

11227
67
Ri-



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
FACULTAD DE MEDICINA
I. S. S. S. T. E.
H.G. DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO**

***"COMPARACION DE LA EFECTIVIDAD DE LA
PRAVASTATINA CONTRA DIETA EN PACIENTES
CON HIPERCOLESTEROLEMIA"***

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A :

DRA. PATRICIA GUADALUPE ZARATE LEYVA



ISSSTE

**MEXICO, D. F.
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1996



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.

FIRMAS

Jose Agustín Hernández Viruel

DR. JOSE AGUSTIN HERNANDEZ VIRUEL
Coordinador del Servicio de Medicina Interna
Titular del Curso de Medicina Interna

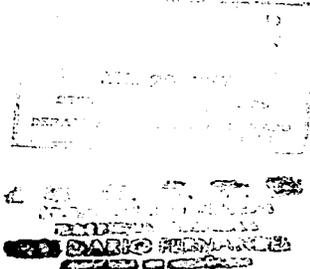
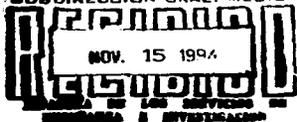
J. Rangel Rojo

DR. JAVIER RANGEL ROJO
ASESOR DE LA TESIS.

Jose Luis Fernández Fernández

DR. JOSE LUIS FERNANDEZ FERNANDEZ
JEFE DEL SERVICIO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION.

L. S. S. S. T. E.
SUBDIRECCION GRAL. MEDICA



A JOSE JUAN

Esposo y Compañero, por su gran amor, cariño y apoyo incondicional que me otorgó en todo este tiempo.

A MIS PADRES,

Por su gran cariño, ejemplo y apoyo en toda mi formación.

A MIS HERMANOS,

ENRIQUE, ARTURO, ALEJANDRO, ROBERTO, ALMA LETICIA, VICTOR, IVONNE, LOURDES, JANETTE, JAIRO Y RICARDO, por su gran entusiasmo y estímulo que me transmitieron para mi superación.

A MI TIA ELIDE,

Por el cariño y la motivación que me brindó para terminar esta etapa.

A DON JOSE Y CRISTINA,

Por su cariño y hospitalidad.

AGRADECIMIENTOS

Doy mi más sincero agradecimiento a mis profesores, por su gran enseñanza y paciencia que me otorgaron durante mi formación.

DR. JAVIER RANGEL ROJO

DR. MARIO COLINA BARRANCO

DR. JOSE AGUSTIN HERNANDEZ VIRUEL

DR. JOSE LUIS ARIAS ORTIZ

DR. JESUS GARZA GARCIA

INDICE

<i>RESUMEN</i>	<i>1</i>
<i>SUMMARY</i>	<i>2</i>
<i>INTRODUCCION</i>	<i>3</i>
<i>MATERIAL Y METODOS</i>	<i>7</i>
<i>RESULTADOS</i>	<i>9</i>
<i>GRAFICAS Y TABLAS</i>	<i>12</i>
<i>DISCUSION</i>	<i>24</i>
<i>CONCLUSIONES</i>	<i>26</i>
<i>BIBLIOGRAFIA</i>	<i>27</i>

RESUMEN

La principal causa de cardiopatía después de los 40 años de edad es la aterosclerosis, es un padecimiento vascular degenerativo sistémico(1). Actualmente se han estudiado diferentes tipos de hipolipemiantes como, la pravastatina que es un inhibidor de la reductasa de la (HMG-CoA). Disminuye eficazmente el colesterol total sérico al reducir el de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Produce, además una disminución sustancial en los triglicéridos plasmáticos. Por lo que el propósito de este estudio es comparar la efectividad de pravastatina con dieta hipolipídica; se estudiaron 52 pacientes, treinta del sexo femenino y veintidos del sexo masculino con edades entre 40 a 79 años; contando con más de dos factores de riesgo para la hipercolesterolemia, siendo el más frecuente el sedentarismo y el tabaquismo. Al inicio del estudio sus niveles de colesterol séricos fué mayor de 240mg/dl. Se dividieron en tres grupos, un grupo de 23 pacientes se inició con pravastatina, a 9 pacientes se les dio una dieta baja en colesterol, y 19 pacientes se combinó dieta y pravastatina, se realizó un seguimiento durante seis meses, tomando niveles séricos de colesterol, triglicéridos, HDL, lipoproteínas, glucosa, tensión arterial y peso. Se encontró que disminuyeron los niveles séricos de colesterol hasta un 27% con pravastatina y dieta. Consideramos que es buena elección la pravastatina, además de que no presentaron efectos secundarios. Pero es necesario una investigación a largo plazo.

