

11213 1
LEJM



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL "20 DE NOVIEMBRE"
I. S. S. S. T. E.

EFFECTIVIDAD DE LA PRAVASTATINA EN
LA HIPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA
MODERADA
(ESTUDIO DOBLEMENTE CONTROLADO)

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALIDAD EN ENDOCRINOLOGIA
P R E S E N T A :
DR. ALVARO EMILIO ARCEO ORTIZ



ISSSTE

MEXICO, D. F.

1993

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

INDICE.

TITULO.....	1
HOJA DE FIRMAS.....	2
DEDICATORIAS.....	3
RESUMEN.....	5
INTRODUCCION.....	6
JUSTIFICACION Y OBJETIVOS.....	10
MATERIAL Y METODOS.....	11
RESULTADOS.....	14
ANALISIS DE RESULTADOS.....	18
DISCUSION.....	19
CONCLUSIONES.....	21
CUADROS Y FIGURAS.....	22
BIBLIOGRAFIA.....	29

RESUMEN.

El objeto del estudio es observar la efectividad y seguridad de la Pravastatina a una dosis nocturna de 10 mg en el tratamiento de la Hipercolesterolemia moderada.

Se estudiaron pacientes que presentaran Colesterol Total entre 200 y 260 mg/dl y menos de 350 de Triglicéridos, después de un período mínimo de seis semanas de adherirse a una dieta prudente, Fase I de la Asociación Americana del Corazón, y que presentaran más de dos factores de riesgo. Los criterios de exclusión: mujeres fértiles, infarto agudo al miocardio reciente, insuficiencia cardíaca, hepática ó renal, hipertensión arterial no controlada, diabetes mellitus, alcohol y drogadicción.

Los pacientes fueron separados en dos grupos al azar, el grupo A recibió Pravastatina y el B Placebo. Los pacientes fueron vistos en la semana 0, 6, 13 y 26, y se determinó previo a éstas; Colesterol Total, Triglicéridos, Colesterol HDL y las pruebas de seguridad.

La Pravastatina disminuyó los valores de Col T, Col LDL, Triglicéridos en 15.9, 19.4 y 8.5% respectivamente y sin modificarse el Col HDL. El grupo Placebo no modificó en forma significativa los niveles de alguno de los lípidos. No se presentaron efectos adversos importantes en el grupo Placebo y solo un paciente con Pravastatina suspendió el medicamento.

INTRODUCCION.

Los estudios epidemiológicos han mostrado que el colesterol es uno de los principales factores de riesgo para presentar complicaciones vasculares, especialmente a nivel del miocardio (infarto agudo), y la mayor relación se ha observado con el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) con valores por encima de 130 mg/dl (1, 2, 3, 5).

Los estudios de intervención han mostrado que la disminución del Colesterol Total (COL T) por medio de la dieta o fármacos disminuyen la frecuencia de infarto agudo al miocardio. Estudios recientes han mostrado que el tratamiento intensivo detiene, retarda o revierte los ateromas en pacientes con puentes vasculares por aterosclerosis coronaria (3, 4, 6, 7).

Las recomendaciones de los grupos de expertos en base a los estudios epidemiológicos indican que el colesterol total deseable es el menos de 200 mg/dl; el de riesgo moderado entre 200 y 239; y el de alto riesgo, mayor a estas cifras (8, 9, 10, 11, 12).

La dieta solo reduce aproximadamente el 10% en promedio del COL T por lo que una parte de los pacientes requieren de fármacos para su manejo asociado a la dieta (13, 14, 15, 16).

Actualmente los hipocolesterolémicos más útiles y eficaces son los Inhibidores de la Hidroxi-metilglutaril-Coenzima A reductasa (HMG-Co A reductasa), ya que no solo inhiben la síntesis de Colesterol (Col) sino aumentan el catabolismo por incrementar el número de re

ceptores de LDL hepáticos(17,18,19,29,30,31). Uno de los inhibidores HMG Co A reductasa es la Pravastatina que ha demostrado ser efectivo y teóricamente es el de menor riesgo de los que actualmente se encuentran disponibles(20).

La Inhibición que promueven estos fármacos constituye el paso limitante en la biosíntesis intracelular del Col. Al depletarse la poza intracelular del Col aumenta el número de receptores de las lipoproteínas de baja densidad(LDL-C) que se expresan en la superficie de hepatocitos y por ende mayor número de LDL depuradas del plasma(21). Estas drogas disminuyen el Col de las LDL-C hasta en un 35 a 40% en promedio, incluso en pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota(1,10).

La Pravastatina, previamente conocida como Eptastatina, CS-514 ó SQ-31,000, es un inhibidor hidrofílico de la reductasa de la HMG-Co A reductasa. A diferencia de otras drogas de este grupo, se administran las dosis de este fármaco en forma activa(22, 23, 24, 25). Estudios Preclínicos han demostrado que la pravastatina es un inhibidor selectivo de la síntesis de Col en el hígado, lo cual puede deberse a su captación preferencial por este órgano(5, 9, 29, 31).

