observado casos de rabdomiolisis poste-- rior al uso de fibratos, cediendo el cuadro en cuanto se re tira el fármaco (26-36).

Todos los anteriores estudios indican que los pacientes con hipercolesterolemia en los cuales se logran reducir sus niveles de colesterol sérico, disminuyen su incidencia de infarto al miocardio, por lo que los expertos han propuesto -- niveles de colesterol total deseables por debajo de 200 -- mg/dl, de riesgo moderado aquellos de 200-239 mg/dl y de al to riesgo aquellos superiores a 240 mg/dl (37). El trata-- miento de sujetos en riesgo que no alcanzan los niveles deseados después de adherirse a la dieta, es a base de hipoli

pemiantes, las características que deben tener estos medicamentos, debido a que deben ser tomados en forma crónica, es que sean lo menos tóxicos, que no tengan efectos secundarios y ser eficientes en disminuir los niveles de colesterol y triglicéridos en la mayor parte de las hiperlipidemias (IIa, IIb, III y IV) que se acompañan de la elevación de ambos. Debido a la recién disponibilidad relativa del Acipimox se comparará contra un derivado de los fibratos, el Bezafibrato, el cual presenta menos efectos adversos que otros fibratos y que ha demostrado ser útil en el tratamiento de algunas hiperlipidemias (38-42).

JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

JUSTIFICACION

De acuerdo a los estudios epidemiológicos realizados y los de intervención primaria, que muestran que el colesterol - total elevado es un factor de riesgo para enfermedad coronaria y que la disminución de los niveles séricos de éste disminuye la frecuencia de infarto al miocardio, es necesario contar con fármacos con la mayor efectividad y con los menores efectos adversos.

OBJETIVOS

Evaluar la eficacia y seguridad del Acipimox, un análogo - del ácido nicotínico, vs Bezafibrato, un derivado del clofibrato en el tratamiento de hiperlipidemias tipo IIa, IIb y IV. Valorando el efecto de ambos fármacos sobre los niveles de triglicéridos y de colesterol.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se diseñó como prospectivo, con población abierta, transversal, experimental y comparativo. El diseño aleatorio con ACP y BZ, tuvo una duración de 6 meses con una fase de lavado, previo al ingreso del estudio, de 6 semanas.- El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Enseñanza e Investigación del Centro Médico " 20 de Noviembre ", I.S.S.S.T.E.; avalado por el Comité de Etica del mismo C.M. Los pacientes se captaron en la Clínica de Detección Automatizada (CLIDDA) y referidos al servicio de Endocrinología - del H. 20 de Noviembre donde se valoró su ingreso al estudio de acuerdo a los criterios de inclusión, con el consentimiento de cada uno de los pacientes.

SELECCION Y SEGUIMIENTO:

Los pacientes captados en el CLIDDA con CT sérico mayor de 250 mg/dl fueron referidos para su ingreso al estudio, acudiendo todos a una conferencia sobre Hipercolesterolemia e invitados a seguir una dieta fase I de la American Heart Association, con menos de 300 mg de colesterol al día, y el 30% de las calorías a expensas de grasas (10% saturadas, 10% mono-insaturadas y 10% poli-insaturadas) durante 6 semanas, - posterior a la cual se revaloraron CT, TG y CHDL, calculando el CLDL, siendo invitados a ingresar al estudio los que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión:

1. Edad entre 20 y 70 años.
2. De ambos sexos.
3. Hiperlipoproteinemia tipo IIa, IIb y IV.
4. CT plasmático mayor de 240 mg/dl y/o TG mayor de 250 -- mg/dl pero menor de 800 mg/dl.

La clasificación por fenotipos de Hiperlipoproteinemia se realizó de acuerdo a las siguientes cifras de lipidos:

1. Hiperlipoproteinemia IIa: CT mayor de 240 mg/dl y TG menores de 250 mg/dl.
2. Hiperlipoproteinemia IIb: CT mayor de 240 mg/dl y TG mayores 250 mg/dl.
3. Hiperlipoproteinemia IV: CT menor de 240 mg/dl y TG mayores de 250 mg/dl pero menores de 800 mg/dl.

Los criterios de exclusión eran mujeres embarazadas o en edad fértil sin salpingoclasia o dispositivo intrauterino, pacientes tomando hipolipemiantes, diuréticos o cardiotónicos, u otros medicamentos en forma crónica. Pacientes con insuficiencia cardiaca, hepática o renal y aquellos con un sobrepeso mayor del 30%, aquellos que hayan tenido un infarto reciente, al menos durante los últimos tres meses previos al estudio.

Los pacientes que abandonaron el estudio antes de la 5a. visita o presentaron intolerancia al medicamento fueron eliminados del mismo.

Los pacientes captados se dividieron en forma aleatoria en dos grupos, el grupo A recibió ACP 250 mg tres veces al día, y el grupo B, BZ 200 mg tres veces al día, ambos posterior a los alimentos. Posterior a su ingreso al estudio su seguimiento se realizó con visitas en las semanas 8, 12 y 24. En su visita inicial se interrogó sobre antecedentes familiares y personales patológicos, antecedentes de manejo con hipolipemiantes, talla, peso, IMC, FC, TA, y determinaciones CT, TG, CHDL, CLDL, Glu, AST, ALT, Cre, AC. Úrico y CK; en las semanas 8, 12 y 24 se valoraron diferencias de TA, FC, peso, IMC y exámenes de laboratorio así como la aparición -

de síntomas relacionados a ambos fármacos.