SUMMARY

Main cause of cardiopathia after 40 years old is Atherosclerosis(1), it's a disease of nutrition and metabolism, not a degenerative disease.(18) Nowadays several kinds of hipolipmiantes, have been studied, as pravastatina inhibitor of the reductasa (HMG-CoA). The serum total cholesterol is decreased efficiently, as reducing from lipoproteinas from low density (LDL). It also produces a therefore this survey has the purpose of comparing effectivity of pravastatina with a diet lower in cholesterol; 52 patients were studied, 30 female and 22 male with average from 40 to 79 years old, having more than two risk factor for hipercholesterolemia but the more important are tabaquism and sedentarism. At the beginning of the survey levels of serum cholesterol were 240 mg/dl. They were divided into three groups, one group with twenty three patients were began with pravastatina, nine of them were supplied a dietary lower cholesterol were treated with dietary and pravastatina, a following was carried out during six month taking serum levels cholesterol, trigliceridos, HDL, lipoproteins, glucose, blood pressure and weight. We found that level serum cholesterol were reduced in 27% with pravastatina and dietary. We consider pravastatina as a good choice and it also doesn't show secondary effects. But we also consider necessary a research in the future.

INTRODUCCION

Múltiples estudios clínicos y epidemiológicos han demostrado una fuerte asociación entre hiperlipidemia y enfermedad coronaria, el estudio de FRAMINGHAM, es uno de los que más ha contribuido a nuestra comprensión de los factores de riesgos y la aterosclerosis coronaria(5). Desde 1948 se ha estudiado en un grupo de hombres y mujeres la aparición de manifestaciones clínicas de la enfermedad coronaria. Mientras que en los últimos 30 años se han logrado grandes avances para identificar los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular y disminuir la frecuencia de enfermedad coronaria a través del tratamiento(2). En los sesenta, por ejemplo, los médicos abogaron por el cese del tabaquismo como medida preventiva. En los setenta el Programa de Educación Nacional contra la Hipertensión en estados unidos promovió una campaña que estableció guías para el diagnóstico y tratamiento apropiado de esta enfermedad. En los ochenta se enfocó el diagnóstico y manejo de la hipercolesterolemia, con guías de control del colesterol que surgieron en Estados Unidos, Canadá, Europa y Japón. Así mismo las tasas de mortalidad han declinado en los países industrializados.

Sin embargo el propósito de este estudio es determinar la efectividad de la pravastatina comparandola con la dieta, ya que la evidencia existente relacionada con la hipercolesterolemia y cardiopatía coronaria, son bien

conocidos. Diversos estudios han demostrado una correlación positiva entre los niveles elevados de colesterol y un aumento en la cardiopatía coronaria (3,6) tanto en mujeres como en varones y en particular en pacientes diabéticos(16).

También, los sujetos con enfermedad coronaria comprobada por angiografía(20) y los sobrevivientes de infarto al miocardio (22) muestran hipercolesterolemia, con mayor frecuencia que los no afectados.

Dentro de los factores de riesgo que se han puesto de manifiesto son: factores no modificables (herencia, antecedentes familiares, edad mayores de 40 años , sexo: masculino). Factores modificables o mayores (Hiperlipoproteinemias, hipertensión arterial , tabaquismo, diabetes) y factores menores(obesidad, sedentarismo, estrés, anticonceptivos orales, hiperinsulinismo, hipertiroidismo) . El estudio de FRAMINGHAM indica que el riesgo de enfermedad arterial coronaria aumenta 2-3% por cada 1% de aumento del colesterol plasmático(5). El factor de riesgo que más contribuye al desarrollo de la enfermedad arterial coronaria es la hipercolesterolemia. El tabaquismo que es otro factor de riesgo mayor, y que aumentado en la última década según estadísticas tanto en pacientes femeninos como masculinos, se describe una teoría para explicar su mecanismo aterógeno, el fumador con carboxihemoglobinemia de 10-20%, y por tanto con hipoxia, altera la permeabilidad endotelial para las LDL. Por la

hipoxia se inhibe en la medida la degradación de las mismas, así como citocromooxidasa de la pared del vaso. Por lo que el fumador suele ser hiperlipidémico, con disminución de HDL y con aumento en la aglutinación plaquetaria.

En 1965, Fredrickson, Levy y Lees dieron un gran paso al presentar su clasificación fenotípica de las hiperlipoproteinemias. Y en 1971, ésta fue refrendada por la OMS(1). La clasificación fenotípica se diferencia en cinco grupos, y se subdivide al II A y B, y donde es especialmente aterógena la variedad II que es frecuente y la III que es rara.