En estudios preclínicos y clínicos se ha demostrado que produce una disminución del Col T del 14 al 25%, de las LDL-C del 19 al 34% con dosis que varían desde 5 a 40 mg al día(26,27,30,31,32, 33).

Con dosis de 10 mg al día de Pravastatina se ha encontrado un porcentaje de reducción a las 8 semanas de tratamiento hasta del 6.1% con incremento a 20.5% cuando se utilizan dosis de 20 mg también al día, en las cifras de Col T en grupos pacientes japoneses(29,30,31).

Por otra parte en otros trabajos, se ha encontrado que el porcentaje de reducción de las LDL-C con dosis de 5, 10, y 20 mg oscilan en un 17.5, 22.9 y un 30.8% respectivamente durante 12 semanas en población americana(28, 29, 30, 31, 32, 33, 34).

Otros grupos de trabajo se han analizado los porcentajes de reducción, iniciando con dosis de 10 mg y posterior a varias semanas de tratamiento se ha duplicado la dosis y se han encontrado reducciones de las LDL-C hasta de un 6.5% en población caucásica Norteamericana(5 35).

Además se ha encontrado que con dosis por arriba de 20 mg de esfármaco las reducciones sobre el colesterol total y las LDL-C se acompañan de incrementos sobre las lipoproteínas de alta densidad(HDL-C) (33, 34, 35).

Se ha encontrado en estos mismos grupos que los efectos sobre los triglicéridos(TGL) son menos importantes(31, 32, 33, 34,35).

Los Inhibidores de la HMG-Co A reductasa han mostrado ser efectivos en disminuir los niveles del Col T y las LDL-C en la Hipercolesterolemia Primaria moderada(HCPM)(1, 2, 3, 5, 7, 15, 23, 31, 33).

La HCPM es una condición muy frecuente en las zonas urbanas y estudios epidemiológicos de poblaciones cerradas han mostrado que su frecuencia oscila entre 40 y 50%, tomando en cuenta cifras de Col T por encima de 200 mg/dl.(2,3, 35).

La Pravastatina, un inhibidor HMG-Co A reductasa ha mostrado ser efectivo en reducir los niveles del Col en la Hipercolesterolemia primaria y presentar pocos efectos secundarios(29, 30).

En pacientes con otros factores de riesgo (tabaquismo, hipertensión arterial, obesidad, sedentarismo) es recomendable tener cifras de Col T por debajo de 200 mg/dl así como de LDL-C por debajo de 130 (21, 25, 28).

Desde hace un par de años a la fecha se ha demostrado en algunos trabajos que el uso de la Pravastatina en dosis bajas de 10 a 20 mg su eficacia en la HCPM es excelente a pesar de su relativa vida media corta (29, 30, 31, 33, 34, 35).

El motivo de su uso por la noche se ha explicado primero en animales de experimentación y post. en humanos; la Actividad de la HMG-Co A reductasa a nivel hepático ha mostrado que varía en forma diurna con un pico de actividad que ocurre a la media noche. Este ritmo diario de la biosíntesis del Colesterol también se ha demostrado en humanos (34, 35).

Lo que no se sabe con exactitud, es si la inhibición de la HMG-Co A reductasa es requerida continuamente ó episódicamente durante un periodo de 24 horas para aumentar efectivamente los receptores de LDL-C en su producción, y bajar las concentraciones del Col elevado (1, 26, 27, 29, 31, 33, 34, 35.)

Se ha demostrado finalmente que con dosis altas de la Pravastatina su eficacia y seguridad en pacientes con HCPM aumenta en forma significativa; sin embargo dosis bajas ó moderadas de dicho fármaco también son excelentes para los pacientes y muy bien toleradas (34, 35).

JUSTIFICACION Y OBJETIVOS.

JUSTIFICACION.

La experiencia que se obtenga en el manejo de las Hiperlipoproteinemias normará el empleo de estos fármacos en la Hipercolesterolemia leve en nuestro Instituto.

OBJETIVOS.

General. Es evaluar la eficacia y la seguridad de la Pravastatina en pacientes con Hipercolesterolemia Primaria leve con Colesterol Total entre 200 y 260 mg/dl con dos ó más factores de riesgo en asociación con la dieta, el ejercicio y la recomendación de dejar de fumar.

Específico. Es observar el descenso del Colesterol en pacientes tratados con Pravastatina ó placebo. Ver las diferencias clínicas y de laboratorio de la Pravastatina contra el Placebo.

MATERIAL Y METODOS.