METODOS ESTADISTICOS:

Las variables continuas se analizaron por "t" de student pa
reada y no pareada, las discretas por Chi cuadrada y por --
Análisis de Varianza (ANOVA). Se catalogó como diferencia -
estadísticamente significativa cuando la P fue menor de - -
0.05.

RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS

De los 108 pacientes inicialmente captados para el estudio, únicamente 63 lo completaron, 43 (68%) mujeres y 20 (32%) - hombres, con edad de 48 ± 11 años (rango de 24 a 76 años).- Al dividir a los pacientes en dos grupos, el grupo A se conformó de 30 pacientes, 17 mujeres y 13 hombres (57 y 43% respectivamente). El grupo B, con 33 pacientes, 26 mujeres y 7 hombres (79 y 21%, respectivamente). A pesar de la aparente diferencia en sexo, cuando se valoraron por Chi cuadrada, - no hubo diferencia significativa. Las demás variables de la visita inicial fueron similares cuando se analizaron con -- una P mayor de 0.05. (CUADRO I).

Cuando se analizaron en forma global, en el grupo A se observó intragrupalmente, disminución del CT (15%), CLDL (17%), y de TG (27%), siendo los tres estadísticamente significativos, con una P menor de 0.05; en cambio el CHDL se incrementó 4%, (P mayor de 0.05).

Al analizar intragrupalmente el grupo B, observamos disminución de CT, CLDL y TG de 23, 28 y 44%, respectivamente y un incremento del 15% de CHDL; todos con P menor de 0.05.

Cuando comparamos ambos grupos, las muestras basales fueron similares estadísticamente y a la semana 24 únicamente hubo diferencia significativa para TG y CHDL (P menor de 0.05).- (Fig. 1 a 4 y CUADRO II).

HIPERLIPOPROTEINEMIA IIa

El análisis intragrupal del grupo A, disminución del CT, -- CLDL Y TG de 16, 23 y 18%, respectivamente, con una P menor-

de 0.05; y el CHDL se incrementó 11%, sin diferencia estadística.

En el grupo B, observamos resultados similares, con reducción del CT, CLDL y TG de 25, 33 y 32%, respectivamente, -- con una P menor de 0.05; en cambio el CHDL aumentó 11% y -- una P mayor de 0.05.

En el análisis intergrupo, no hubo diferencia estadística -- significativa, P mayor de 0.05 (CUADRO III).

HIPERLIPOPROTEINEMIA I Ib

En el grupo A, el análisis intragrupal mostró disminución -- significativa de los TG desde la semana 8 y hasta la semana 24, de 34% y reducción del CT en la semana 24 del 12%, am-- bas muestras con P menor de 0.05. El CLDL y CHDL con disminuciones del 6 y 8%, respectivamente, sin diferencia significativa (P mayor de 0.05).

En el grupo B, observamos disminución del CT y TG de 31 y -- 50% desde la semana 8, con una P menor de 0.05. El CHDL se incrementó a partir de la semana 12 hasta un 22%, con P menor de 0.05. El CLDL disminuyó hasta un 37%, pero sin signi-- ficancia estadística.

El análisis intergrupo, mostró desde la semana 8, diferen-- cia estadística importante al comparar el CT y los TG, manteniéndose dicha diferencia hasta el fin del estudio. El -- CHDL aumentó hasta un 22%, con P menor de 0.05 a partir de la semana 12. En cambio el CLDL únicamente tuvo significancia estadística en la semana 8 y posteriormente a pesar de -- reducción en el porcentaje no hubo diferencia estadística. (CUADRO IV).

HIPERLIPOPROTEINEMIA IV

El análisis del grupo A, mostró reducción al final del estudio de CT, CLDL y TG de 21, 27 y 20%, respectivamente, pero con P mayor de 0.05 y el CHDL sin cambios aún al final del estudio.

En el grupo B, únicamente observamos disminución en los niveles de TG, 64%, con una P menor de 0.05 en la semana 12, y el CHDL se incrementó 13%, con una P menor de 0.05; y a pesar de aumentar el porcentaje hasta 22%, no hubo diferencia estadística al final de estudio. Llama también la atención, que se incrementaron el CT y CLDL (6 y 27%, respectivamente), pero sin diferencia estadística.

Cuando comparamos entre ambos grupos, únicamente los TG en las semanas 0 y 12, fueron diferentes estadísticamente (P menor de 0.05). (CUADRO V).

OTRAS VARIABLES MODIFICADAS

Es importante comentar que hubo disminución en el grupo A, del peso de 67 ± 8 kg a 65 ± 8 kg, con una P menor de 0.05, y por consiguiente el IMC en este grupo disminuyó de 26 ± 2 a 25 ± 2 , con P menor de 0.05. Otra variable que se modificó en este grupo, fue la glucosa sérica, con disminución de 90 ± 10 a 86 ± 8 mg/dl, P menor de 0.05. El resto de variables no se modificó. En el grupo B, no se observó variaciones importantes ni estadísticamente significativas.