La relación entre aterosclerosis y colesterol se ha confirmado en diversos estudios clínicos. el trabajo de los doctores; Joseph Goldstein y Michael Brown, ha contribuido, notablemente, al conocimiento de la función del colesterol en el organismo (3). Comprender como se regulan las LDL plasmáticas, estableciendo que el nivel de las LDL está regulado por un receptor del LDL, una glicoproteína de la membrana celular que remueve a las LDL del plasma através de endocitosis mediada por receptores.

Los receptores fisiológicamente importantes de LDL, se localizan sobre todo en la superficie celular de los hepatocitos. El contenido del colesterol en estas células hepáticas regula el número de receptores de LDL en la superficie. Cuando hay más colesterol en los hepatocitos el

número de los receptores de LDL disminuye y los niveles de colesterol LDL aumentan por otro lado, al bajar el contenido de colesterol en los hepatocitos se estimula la producción de receptores para LDL y se reducen los niveles de colesterol LDL plasmático. Entender este proceso fisiológico abre la puerta a medidas innovadoras para el manejo de la hipercolesterolemia una de ellas es la inhibición de la reductasa HMG-CoA.

Entre esta clase se encuentra la pravastatina que cuenta con una potencia alta, estructura hidrofílica, e inhibición selectiva de la síntesis de colesterol en el hígado así como mínima alteración del metabolismo de los esteroides en otros órganos. La pravastatina disminuye el colesterol plasmático al interferir con su biosíntesis. La síntesis endógena del colesterol involucra más de 20 pasos enzimáticos. La enzima limitante, reductasa de HMG-CoA, convierte a la HMG-CoA en mevalonato, el primer sustrato de colesterol, así como de otros intermediarios esteróles. La pravastatina es un inhibidor específico de la enzima reductasa de la HMG-CoA. Esta reacción ocurre al inicio de la vía del colesterol y por lo tanto no conduce a la acumulación de sustratos tóxicos. (4).

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 52 pacientes, 29 femeninos y 22 masculinos, estos fueron detectados en la consulta externa de Cardiología, Medicina Interna y Endocrinología, en donde se realizó una encuesta para conocer los factores de riesgos cardiovasculares y niveles séricos de colesterol, triglicéridos, colesterol HDL, lipoproteínas, glucosa, peso. Estos datos fueron obtenidos por el o los o investigadores. Se solicitó una primera determinación de colesterol sérico en ayunas, perfil de lípidos, glucosa, triglicéridos. En el consultorio al ser vistos por primera vez se les tomó tensión arterial y se les pesó. A todos los pacientes que se les encontró con un colesterol mayor de 200, con una edad mayor de 40 años se les incluyó en el estudio.

Se seleccionó el tratamiento para cada paciente, en un grupo de 9 pacientes que contaban con una hipercolesterolemia entre 200 y 400 se les inició con una dieta de 1,500 calorías baja en colesterol; 23 pacientes que contaron con los niveles séricos de colesterol más elevados se les inició con pravastatina, y los restantes 19 pacientes se les inició con un tratamiento combinado a base de pravastatina y dieta. Se hizo un seguimiento de las determinaciones de colesterol y perfil de lípidos así como glucosa, peso y tensión arterial cada 2 meses durante 6 meses. Se concluyó el seguimiento y se

analizaron los resultados por el método estadístico " T de Student". Los criterios que se tomaron en el estudio son:

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Colesterol mayor de 200mg/dl
- Edad mayor de 40 años

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Edad mayor de 70 años .
- Niveles séricos de colesterol menores de 200 mg/dl.
- Se excluyeron dos pacientes porque se confirmó que uno de ellos con edad menor de 40 años, y el otro paciente contaba con nivel de colesterol normal.

RESULTADOS

La proporción de personas que reportamos en nuestro estudio fue de 52, con un 57% del sexo femenino y un 43% del sexo masculino, su edad más frecuente consistió en un rango de 50 a 69 años de ambos sexos, (ver graf.2). Dentro de los factores de riesgo el que ocupó el primer lugar fue la edad ya que fue una variable que utilizamos en el estudio, posteriormente lo siguió el sedentarismo con un 76%, cardiopatía isquémica fue el tercer lugar con 68%, Obesidad con 66%, el tabaquismo y la hipertensión arterial ocuparon el mismo lugar con un porcentaje mayor de la mitad (58%), la Diabetes ocupó un 50% , siendo el menos frecuente el estilismo con un 40% como podemos observar en la grafica 3 y 4. Como debía de esperarse todos los pacientes contaban con más de 2 factores de riesgo, encontrando que 21 pacientes presentaron hasta 4 factores de riesgo que representa el 40% de la muestra total, y se presentaron 2 pacientes que tuvieron hasta 6 factores de riesgo como se representa en la gráfica 5. En la gráfica 6 se pueden mostrar que los niveles de colesterol previos al tratamiento, que se encontraron en los pacientes con un nivel mínimo de 240 y un máximo de 600 mg/dl, prevaleció los niveles de colesterol sérico de 300 a 400 mg/dl en 26 pacientes que equivalen al 50%.