Se estudiaron a 45 pacientes con HCP moderada, 9 del sexo masculino y 36 del femenino con edades comprendidas entre 27 y 61 años de edad, enviados al Servicio de Endocrinología del Hospital Regional 20 de Noviembre del I.S.S.S.T.E. por la Clínica de Detección y Diagnóstico automatizado(C.L.I.D.A.). Todos estos pacientes habían recibido una plática de Hipercolesterolemia y una dieta hipocolesterolémica Fase I cuando menos 6 semanas antes del inicio del tratamiento.

Todos los pacientes tenían cuando menos dos factores de riesgo (Tabaquismo, hipertensión arterial, historia familiar ó personal de infarto agudo al miocardio, obesidad ó sedentarismo) y que tuvieran entre 200 y 260 mg/dl de Colesterol Total y menos de 350 de Triglicéridos. Si se incluyeron a las mujeres fértiles(a menos que hubieran sido esterilizadas por Oclusión intratubaria bilateral ó con antecedentes de uso de dispositivo intrauterino), pacientes que recibieron fármacos(corticosteroides, antiácidos, estrógenos, progestágenos, andrógenos, agentes hipolipemiantes e inmunosupresores), pacientes con historia de abuso de drogas ó alcohol, infarto agudo al miocardio ó cirugía cardíaca en los 3 últimos meses, angina de pecho inestable, insuficiencia cardíaca pobremente controlada, hipertensión no controlada; pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota ó de algún otro tipo, hiperlipoproteinemias tipo I, III, IV ó V; y enfermedades de otro tipo(hepatobiliar obstructiva, síndrome nefrótico ó evidencia de insuficiencia renal, pancreatitis crónica, enferme

dad que pueda interferir con la absorción gastrointestinal, síndrome de Cushing, Lupus eritematoso sistémico, disproteinemia, porfiria, diabetes mellitus e hipo ó hipertiroidismo); obesidad excesiva (mayor del 40% del peso corporal ideal) y finalmente pacientes que tuvieran impedimento por alguna causa personal.

Los pacientes con intolerancia al fármaco, abandono del mismo por cualquier causa fueron eliminados.

Diseño experimental. Es un estudio doble ciego, clínico, transversal, prospectivo, comparativo y terapéutico. Los pacientes recibieron una tableta que contenía 10 mg de Pravastatina (Grupo de estudio) ó una tableta de las mismas características conteniendo Placebo (Grupo control).

La dosis del fármaco fue duplicada después de la tercera visita (semana 13) si los niveles del Colesterol total eran mayores de 200 mg/dl. Los pacientes tomaron las tabletas antes de acostarse y fueron vistos en las semanas 6, 13 y 26. Se realizó un interrogatorio a los pacientes sobre los efectos secundarios y una exploración física breve y uno ó dos días previos a la visita se le tomó una muestra de sangre para la realización de exámenes de laboratorio (Biometría hemática completa, glucosa, nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina, calcio, ácido úrico, transaminasa glutámico oxalacética y pirúvica, fosfocinasa de creatina, fosfatasa alcalina, proteínas totales, albúmina y colesterol total así como lipoproteínas de baja como de alta densidad y los triglicéridos.

Estos exámenes se repitieron en cada visita. Al final del estu-

dio se abrió el código y se compararon los datos clínicos y el análisis de laboratorio intragrupo e intergrupo. Desde el punto de vista estadístico se usó la "t" de student para las variables continuas y la X²(Chi cuadrada) para las discretas(Análisis por cómputo), así como el límite de confianza fué de 0.05(se usó el Test de Bartlett para la homogeneidad de la Varianza; si la p era menor de 0.05 se usó el método de Kruskal-Wallis y si ésta era mayor el método usado fué el Análisis de Varianza(A.N.O.V.A.).

RESULTADOS.

En el grupo con Pravastatina se encontró que las determinaciones y porcentaje de reducción en el Colesterol Total en la semana 6 fué de 207 mg/dl(-10.7%), en la semana 13 190(-18.1%) y en la 26 se incrementó levemente a 195(-15.9%).

Las determinaciones de HDL no tuvieron modificaciones en el porcentaje de incremento significativas; solo en la semana 6 hubo un aumento de 45 a 51 mg/dl(+13.33%) reduciendo en las semanas 13 y 26 a 43(-4.4) y 42(-6.6) respectivamente(Ver figura 2).

Respecto a las LDL-C se observó una reducción desde la semana 6 estadísticamente significativo, siendo de 154 a 128 mg/dl(-16.8%) disminuyendo en la semana 13 a 116(-24.6%) e incrementándose a 124 (-19.4%) en la 26(Ver figura 3).

Los Triglicéridos mostraron una disminución significativa solo en la semana 13 de 163 a 145 mg/dl(-11.04%), incrementándose en la semana 26 a 149(-8.5%)(Ver figura 4).

El Índice de Masa Corporal(IMC) no hubieron cambios significativos, iniciando con 26 en la semana 0 y terminando en la 26 con la misma cifra.