EFFECTOS SECUNDARIOS

27 pacientes presentaron algunos efectos adversos secundarios a ambos fármacos, ninguno severo ni puso en peligro la vida de algún paciente. Únicamente en el grupo A, dos pa-

cientes salieron del estudio por rubor, prurito generalizado malestar general moderado, no muy severos pero si lo referían como muy molesto. Los demás síntomas y alteraciones de las transaminasas que fueron temporales, se muestran en el Cuadro VI, ninguno tuvo valor estadístico, P mayor de -- 0.05.

DISCUSION

El ACP y el BZ, son fármacos con probada efectividad en la reducción de los niveles séricos de los lípidos plasmáticos, existen múltiples estudios donde se ha comparado al ACP con inhibidores de la HMG-CoA y con otros derivados de los fibratos; otros estudios han valorado la eficacia del BZ, los porcentajes de reducción para ACP son de 30% para CT y CLDL, al 23-48% para TG y 6-15% de incremento en CHDL; el BZ en cambio reduce el CT y CLDL del 5-28%, TG del 26-40%, con incremento del CHDL de 6-23%.

Estos resultados son similares a los encontrados en nuestro trabajo, si acaso la respuesta de CT y CLDL en forma global fue menor con ACP en relación a los reportes previos.

Cuando analizamos los resultados por fenotipos, encontramos que el BZ fue más efectivo en reducir el CT, CLDL y TG en las Hiperlipoproteinemias IIa y IIb, el CHDL no tuvo una diferencia significativa a pesar de incremento en el porcentaje.

El ACP, en cambio fue más efectivo para disminuir el CT, CLDL y TG en forma constante en los tres fenotipos, aun cuando en un menor porcentaje si lo comparamos con el BZ, pero en cambio este último no solo no disminuyó los niveles de CT y CLDL en la tipo IV sino que los incrementó.

En relación a los efectos adversos, únicamente 12 pacientes presentaron sintomatología gastrointestinal predominantemente, a pesar de lo referido en otros estudios, donde mencionan estos son poco frecuentes (6%) en cambio en nuestro estudio fueron los preponderantes (11%). Un paciente con ante

cedente de enfermedad acido-péptica y exacerbación de la --
misma durante el seguimiento requirió de manejo con un blo-
queador H2 (cimetidina).

CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos, el BZ demostró mayor efectividad en reducir los niveles de CT, CLDL, y TG, con mayor incremento de CHDL, en las Hiperlipoproteinemias IIa y IIb, donde existe elevación de CT en forma constante. En cambio el ACP tuvo mayor efectividad en el fenotipo IV, donde únicamente hay elevación de triglicéridos, y la disminución de estos por BZ causa aumento en el CLDL y por lo tanto de CT, recordando estos últimos son los que más se relacionan con enfermedad cardiovascular.

Nosotros recomendamos el uso de BZ en pacientes con elevación de CT y CLDL más elevación de TG (Hiperlipoproteinemias IIa y IIb). Y el ACP lo recomendamos en pacientes con hipertriglicéridemia, y sobre todo en el paciente diabético, porque además disminuye la glucemia.

7.- CUADROS Y FIGURAS

VARIABLE	GRUPO A	GRUPO B
No. DE PACIENTES	30	33
EDAD (AÑOS)	50 +- 12	47 +- 10
SEXO FEMENINO	17	26
SEXO MASCULINO	13	7
PESO (Kg)	67 +- 8	64 +- 12
INDICE DE MASA CORPORAL	26 +- 2	26 +- 4
COLESTEROL TOTAL (mg/dl)	278 +- 31	291 +- 58
TRIGLICERIDOS (mg/dl)	253 +- 99	236 +- 96
COLESTEROL ALTA DENSIDAD (mg/dl)	41 +- 10	43 +- 13
COLESTEROL BAJA DENSIDAD (mg/dl)	195 +- 39	209 +- 61

CUADRO 1.- Variables de la población incluida en el estudio.

GRUPO A	SEMANA 0	SEMANA 8	DELTA %	SEMANA 12	DELTA %	SEMANA 24	DELTA %
COLESTEROL	278 +- 31	243 +- 31*	-12	246 +- 38*	-11	235 +- 45*	-15
C.BAJA DEN	195 +- 39	163 +- 30*	-16	170 +- 40	-12	161 +- 45*	-17
TRIGLICERID	253 +- 99	208 +- 95*	-17	195 +- 90**	-22	184 +- 79**	-27
C.ALTA DEN	41 +- 10	45 +- 10	+8	44 +- 9	+6	43 +- 12*	+4
GRUPO B							
COLESTEROL	291 +- 58	219 +- 36*	-24	225 +- 40*	-22	224 +- 36*	-23
C.BAJA DEN	209 +- 61	143 +- 34**	-31	150 +- 40*	-28	149 +- 33*	-28
TRIGLICERID	236 +- 96	157 +- 77**	-33	148 +- 72**	-37	132 +- 57**	-44
C.ALTA DEN	43 +- 13	52 +- 13*	+17	49 +- 11	+12	51 +- 12**	+15

CUADRO 11 Respuesta de CT,CLDL,CHDL y TG a Acipimox y Bezafibrato.