TRATAMIENTO: A la muestra total de nuestro estudio se le administró una terapéutica individual y combinada; al 45% se lo trató solo con pravastatina otro 18% con dieta y a un 37% en forma combinada con dieta y pravastatina (gráfica 7).

Se analizaron los resultados de acuerdo a la prueba estadística T de STUDENT. En la gráfica 8, se observan los resultados de los pacientes tratados con pravastatina, se encuentra una media al inicio de 340 y una desviación estandar de 81.24 comparando al finalizar el estudio que contaron con una media de 219 una desviación standar de 35 esta disminución de los niveles de colesterol fue de 64.4% obteniendo una P menor de 0.001 siendo esta significativa. En cuanto a la dieta se seleccionaron solo 9 pacientes los cuales fueron los que contaron con niveles de colesterol más bajo al iniciar el estudio, se analizaron los resultados al inicio, a los 2 meses y a los 4 meses del estudio encontrando una media al inicio de 268 una desviación estándar de 3.33 y al finalizar el estudio se encontró una media de 196 de colesterol sérico con una desviación estandar de 8.38 , esta disminución de los niveles de colesterol fue hasta de un 73%, la P fue menor de 0.001 por medio de la T DE STUDENT siendo esta significativa (Gráfica 9).

Aquí es donde se muestra la disminución más alta de colesterol por medio de la dieta consideramos que estos resultados se obtuvieron probablemente porque los pacientes

tratados con dieta eran los que tenían más bajo nivel de colesterol sérico.

En la gráfica 10, podemos observar los resultados del colesterol al inicio, a los 2 meses y a los 4 meses; de los pacientes que fueron tratados con pravastatina y dieta, al inicio contaron con una media de 250 de colesterol y una desviación estándar de 88.8 a los 4 meses se obtuvo una media de 216 y una desviación estándar de 55.4.

En este grupo contó con un porcentaje en la disminución de los niveles de colesterol sérico de 61.7%, obteniendo una P menor de 0.001 por medio de la prueba estadística T de STUDENT siendo esta significativa.

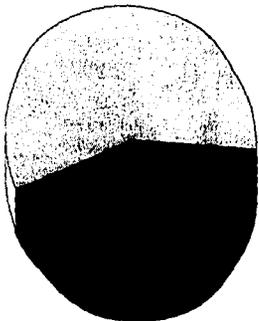
También se comparó los resultados de pravastatina contra los de dieta y pravastatina en pacientes no pareados obteniéndose una P de 0.378 por medio de la T de STUDENT no encontrándose diferencia significativa. (gráfica 11)

Por otra parte se compararon los resultados al inicio y a los 4 meses en pacientes no pareados tratados con pravastatina y el otro grupo tratado sólo con dieta obteniéndose una P menor de 0.001 siendo esta significativa, por medio de la prueba estadística T de STUDENT.