El peso de los pacientes osciló entre 63 y 64 kg en promedio durante las 4 visitas.

En cuanto al Grupo Placebo las cifras del Colesterol Total descendieron no significativamente; en la semana 6 se observó de 235 mg/dl a 225(-4.2%) en la 13 y a 227(-3.4%) en la 26.

Las HDL tampoco se modificaron significativamente e incluso se incrementó de 44 a 45 a la semana 13, volviendo a la cifra inicial de 44(0%) en la 26(ver figura 2).

Respecto a las LDL-C se encontró que tampoco hubo reducción significativa, siendo de 156 en la semana 13 y aumentando a 145 en la 26(+3.8%)(Ver figura 3).

Los Triglicéridos se incrementaron de 164 a 172 en la semana 6, y a 176(+7.3%) en la 13, bajando a 163(-1) en la 26(ver figura 4).

El IMC osciló entre 25 y 26 y tampoco existieron variaciones significativas. El peso varió entre 60 a 62 kg con tendencia a la reducción en la semana 26(-1.6%).

Para los grupos tratados con pravastatina y Placebo ver los cuadros I y II.

Respecto a los mismos grupos pero clasificados por sexo encontramos que el grupo Pravastatina tuvo 24 pacientes de los cuáles 19 fueron femeninos y 5 del sexo masculino representando esto 42.2 y 11.1% respectivamente del total de los 45 pacientes del estudio.

El Col T tuvo un porcentaje de reducción del -13.7% en el sexo femenino y del -17.9% en el masculino.

Las HDL-C tuvieron una reducción importante de las mismas siendo estadísticamente más significativo en el grupo masculino con -15.38% respecto a un 6.3% en el grupo femenino.

Las LDL-C mostraron una disminución significativa en ambos sexos siendo de -19.7 y de -17.7% para el sexo femenino y masculino respectivamente.

Los triglicéridos mostraron una disminución importante en el sexo masculino con una diferencia de -25% siendo de -3.18% para el sexo femenino.

El IMC no presentó cambios hasta la semana 26 con un porcentaje de diferencia de 0%.

Respecto al grupo Placebo fueron 21 pacientes de los cuáles 17 eran del sexo femenino, 37.71% y 4 del masculino, 8.8% del total de los 45 pacientes.

El Col-T tuvo un porcentaje de reducción más importante en el sexo masculino, -14.34% contra 0.42% en el femenino.

En cuanto a las HDL-C se encontró una reducción significativa en el sexo masculino, -29.5% respecto del femenino, +6.8%.

Las LDL-C disminuyeron en ambos sexos siendo de -2.5 y -11.7% para el sexo femenino y el masculino respectivamente.

El IMC no tuvo variaciones significativas tanto para el sexo femenino como el masculino, 0 y -3.84%.

Los Triglicéridos no mostraron reducción en el grupo femenino (0%) y muy escasa y no significativa en el masculino (-3.2%).

Para los grupos tratados con Pravastatina y Placebo ver los cuadros III y IV.

El porcentaje de reducción por sexo y grupos tratados con Placebo y Pravastatina en relación al Colesterol Total hasta la semana 13 se encontró una reducción por debajo de 200 mg/dl en 11 de 24 pacientes del grupo completo tratado con pravastatina, lo cual representó el -47.8%). Solo 3 pacientes del grupo placebo redujeron esta

cifra. Esto tuvo un significado estadístico con un p menor de 0.05.

El porcentaje de reducción predominó en el sexo femenino.

Respecto a los efectos adversos se encontró que el grupo tratado con pravastatina, 3 pacientes, 6.6% tuvieron aumento de la CPK, dos, 4.4% con aumento de las transaminasas glutámico oxalacética y pirúvica; y uno, 2.2%, con hiperbilirrubinemia, aumento de la fosfatasa alcalina, leucopenia, hipercalcemia y anemia. Cabe señalar que los efectos adversos solo se presentaron en forma temporal cediendo totalmente en dos a 3 semanas. Y Solo un paciente abandonó el tratamiento por presentar náuseas y vómitos.

(Ver cuadros I, III y V.)

ANALISIS DE RESULTADOS.

1. Los lípidos que se observaron con mayor reducción fueron el Col T y las LDL-C en el grupo tratado con Pravastatina, teniendo un porcentaje de reducción a las 26 semanas de -15.9 para el Col T y de -19.4% para las LDL-C.

2. El porcentaje de reducción del Col T en la semana 13 y 26 con cifras por debajo de 200 mg/dl fue significativo.

3. Las HDL-C en forma general para ambos grupos no se modificó en forma significativa. En el grupo tratado con Pravastatina se observó un porcentaje de reducción de -15.3% en el sexo masculino.

4. Los Triglicéridos si mostraron en el grupo tratado con Pravastatina un descenso importante en la semana 26 con un porcentaje -25 en el sexo masculino.