* P = < 0.05 (Intragrupo) * P = < 0.05 (Intergrupo)

GRUPO TTO.	SEMANA 0 (mg/dl)	SEMANA 8 (mg/dl)	DELTA %	SEMANA 12 (mg/dl)	DELTA %	SEMANA 24 (mg/dl)	DELTA %
GRUPO A							
COLESTEROL	290 +- 30	235 +- 33*	-18	239 +- 38*	-17	242 +- 47*	-16
C.BAJA DEN	217 +- 35	160 +- 33*	-26	166 +- 38*	-23	167 +- 50*	-23
TRIGLICERD	173 +- 42	162 +- 54	-6	157 +- 67	-9	141 +- 53*	-18
C.ALTA DEN	45 +- 12	49 +- 9	+8	48 +- 10	+6	51 +- 11	+11
GRUPO B							
COLESTEROL	290 +- 33	223 +- 35*	-23	221 +- 39*	-23	217 +- 31*	-25
C.BAJA DEN	215 +- 30	139 +- 43*	-35	148 +- 41*	-31	143 +- 35*	-33
TRIGLICERD	168 +- 48	132 +- 59*	-21	129 +- 63*	-23	113 +- 56*	-32
C.ALTA DEN	47 +- 12	51 +- 18	+7	49 +- 10	+6	53 +- 10	+11

CUADRO III: Efecto comparativo de Acipimox y Bezafibrato en la Hiperlipoproteinemia IIa.

* P = < 0.05 (Intragrupo) * P = < 0.05 (Intergrupo)

GRUPO TTO.	SEMANA 0 (mg/dl)	SEMANA 8 (mg/dl)	DELTA %	SEMANA 12 (mg/dl)	DELTA %	SEMANA 24 (mg/dl)	DELTA %
GRUPO A							
COLESTEROL	271 +- 19	253 +- 30	-6	260 +- 34	-4	237 +- 40*	-12
C.BAJA DEN	176 +- 20	169 +- 24*	-3	181 +- 42	-2	164 +- 33	-6
TRIGLICERD	342 +- 59	257 +- 108*	-24	241 +- 123*	-29	224 +- 81**	-34
C.ALTA DEN	37 +- 4	42 +- 10	+11	41 +- 7 *	+9	34 +- 6 *	-8
GRUPO B							
COLESTEROL	310 +- 78	211 +- 37*	-31	232 +- 43*	-25	238 +- 43*	-23
C.BAJA DEN	216 +- 83	135 +- 38*	-37	152 +- 37	-29	159 +- 31	-26
TRIGLICERD	331 +- 63	198 +- 90*	-40	184 +- 80*	-44	165 +- 49**	-50
C.ALTA DEN	39 +- 13	49 +- 11	+20	50 +- 12**	+22	49 +- 13**	+20

CUADRO IV.- Efecto comparativo de Acipimox y Bezafibrato en Hiperlipoproteinemia IIb.

* P = < 0.05 (Intragrupo) * P = < 0.05 (Intergrupo)

GRUPO TTO.	SEMANA 0 (mg/dl)	SEMANA 8 (mg/dl)	DELTA %	SEMANA 12 (mg/dl)	DELTA %	SEMANA 24 (mg/dl)	DELTA %
GRUPO A							
COLESTEROL	218 +- 6	244 +- 22	+11	217 +- 47	-0.4	172 +- 11	-21
C.BAJA DEN	130 +- 2	152 +- 42	+14	138 +- 44	+5	94 +- 2*	-27
TRIGLICERD	357 +- 5*	304 +- 126	-14	247 +- 18*	-30	283 +- 7*	-20
C.ALTA DEN	31 +- 2	42 +- 0	+26	39 +- 0	+20	31 +- 7	0
GRUPO B							
COLESTEROL	194 +- 16	229 +- 62	+15	218 +- 55	+11	207 +- 12	+6
C.BAJA DEN	106 +- 40	157 +- 73	+32	152 +- 70	+30	146 +- 30*	+27
TRIGLICERD	314 +- 2*	175 +- 85	-44	110 +- 12**	-64	114 +- 26*	-63
C.ALTA DEN	37 +- 24	43 +- 24*	+13	47 +- 17	+21	45 +- 16	+17

CUADRO V.- Efecto comparativo de Acipimox y Bezafibrato en Hiperlipoproteinemia IV.

* P = < 0.05 (Intragrupo) * P = < 0.05 (Intergrupo)

SINTOMAS GASTROINTESTINALES	ACIPIMOX	BEZAFIBRATO
DISTENSION ABDOMINAL	1	2
DOLOR ARDOROSO EPIGASTRICO	1	3
CONSTIPACION	2	1
SEQUEDAD DE BOCA	0	1
RUBOR, PRURITO GENERALIZADO O MALESTAR GENERAL	2*	0
AST MAYOR DE 42 UI/L	4	4
ALT MAYOR DE 60 UI/L	2	3
BT MAYOR DE 1.0 mg/dl	3	0

CUADRO VI.- Efectos adversos, resultados comparativos de Acipimox VS Bezafibrato.