PRAVASTATINA EN LA HIPERCOLESTEROLEMIA

DISTRIBUCION POR SEXO

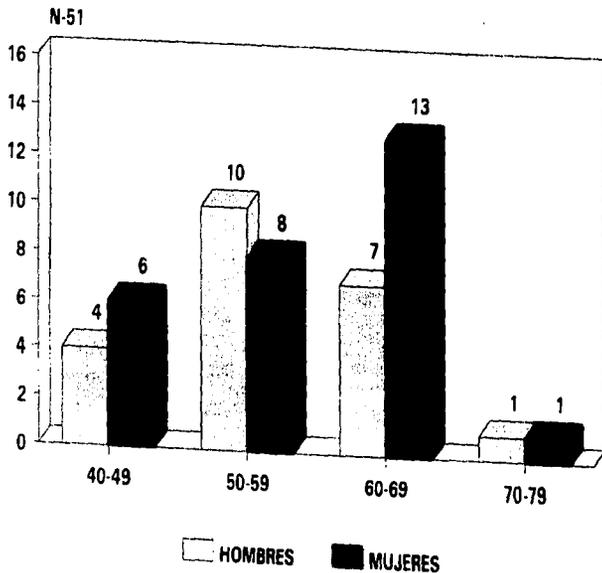
MUJERES
29.57%



HOMBRES
22.43%

HOSPITAL DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO

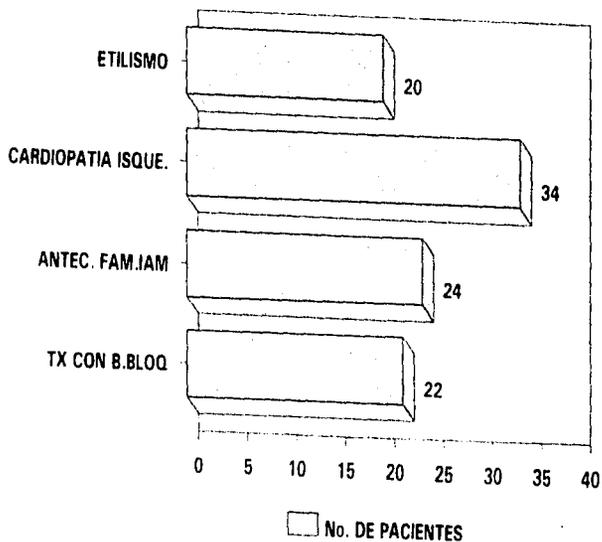
PRAVASTATINA EN LA HIPERCOLESTEROLEMIA EDAD Y SEXO



HOSPITAL DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO

PRAVASTATINA EN LA HIPERCOLESTEROLEMIA

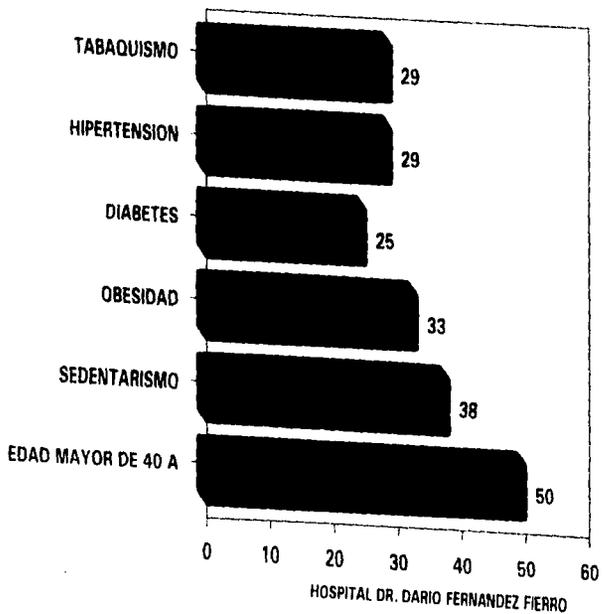
FACTORES DE RIESGO



HOSPITAL DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO

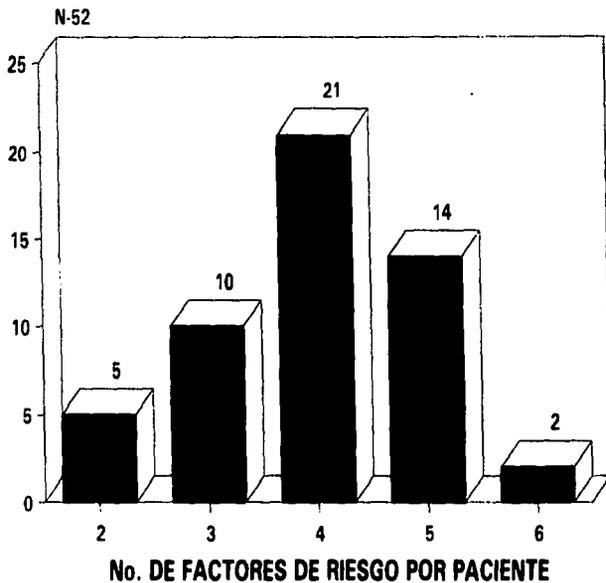
PRAVASTATINA EN LA HIPERCOLESTEROLEMIA

FACTORES DE RIESGO



PRAVASTATINA EN LA HIPERCOLESTEROLEMIA

FACTORES DE RIESGO

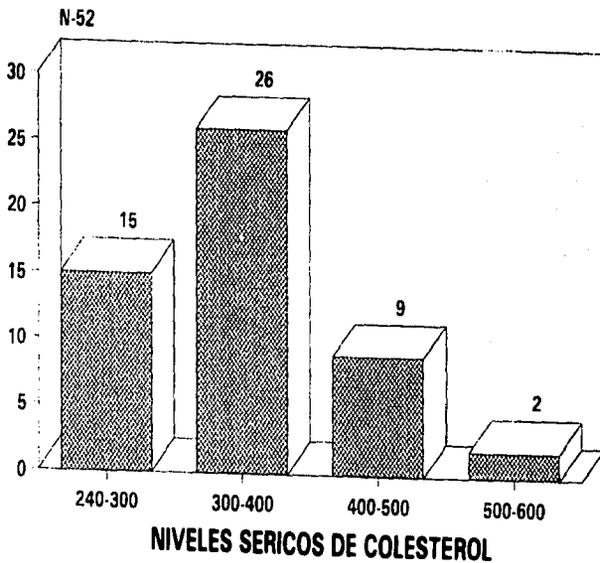


HOSPITAL DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO

PRAVASTATINA EN LA HIPERCOLESTEROLEMIA

NIVELES SERICOS DE COLESTEROL

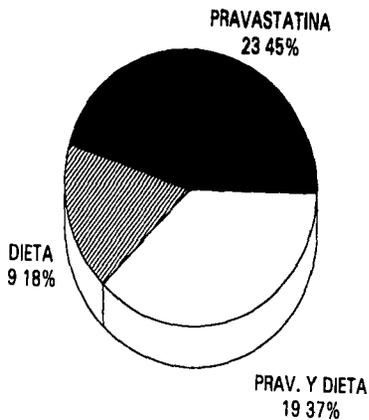
PRETRATAMIENTO



HOSPITAL DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO

PRAVASTATINA EN LA HIPERCOLESTEROLEMIA

DISTRIBUCION DE TRATAMIENTO

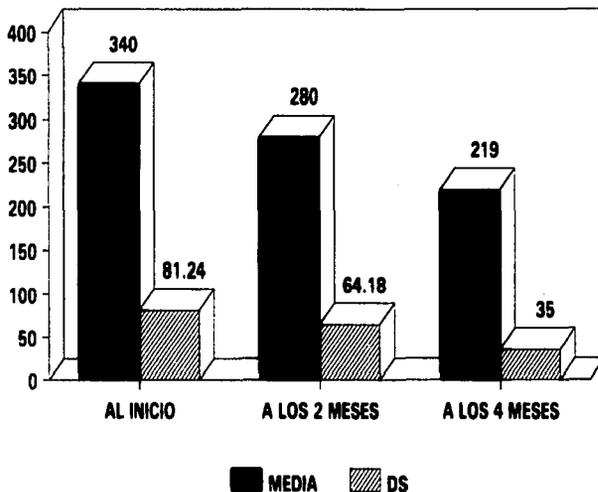


HOSPITAL DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO

PRAVASTATINA EN LA HIPERCOLESTEROLEMIA

NIVELES SERICOS DE COLESTEROL CON PRAVASTATINA

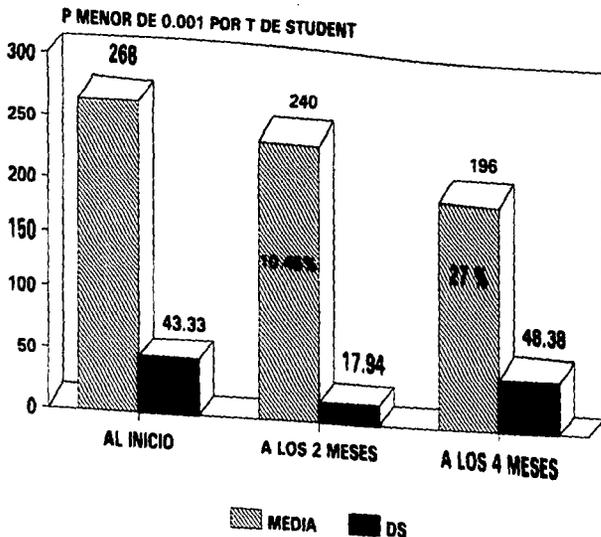
P MENOR DE 0.001 POR T DE STUDENT