5. Respecto del IMC no existieron cambios significativos en las 4 visitas tanto en el grupo Placebo como el de la Pravastatina.

6. Los efectos adversos fueron presentados por los pacientes en forma transitoria cediendo totalmente en escaso tiempo, sin necesidad de suspender el medicamento, y solo en un paciente se presentó abandono del tratamiento.

DISCUSION.

La aterosclerosis es una importante causa de morbilidad y mortalidad para la enfermedad cardiovascular aterosclerosa. La reducción de las concentraciones del Col T y de las LDL-C asociado a un incremento de las HDL-C, tiene un efecto protector de enfermedad cardiovascular (infarto agudo al miocardio, angina de pecho) y en la enfermedad vascular arterial en general.

Pacientes con concentraciones moderadas de las LDL-C pueden responder bien a la dieta pero pacientes con concentraciones mayores pueden hacer necesario el uso de agentes hipolipemiantes orales. Existe una gran cantidad de dichos fármacos, y el grupo de los HMG-Co A reductasa parece ser el grupo con mejores resultados. De ellos la Pravastatina se ha postulado ser el mejor. El efecto se cree que es por la reducción en la síntesis del Col T a nivel hepático resultando en un aumento en el número de receptores LDL-C sobre la superficie de la célula hepática, y sus acciones en la circulación sobre las LDL-C. En este trabajo encontramos una reducción sobre las LDL-C de -19.4% y sobre el Col T de -15.9 después de 26 semanas de tratamiento. El número de pacientes en el grupo tratado con Pravastatina fue de 11 de 24 en los cuáles se pudo obtener reducción del Col T por debajo de las cifras de 200 mg/dl en la semana 13. Esto representó menos del 50% del número total de pacientes tratados con dicho fármaco. En trabajos publicados en grupos de pacientes por japoneses y americanos estos porcentajes con el uso de dosis bajas, 10 a 20 mg al día nocturnas, han sido mayores, siendo las reducciones entre 17 y 22% en las 12 semanas de tratamiento. (30, 31, 32, 33).

En este estudio se obtuvo una reducción del Col T a la semana 13 de -18.1% y en la 26 de -15.9%. En relación a las LDL-C en la 13 fué de -24.6 y en la 26 de -19.4%.

En relación con las HDL-C lo reportado en la literatura son porcentajes de incremento, y en este trabajo fué todo lo contrario a excepción de la semana 6 en donde encontramos un porcentaje de incremento de +13.3%. Esto tal vez haya tenido relación con la falta de ejercicio y de apego a la dieta.

Los efectos de la Pravastatina sobre los Triglicéridos tuvieron un porcentaje de reducción a la semana 13 de -11% y de -8.5% en la 26. Esto tiene una correlación bastante similar con lo reportado con la literatura, en donde se describe que los efectos sobre los triglicéridos son mínimos(30, 31, 32, 33).

Podemos decir que los Inhibidores HMG-Co A reductasa, en espe-- cial, la Pravastatina, tiene buenos resultados sobre el Col T, las LDL-C usando dosis bajas nocturnas de 10-20 mg. El efecto encontrado sobre las HDL-C fue el único que no guardó correlación con lo reportado en la literatura.

Podemos decir que la Pravastatina es un fármaco hipolipemiente seguro y eficaz en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria moderada, con pocos efectos adversos y bien tolerado por los pacientes.

CONCLUSIONES.

1. De los Inhibidores HMG-Co A reductasa, la Pravastatina es un fármaco que demostró ser un fármaco hipolipemiante eficaz y seguro en dosis de 10 a 20 mg nocturno en el tratamiento de la Hipercolesterolemia Primaria moderada.

2. Sus efectos sobre el Col T y las LDL-C fueron los más importantes guardando esta correlación con lo reportado en la literatura.

3. Su efecto sobre las HDL-C no fue significativo.

4. Es un fármaco bien tolerado por los pacientes y cuenta con muy pocos efectos adversos, lo que lo hace como un fármaco confiable en el tratamiento de HPM.

5. Ha demostrado ser más eficaz y seguro que otros fármacos del grupo de los Inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

GRUPO CON PRAVASTATINA.

	SEMANA 0	SEMANA 6	% DIF.	SEMANA 13	% DIF.	SEMANA 26	% DIF.
COL T	232 ± 17.1	207±22	-10.7	190±47	-18.1	195±56	-15.9
COL HDL	45±12	51±27	+13.3	43±14	-4.4	42±15	-6.6
COL LDL	154±16	128±30	-16.8	116±29.9	-24.6	124±41	-19.4
TGL	163±62	157±61.8	-3.6	145±66.2	-11.04	149±74.1	-8.5
IMC*	26±3.6	25±3.6	-3.8	25±3.8	-3.8	26±4.2	0
Peso	64±11.7	63±10.9	-1.5	64±12.1	0	64±13.5	0

* IMC: Indice de Masa Corporal.