* P = 0.35 * ELIMINACION DEL ESTUDIO.

ACIPIMOX VS BEZAFIBRATO

COLESTEROL

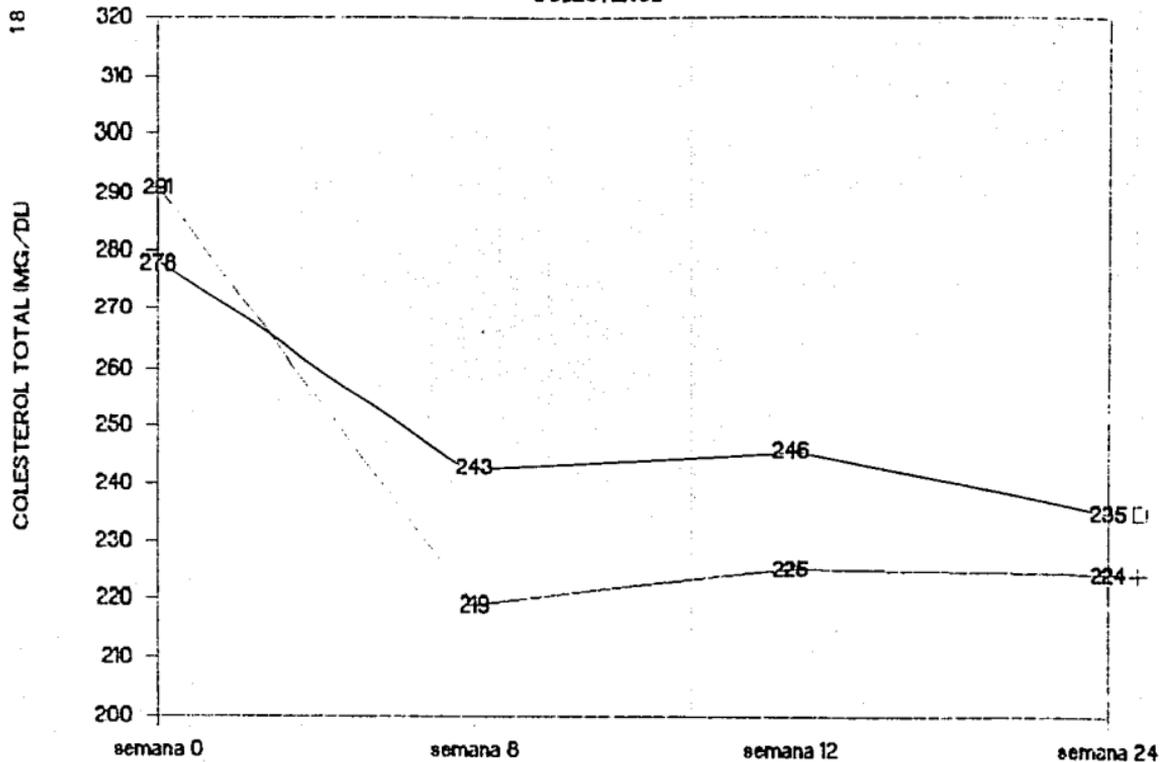


Fig. 1.- Comparativo en Colesterol.
— ACIPIMOX + BEZAFIBRATO

ACIPIMOX VS BEZAFIBRATO

COLESTEROL BAJA DENSIDAD