HOSPITAL DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO

PRAVASTATINA EN LA HIPERCOLESTEROLEMIA

NIVELES SERICOS DE COLESTEROL CON DIETA

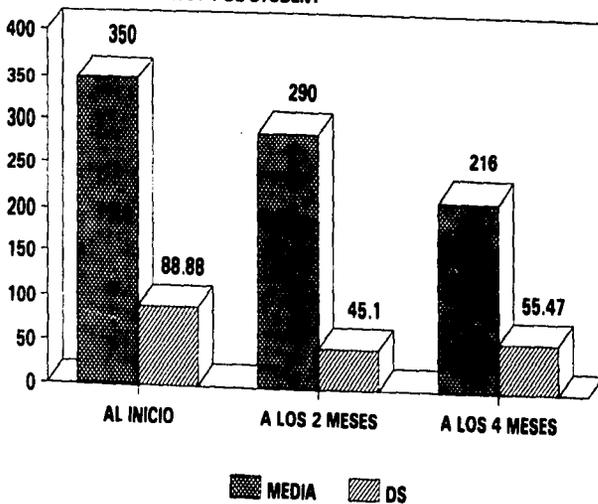


HOSPITAL DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO

PRAVASTATINA EN LA HIPERCOLESTEROLEMIA

NIVELES SERICOS DE COLESTEROL CON PRAVASTATINA Y DIETA

P MENOR DE 0.001 T DE STUDENT

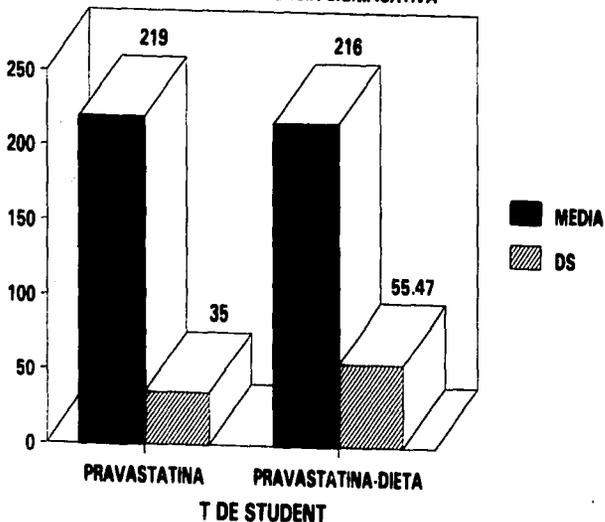


HOSPITAL DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO

PRAVASTATINA EN LA HIPERCOLESTEROLEMIA.

NIVELES SERICOS DE COLESTEROL A LOS 4 M. CON PRAVASTATINA SOLA Y COMBINADA

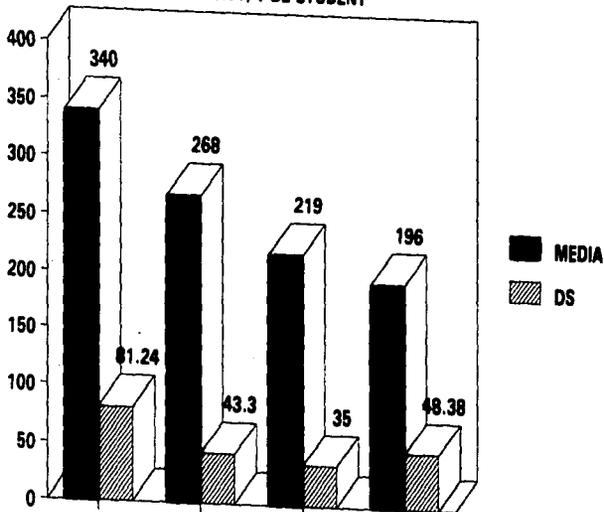
P = 0.378 NO HAY DIFERENCIA SIGNIFICATIVA



HOSPITAL DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO

PRAVASTATINA EN LA HIPERCOLESTEROLEMIA NIVELES SERICOS DE COLESTEROL

*Y** P MENOR DE 0.01; T DE STUDENT



PRAVASTATINA AL I. DIETA AL I PRAVASTATINA 4 DIETA AL I PRAVASTATINA 4 M. **

HOSPITAL DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO

DISCUSION

En los resultados obtenidos en nuestro estudio es de llamar la atención, que de la muestra escogida de pacientes con hipercolesterolemia tratados con, dieta, pravastanina y combinación de estos últimos, observamos que los niveles séricos de colesterol bajaron notablemente en los pacientes tratados