CUADRO I.

GRUPO CON PLACEBO.

	SEMANA 0	SEMANA 6	% DIF.	SEMANA 13	% DIF.	SEMANA 26	% DIF.
COLT	235 ₊₁₅	225 ₊₃₀	-4.2	229 ₊₂₇	-1.7	227 ₊₃₂	-3.4
COL HDL	44 ₊₁₁	43 ₊₁₃	-2.2	45 ₊₁₄	+2.2	44 ₊₁₃	0
COLLDL	156 ₊₂₀	147 ₊₂₉	-5.76	143 ₊₂₅	-8.3	150 ₊₃₂	+3.8
TGL	164 ₊₇₀	172 ₊₆₅	+4.8	176 ₊₆₅	+7.3	163 ₊₈₃	-1
IMC*	26 ₊₃	25 ₊₂	-1.6	25 ₊₂	-3.8	25 ₊₂	-3.8
Peso	62 ₊₈	61 ₊₈	-1.6	60 ₊₉	-3.8	61 ₊₉	-1.6

* IMC: Indice de Masa Corporal.

CUADRO II.

GRUPO CON PRAVASTATINA.

		SEMANA 0	SEMANA 6	SEMANA 13	SEMANA 26	% DIF.
COLT	F(19)	232+18	202+21	188+52	196+63	-13.7
	M(5)	234+14	224+18	201+22	192+18	-17.9
COLHDL	F(19)	47+13	54+30	45+15	44+16	-6.3
	M(5)	39+9	39+8	37+5	33+5	-15.3
COLLDL	F(19)	152+18	122+32	115+32	122+46	-19.7
	M(5)	158+10	149+14	118+22	130+11	-17.7
TGL	F(19)	157+60	152+68	131+55	152+82	-3.1
	M(5)	184+74	175+74	194+86	138+19	-25
IMC*	F(19)	26+4	26+4	26+4	26+4	0
	M(5)	24+2	23+2	24+2	24+3	0
Peso	F(19)	63.5+12	62+12	63+13	63+14	0
	M(5)	67+10	65+5	67+10	68+13	+1.4

* IMC: Indice de Masa Corporal. CUADRO III.

GRUPO CON PLACEBO.

		SEMANA 0	SEMANA 6	SEMANA 13	SEMANA 26	% DIF.
COLT	F(17)	233+15	217+23	221+20	232+28	-0.4
	M(4)	244+12	258+35	262+28	209+42	-14.3
COLHDL	F(17)	44+11	43+14	45+14	47+12	+6.8
	M(4)	44+14	44+14	46+16	31+6	-29.5
COLLDL	F(17)	157+18	143+28	137+21	153+30	-2.5
	M(4)	153+29	165+30	167+29	135+40	-11.7
TGL	F(17)	153+43	157+61	177+77	153+80	0
	M(4)	216+139	239+35	248+114	209+93	-3.2
IMC*	F(17)	26+3	25+2	25+2	26+3	0
	M(4)	26+2	26+2	26+3	26+3	0
Peso	F(17)	61+7	59+6	59+7	59+7	-3.2
	M(4)	68+10	68+11	68+12	68+12	0

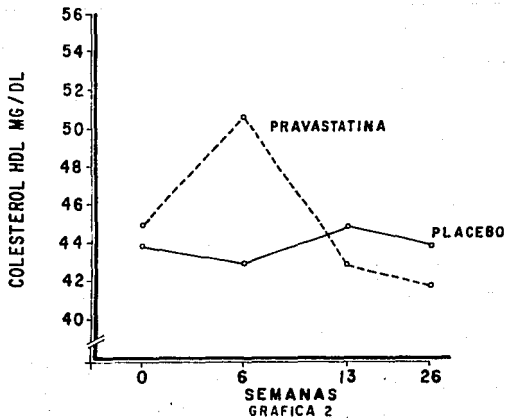
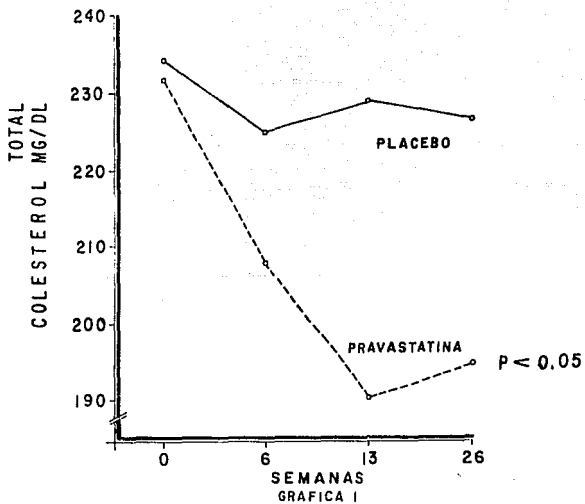
*IMC: Indice Masa Corporal.