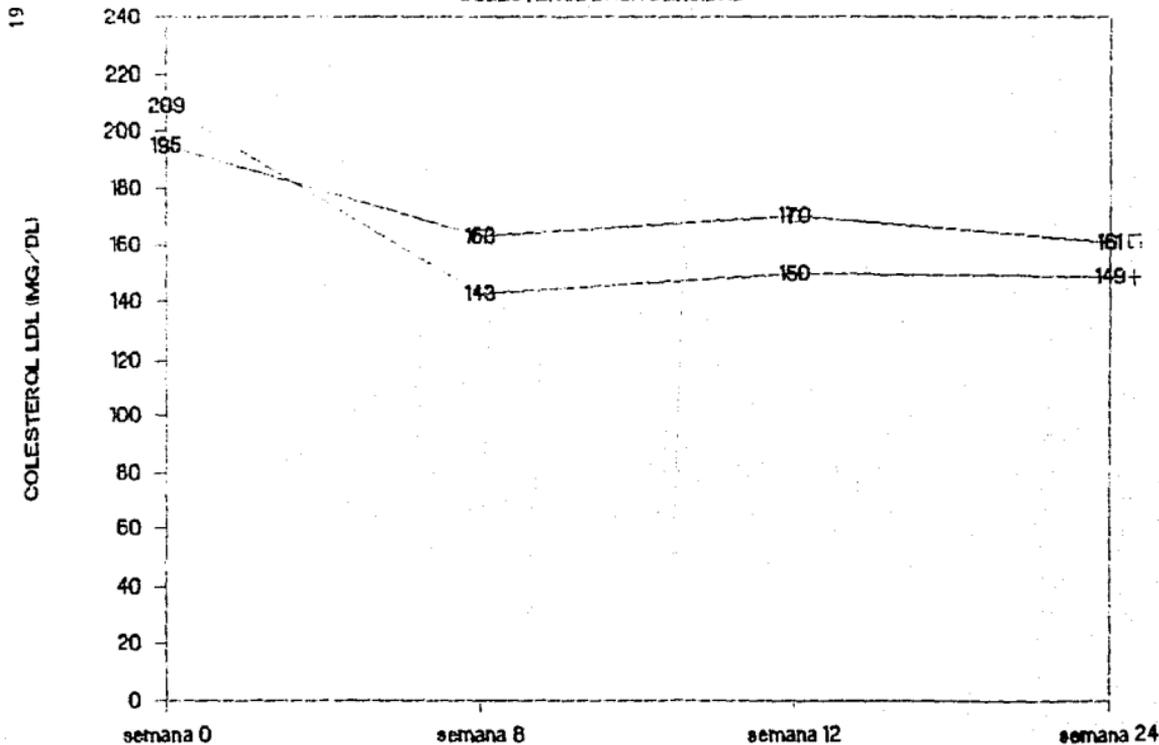


Fig. 4.-Comparativo de LDL.
□ ACIPIMOX + BEZAFIBRATO

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

ACIPIMOX VS BEZAFIBRATO

TRIGLICERIDOS

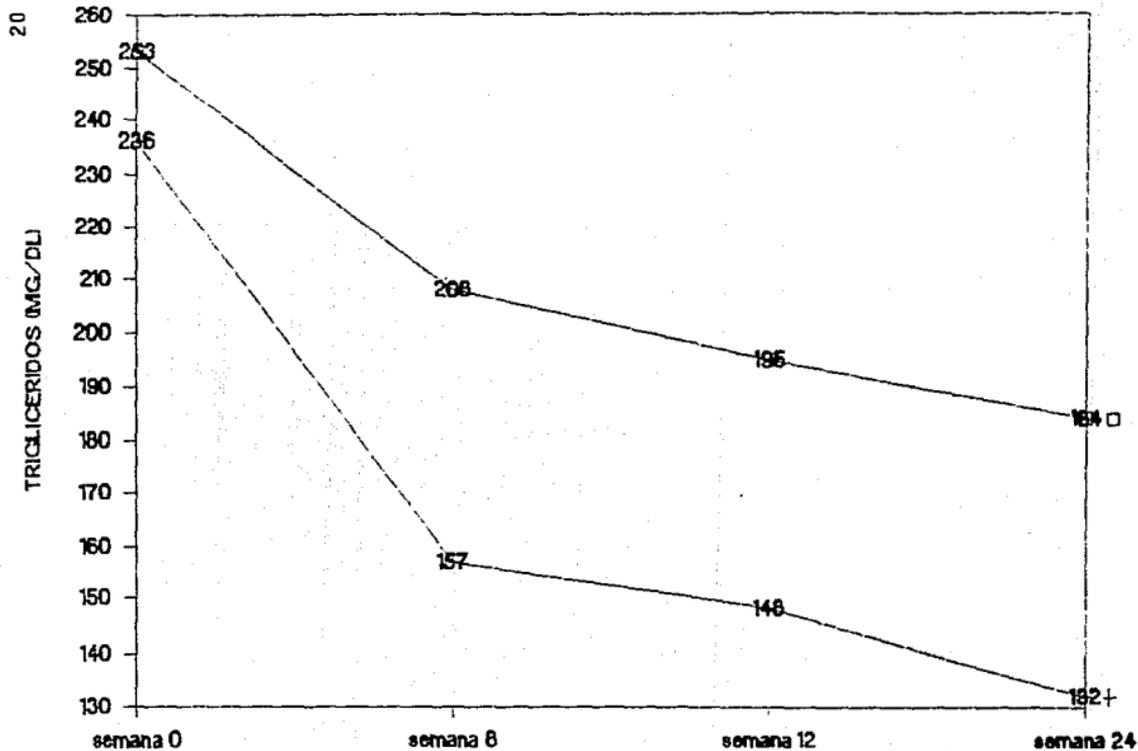


Fig.2.-Comparativo de Triglicéridos.