con dieta. Esto lo podríamos explicar ya que fué escogido el grupo de pacientes con niveles de colesterol más bajo se les inició el tratamiento con dieta, y a los pacientes con colesterol más elevado se les inició tratamiento con pravastatina. Aunque en el estudio resultó la dieta más efectiva, según la literatura nos habla respecto que no solo, basta de tratamiento a base de dieta en la mayoría de los pacientes se ha demostrado que el tratamiento farmacológico, sin embargo es necesario continuar el estudio por tiempo prolongado para determinar si la dieta es del todo confiable, también debemos tomar en cuenta que el lapso del estudio fué solo de 6 meses, y que los pacientes en México es difícil que se sometan a dietas bajas en colesterol por tiempos prolongados.

Dentro de la edad, la más frecuente en el estudio fué entre 60 y 69 años predominando el sexo femenino, y contaron con factores de riesgo mayores, casi su totalidad de los pacientes, el principal fue el sedentarismo con esto podríamos considerar el ejercicio como tratamiento, aunado a dieta o

pravastatina, posteriormente la obesidad, y se pudo comprobar que varios de los pacientes contaron con tabaquismo o hipertensión (58%) esto es alarmante, por lo que podríamos apoyar al programa de educación nacional contra la hipertensión y el cese del tabaquismo.