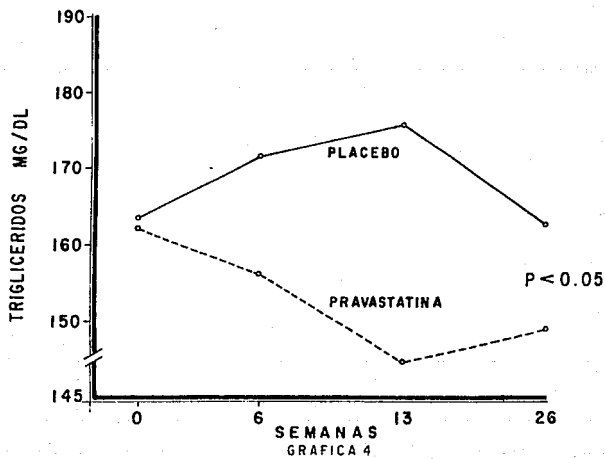
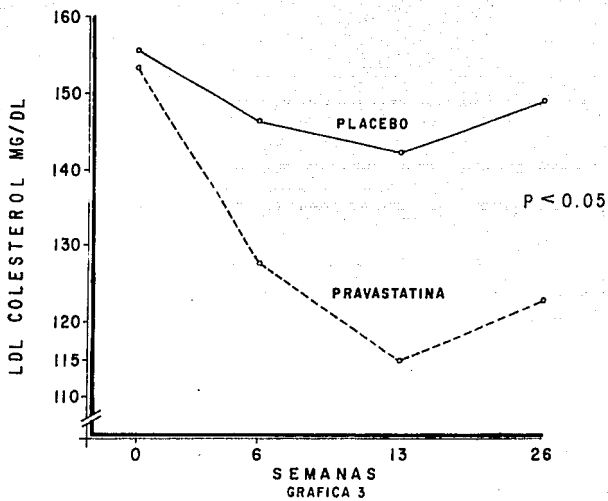
CUADRO IV.

EFECTOS ADVERSOS.

	PLACEBO(22)	PRAVASTATINA(23)
Aumento de la CPK	1	3
Aumento de TGO y TGP	-	2
Aumento de la Fosfatasa		
Alcalina	-	1
Hiperbilirrubinemia	2	1
Leucopenia	-	1
Hipercalcemia	-	1
Anemia	1	1
Náuseas y vómitos	-	1
TOTAL	4	11

CUADRO V.





BIBLIOGRAFIA.

1. Sienra-Pérez JC, Lerman Garber I, Ahuamada M, Castañón Romo C, Cardoso Saldaña G, Laguna Castellanos M, Posadas Romero C. Pravastatina vs. Probuocol en el tratamiento de la hipercolesterolemia. Estudio doble ciego. Arch InstCardiol 1991; 61: 365-373.
2. Hoogerbrugge N, Mol MJ, Van Dormaal JJ, Rustemeijer C, Muls E, Stalenhoef AFH, .. y Cols: The efficacy and safety of pravastatin, compared to and combination with bile acid binding resins, in familial hypercholesterolemia. J Intern Med 1990; 228: 261-266.
3. Nakaya N, Homma Y, Tamachi H, Shigematsu H, Hata Y, Goto Y: The effect of CS-514 on serum lipids and apolipoproteins in Hypercholesterolemia subjects. JAMA 1987; 257: 3088-3093.
4. Rubenfire M, Maciejko JJ, Blevins RD, Orringer C, Kobylak L, Rosman H: The southeastern Michigan Collaborative Group. The effect of Pravastatin on plasma lipoprotein and apolipoprotein levels in Primary Hypercholesterolemia: Arch Intern Med 1991; 151: 2234-2240.
5. Jones PH, farmer JA, Creessman DO, McKenney JM, Wright JT, Proctor JD, .. y Cols: Once-daily Pravastatin in patients with Primary hypercholesterolemia: A dose-response study. Clin Cardiol 1991; 14: 146-151.
6. Vega GL, Krauss RM, Grundy SM: Pravastatin therapy in primary hypercholesterolemia: Changes in metabolism of apolipoprotein B-Containing lipoproteins: J Intern Med 1990; 227: 81-94.
7. Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, Campbell WF, Assman G: Coronary Heart disease in high-risk populations: Lessons from Finland. Eur H J 1990; 1: 462-471.