□

ACIPIMOX

+

BEZAFIBRATO

ACIPIMOX VS BEZAFIBRATO

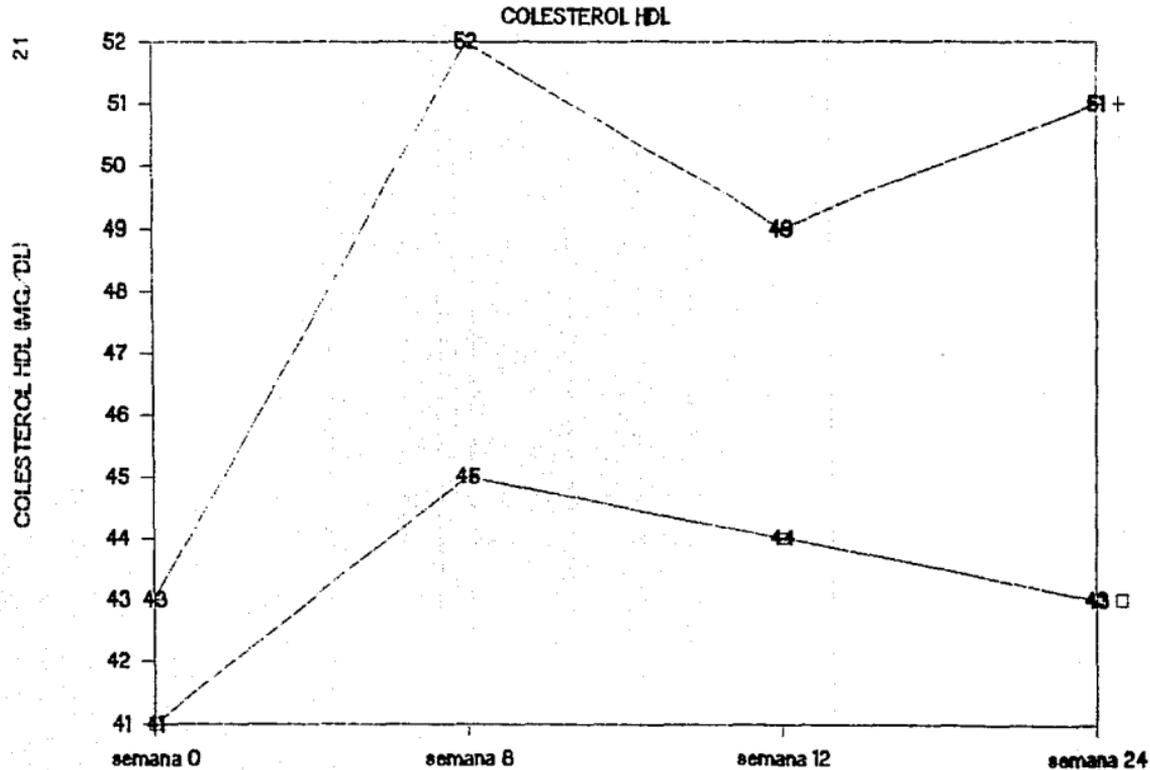


Fig.3.-Comparativo de Colesterol HDL

□ ACIPIMOX + BEZAFIBRATO

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Kannel WB, Castelli W, Gordon T and McNamara PM. Serum - Cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann. Int. Med.* 74: 1-12, 1971.
- 2.- Stamler J, Wentworth D, Neaton JD for the MRFIT Research Group. Is the relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary disease continuous and graded? *JAMA* 256: 2823-8, 1986.
- 3.- Neaton JD, Kuller LH, Wentworth D and Borhani NO. Total an cardiovascular mortality in relation to cigarette smoking, serum cholesterol concentration and diastolic blood pressure among black and white males followed up for five years. *Am. Heart J.* 108: 759-769, 1984.
- 4.- Carlson LA and Bottinger LE. Ischaemic heart disease in relation to fasting values of plasma Trigliceridos and cholesterol. Stockholm Prospective Study. *Lancet* 1;865-8, 1972.
- 5.- Keys A. Seven countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1980.
- 6.- Dawber TR. The FRamingham Study: the epidemiology of atherosclerotic disease. Cambridge, Mass.: Harvard University Press. 1980.
- 7.- American Heart Association Steering Committee for Medical and Community Program. Risk factors and coronary disease: a statement for physicians. *Circulation* 1980; 62:449A-455A.
- 8.- Ross R. The pathology of atherosclerosis -and update. *N Engl J. Med* 1986; 314:488-500.
- 9.- Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361 662 men. *Lancet* 1986; 2:933-6
- 10.- Barr DP, Rus EM, Eder HA. Protein-lipid relationships in human plasma II. In atherosclerosis and related conditions. *Am J Med* 1951; 11:480-93.
- 11.- Nikkila E. Studies on the lipid-protein relationships in normal and pathological sera and the effect of heparina on serum lipoproteins. *Scand J Clin Lab Invest (Suppl)* 1953; 5:Suppl 8:1-1C.

- 12.- Miller GJ, Miller NE. Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischaemic heart-disease. *Lancet* 1975; 1:16-9.
- 13.- Miller NE, Forde OH, Thelle DS, Mjos OD. The Tromso Heart Study high-density lipoprotein and coronary heart-disease: a prospective case control study. *Lancet* 1977; 1; 965-7.
- 14.- Goldon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. *Am J Med* 1977; 62:707-14.
- 15.- Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, Abbot RD, Kalousdian S, Kannel WB. INCidence of coronary heart disease and lipo protein cholesterol levels: The Framingham Study. *JAMA* 1986; 256:2835-8.
- 16.- Turpeinen O, Karvoneen MJ, Perkkarinen M, Miettinen M, Elosuo R, Paavilainen E. Dietary prevention of coronary heart disease: the Finish Mental Hospital Study. *Int J. Epidemiol* 1979;8:99-118.
- 17.- Hjermann I, Velve Byre K, Holme I, Leren P. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease: report from the Oslo Study Group of a randomized trial in healthy men. *Lancet* 1981; 2: 1303-10.
- 18.- Oliver MF, Heady JA, Morris JN, et al. A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate: a report from the Committes of Principal Investigators. *Br Heart J* 1978; 40: 1069-118.
- 19.- Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984; 251: 365-74.
- 20.- Peto R, Yusuf s, Collins R. Cholesterol-lowering trial - results in their epidemiologic context. *Circulation* 1985; 72: III-451. abstract.
- 21.- Austin MA. Plasma triglyceride as a risk factor for coronary heart disease. The epidemiological evidence and beyond. *Amer J Epidemiol* 129: 249-59, 1989.
- 22.- Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: Primary prevention trial with gemfibrozil in middle age men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors and incidence of coronary heart disease. *N. Eng J Med* 1987; 317: 1237-1245.