Se encontró la diabetes en un porcentaje del 50%, esto padecimiento cada vez avanza más y es un factor de riesgo muy importante para la hipercolesterolemia, y así mismo para la cardiopatía isquémica, por lo que podríamos ayudar para a la campaña para el diagnóstico oportuno de la diabetes por medio de exámenes. También llama la atención que un 96% de los pacientes contaron con más de dos factores de riesgo, con esto nos damos cuenta de la importancia de concientizar a nuestros pacientes sobre la cardiopatía coronaria, para iniciar manejo hipocolesterolemiante, lo antes posible, y cambiar de alguna manera sus hábitos tanto alimenticios como rutinarios.

CONCLUSIONES

Finalmente pudimos comprobar que la pravastatina fué efectiva en el manejo de hipercolesterolemia, en los seis meses de seguimiento con nuestros pacientes, y que ningún paciente abandonó el manejo ya que su administración fué fácil y sus efectos secundarios son escasos, y lo más importante es que se encuentra dentro de nuestra institución con esto podemos utilizarla con todos los pacientes que lo ameriten. Lo que se discutió en nuestro estudio fue que la dicta baja en colesterol tuvo resultados muy alentadores, esto nos habla que es un a buena opcion y habria que escoger a nuestros pacientes que contaran con colesterol más bajo y así determinar el tipo de tratamiento adecuado.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Ignacio Chavéz Rivera. *CARDIOLOGIA* última edición, ed. Médica Panamericana. 1993, 789-830.
- 2.- Dr. Gerd Assmann, M. Gotto Jr, *Las hipertriglicéridemias: riesgo y manejo*. *The American Journal of cardiology* 1991;30-42.
- 3.- Carlson LA, Bottiger LE, *Risk factors for myocardial infarction in the stockholm prospective study: A14 year follow-up focussing on the role of plasma cholesterol*. *Acta Med.* Scand 1979;206(5):351-360.
- 4.- William A Scott. *Mechanism of action and differential pharmacology of pravastatina e hydrophile and selection HMG-CoA reductores e inhibitors*. *FASEB Journal* 1988; abstract 44-45.
- 5.- William P. Castelli. *Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholestery levels the Framingham study*. *JAMA* nov 28 1986 vol. 256 no. 20.
- 6.- Carlos Labottiser LE *Ischemic heart disease in relation ship to testing values of plasma triglycerides and cholesterol*. *Lancet* 1972;1:9865-862.

- 7.- Goldstein JL, Brown MS. Regulation of low-density lipoprotein receptors: Implications for pathogenesis and therapy of hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Circulation* 1987;76 (3):504-507.
- 8.- Grundy SM. Hypertriglyceridemia: Mechanisms, clinical significance and treatment. *Med.clin.North Am* 1982;66:519-535.
- 9.- Holmes Dr. Jr. Elucback. Association of risk factors variables and coronary artery disease documented with angiography. *Circulation* 1981;63:293-299.
- 10.- Kameda k. Matzuzawa. Increased frequency of lipoprotein disorders similar to type III hyperlipoproteinemia in survivors of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1984;51:241-249.
- 11.- Pan, HY et al. Comparative pharmacokinetics of pravastatin, an HMG CoA Reductase inhibitor, in healthy elderly and young male subjects. *J clin Pharmacol* 1989;29 (10).
- 12.- Pan, HY et al. Pharmacokinetics of Pravastatin, and HMG CoA reductase inhibitor, in healthy female subjects. *J Clin Pharmacol* 1988;942.
- 13.- Gotto AM, Gorry GA, Thompson JR. Relation ship between plasma lipid concentrations and coronary artery disease in 496 patients. *Circulation* 1977;56:875-883.

14. - Hulley SB, Resnmann. *Epidemiology as a guide to clinical decisions: The association between triglyceride and coronary heart disease.* *N Engl J Med.* 1980;302 (25):1383-1389.
15. - National Heart, Lung and Blood Institute consensus development panel. *treatment of hypertriglyceridemia.* *JAMA* 1984;251:1196-1200.
16. - Petterson B, *Prematura death and associated risk factors in urban middle-aged men.* *Am J Med* 1984;77:418-426.
17. - Cohn PF, *Serum lipid levels in agiographically defined coronary artery disease.* *Ann Intern Med.* 1976;84;241-245.
18. - Jeremiah Stamler and Jamea D. Neaton. *Benefits of lower cholesterol.* *Science & American* 1994; May/June 28-37.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**