8. Kostis JB, Wilson AC: Lack of hypotension with lovastatin and pravastatin. *The Lancet* 1991; 338: 1339.
9. Khachadurian AK, Shimamura T, Rozovsky SJ, Ananthakrishnan R, Armenian B, Coly E, et al: Pravastatin decreases serum lipids and vascular cholesterol deposition in Watanabe heritable hyperlipidemic (WHHL) Rabbits. *Jpn Heart J* 1991; 32(2): 675-685.
10. Expert Panel: Report of the National Cholesterol Education Program on detection, evaluation and treatment of high blood Cholesterol in adults. *Arch Intern Med* 1988; 148: 36-39.
11. Malenka DJ, Baron JA: Cholesterol and coronary Heart Disease. The importance of patient-specific attributable risk. *Arch Intern Med* 1989; 148: 2247-2252.
12. Mogadam M, Ahmed SW, Mensch AH, Godwin ID: Within person fluctuations of serum cholesterol and lipoproteins. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1645-1648.
13. Bookstein L, Gidding SS, Donovan M, Smith FA: Day-to-day variability of serum Cholesterol, Triglyceride, AND High density lipoproteins Cholesterol levels. Impact on the Assessment of risk according to the National Cholesterol Education Program Guidelines. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1653-1657.
14. Puchois P, Ghalmi N, Zylberberg G, Fievet P, Demarquilly C, Fruchart J CH: Effect of alcohol intake on human apolipoprotein A-I containing lipoproteins subfractions. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1638-1641.
15. Van Hanen H, Kesaniemi R, Miettinen H: Serum triglycerides in lipoproteins fractions before during and after pravastatin treatment. *J Lipi Res* 1991; 25: 589-595.

16. Stein E, Kreisberg R, Miller V, Mantell G, Washington L, Shapiro DR. Multicenter Group I: Effects of Simvastatin and Cholestiramine in familial and nofamilial Hypercholesterolemia. Arch Intern Med 1990; 150: 341-345.
17. Illingworth R, Vaker F, Mahley R, Weisgraber KH: Hypocholesterolemic effects of Lovastatin in familial defective apolipoprotein B-I-100. The Lancet 1992; 339: 598-600.
18. Betteridge DJ, Bhatnager D, Bing RF, Durrington PN, Evans GR, Flax H, . . . y cols: Treatment of familial hypercholesterolemia. Unit Kingdom Lipid Clinics Study of Pravastatin and Cholestiramine. BMJ 1992; 304: 1335-8.
19. The Lipid Research Clinics Program I. Reduction in incidence of coronary Heart disease. JAMA 1984; 251: 351-364.
20. 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: 365-374.
21. Wilson PWF: The epidemiology of Hypercholesterolemia. Am J of Med 1989; 87(suppl 4A): 5S-13S.
22. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM: Serum Cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. Ann of Intern Med 1971; 74: 1-12.
23. Heikki Frick M, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsal P, Helo P., . . . y cols: Helsinki Heart Study: Primary-Prevention Trial with Gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. N Engl J Med 1987; 317: 1237-45.

24. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD: Is relation between serum Cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenings of the Multiple Risk Factor Intervention Trial(MRFIT). JAMA 1986; 256: 2823-2828.
25. Grundy SM: Cholesterol and Coronary Heart Disease. JAMA 1986; 256: 2849-2858.
26. Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS: Fat Transport in lipoproteins and integrated approach to mechanisms and disorders. N Engl J Med 1967; 276: 34-44.
27. Brown MS, Goldstein JL: Receptor-mediated control of Cholesterol metabolism. Science 1974; 191: 150-154.
28. Grundy SM: Pathogenesis of Hyperlipoproteinemia. J of Lipid Res 1984; 25: 1611-1618.
29. Betteridge J: Clinical efficacy of pravastatin. Foundation SQUIBB. 1989; 23-28.
30. Grundy SM: HMG-CoA reductase inhibitor for treatment of Hypercholesterolemia. N Engl J Med 1988; 319: 24-33.
31. Hoeg JM, Brewer HB Jr: 3-Hydroxy-3Methylglutaryl-Coenzyme A Reductase inhibitors in the treatment of Hypercholesterolemia. JAMA 1987; 258: 3532-36.
32. Gibson DH, Ingerbritsen TS: Reversible modulation of liver Hydroxy-Methylglutaryl Co-A reductase. Life Sciences 1978; 23: 2649-64.
33. Hunninghake DB, Knopp RH, Schonfeld G, Goldberg AC, Brown WV, Schaefer EJ, . . . cols: Efficacy and safety of pravastatin inpatients with primary hypercholesterolemia I. A dose-response study. Athero-

esclerosis 1990; 85(1): 81-89.

34. Hunninghake DB, Mellies MJ, Golberg AC, Kuo PT, Kostis JB, Schrot HG, . . . y cols: Efficacy and safety of pravastatin in patients with Primary Hypercholesterolemia. II. Once-daily versus twice-daily dosing. Atherosclerosis 1990; 85(2-3): 219-27.

35. Saito Y, Goto Y, Nakaya N: Dose-dependent hipolipidemic effect on a inhibitor of HMG-Co A reductase, pravastatin(CS-514) in hypercholesterolemic subjects. A doubled blind test. Atherosclerosis 1988; 72 (2-3): 205-11.