- 23.- Backenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL, Sanmarco ME, Azen SP and CashinKempfill L. Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. JAMA 1987; 257: 3233-3340.
- 24.- Manninen V. Clinical results with gemfibrozil and background for the Helsinki Heart Study. Am J Cardiol 1983; 52: 35B-38B.
- 25.- Mänttari M, Elo O, Frick MH, et al. The Helsinki Heart Study: Basic design and randomization procedure. Eur Heart J 1987; 8:Suppl 1:1-29.
- 26.- Stuyt PMJ, Stalenhoef AFH, DEackker PNM and Van't Laar A. A comparative Study of the effects of Acipimox and Clofibrate in type II and type IV hyperlipoproteinemia. Atherosclerosis 1985; 55 (1):51-62.
- 27.- Lewis B. Guidelines for individual therapy of hyperlipidemia. Eur Heart J 1987; 8:Suppl. 59-64.
- 28.- Goodman DS, Bradford RH, Brewer HB, et al. Hyperlipidemia in adults. Workshop IV; diagnosis, evaluation and treatment: current status and issues. Circulation sept. 1989; 80(3): 735-738.
- 29.- Havel RJ, Davignon J, Dujovne CA, et al. Hyperlipidemia in adults. Workshop VI; drug therapy. Circulation sept. 1989; 80 (3): 744-748.
- 30.- Tornvall P, Walldius G. A comparison between nicotinic acid and acipimox in hypertriglyceridemia-effects on serum lipids, lipoproteins, glucose tolerance and tolerability. J. Intern Med, Nov. 1991; 230(5): 415-21.
- 31.- Becker M, Staab D, Von Bergman K. Long-term treatment of severe familial hypercholesterolemia in children: effect of sitosterol and bezafibrate. Pediatrics, Jan 1992;89(1) 138-42.
- 32.- Tanutti L, Taboga C, Noacco C. Comparison of the efficacy of pantethine, acipimox, and bezafibrate on plasma lipids and index of cardiovascular risk in diabetics with dyslipidemia. Minerva Med, Oct. 1991; 82(10): 657-63.
- 33.- Pontiroli AE, Lanzi R, Monzani M, Musatti L, Guglielmone C, Pozza G. Plasma Free fatty acids and serum insulin in subjects feeding at 12-hour intervals; effects of methionyl growth hormone and of acipimox, an inhibitor of lipolysis. J Endocrinol Invest, 1992 Feb; 15(2): 85-91.

- 34.- Bruckert E, Truffert J, De Gennes JL. Comparison about the efficacy and tolerability between simvastatin and bezafibrate in the treatment of hypercholesterolemia. *Ann Med Interne (Paris)* 1991; 142(7):505-10.
- 35.- Sgro C, Escousse A. Side effects of fibrates (except liver and muscle). *Therapie*, 1991 Sept-Oct: 46(5): 351-4
- 36.- Aranega A, Gonzalez FJ, Aranega AE, et al. Effects of fibric acid derivatives on accumulation of actin in myocardocytes. *Int J Cardiol*, 1991 Oct: 33(1):47-54.
- 37.- The Expert Panel. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation and treatment of the high blood cholesterol in adults. *Arch Int Med* 1988; 148:36-39.
- 38.- Study Group, European atherosclerosis Society. The recognition and management of hyperlipidaemia in adults: A policy statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur heart J* 1988; 9:571-600.
- 39.- Schaefer EJ, Levy RI. Pathogenesis and management of lipoprotein disorders. *N Eng J Med* 1985; 312(20): 1300-1310.
- 40.- Jones IR, Swai A, Taylor R, et al. Lowering of plasma glucose concentrations with bezafibrate in patients with moderately controlled NIDDM. *Diabetes Care*, 1990 Aug; 13(8): 855-63.
- 41.- Winocour PH, Durrington PN, et al. The effect of bezafibrate on very low density lipoprotein (VLDL), intermediate density lipoprotein (IDL), and low density lipoprotein (LDL) composition in Type I diabetes associated with hypercholesterolaemia or combined hyperlipidaemia. *Atherosclerosis*, 1992 Mar; 93(1-2): 83-94.
- 42.- Bradford RH, Goldberg AC, Schonfeld G, Knopp RH. Double-blind comparison of bezafibrate versus placebo in male volunteers with hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis*, 1992 Jan; 92(1):31-40.