

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL CENTRAL SUR PETROLEOS MEXICANOS
UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA

DISLIPIDEMIA EN EL PACIENTE SEPTICO GRAVE

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN:
MEDICINA DEL ENFERMO EN
ESTADO CRITICO
PRESENTA
DR. FERNANDO NEIL NUÑEZ MONROY

ASESOR DE TESIS: DR. RAUL CARRILLO ESPER

282916



MEXICO, D. F.

FEBRERO 2000



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.

Dr. Guillermo Hernandez Morales  
Director del Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX

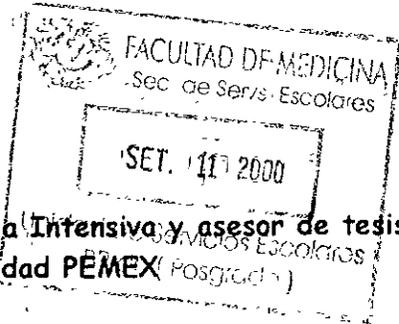
Vo.Bo. \_\_\_\_\_

Dra. Judith López Zepeda  
Jefe de Enseñanza e Investigación del Hospital Central Sur de Alta  
Especialidad PEMEX

Vo.Bo. \_\_\_\_\_

Dr. Raúl Carrillo Esper  
Jefe de Servicio de la Unidad de Terapia Intensiva y asesor de tesis en  
el Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX (Servicios Escolares  
Posgrado)

Vo.Bo. \_\_\_\_\_



## DEDICATORIA

Gracias a Dios por permitirme primero ingresar y luego mantenerme dentro de la especialidad.

A mi esposa Frida y a mis hijas Monica Fernanda y Diana Janette las cuales son el motor en mi vida.

A mi finado padre: cumplí con él ("dos veces").

A mi madre quien me ha apoyado en forma incondicional.

A todos mis hermanos, especialmente a Pyro en el que siempre he encontrado un apoyo y en muchas ocasiones seguridad.

A mi maestro: Dr. Raúl Carrillo.- a quien he tenido el honor de conocer y trabajar con el, el cual es ejemplo de inteligencia, sabiduría y carácter, ya que no solo le debo el conocimiento médico, sino momentos de amistad y me ha aconsejado en momentos difíciles.. "Gracias maestro".

A mis compañeros y amigos.

A las enfermeras del servicio de UTI.

A LOS ENFERMOS RAZON DE SER DEL MEDICO.

## ANTECEDENTES:

El metabolismo de los lípidos se altera en el enfermo infectado. Esto fue descrito inicialmente por Kipp en 1920, quien observó que pacientes con neumonía presentaban hipocolesterolemia. Posterior a este estudio se encontró tanto en modelos experimentales de infección como en estudios clínicos que la alteración en el patrón de lípidos era frecuente y que de persistir se asociaba a un mal pronóstico.

Dentro del espectro de alteraciones en el metabolismo de los lípidos que se han descrito asociado a infección destacan: hipocolesterolemia, hipertrigliceridemia, disminución de las lipoproteínas de alta densidad, disminución de lipoproteínas de baja densidad e incremento de las lipoproteínas de muy baja densidad, cuyo patrón sérico varía de acuerdo a la gravedad, duración y en ocasiones al agente causal del proceso infeccioso (gram negativos, gram positivos, virus, hongos o parásitos).

Con los antecedentes encontrados en la literatura y en vista de que en nuestro medio no hay estudios reportados en los cuales se investiguen las alteraciones de los lípidos en el paciente séptico grave con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que ingresa a la Unidad de Terapia

Intensiva, decidimos desarrollar un estudio clínico en el cual, además de valorar la cinética de los lípidos y lipoproteínas de alta densidad se relacionaron estos con la evolución y pronóstico de los pacientes.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Valorar las alteraciones en el metabolismo de lípidos y lipoproteínas en el paciente séptico grave y relacionarlos con la evolución y pronóstico.

## **OBJETIVOS:**

**Estudiar las alteraciones en los lípidos y lipoproteínas en el paciente con sepsis grave.**

## HIPOTESIS:

La presencia de niveles bajos de colesterol, lipoproteínas de alta densidad con un nivel normal o ligeramente incrementado en los niveles de triglicéridos se presenta en los pacientes con sepsis grave y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y se asocia a mayor gravedad y peor pronóstico.

**Criterios de exclusión:**

- 1.- Los pacientes con antecedentes de dislipidemia.
- 2.- Hepatopatía conocida.
- 3.- Con antecedentes de ingestión crónica de medicamentos para manejo de dislipidemia como estatinas o fibratos.
- 4.- Pacientes con alto grado de desnutrición crónica al ingreso.
- 5.- Pacientes con enfermedades debilitantes crónicas y mal controladas.
- 6.- Enfermos con padecimiento tiroideo conocido.

## PACIENTES Y METODOS

Se estudiaron 60 pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Central Sur de Alta especialidad en el período de 6 meses con sépsis grave, Respuesta Inflamatoria Sistémica, y cultivos positivos en zona primaria de infección y en sangre.

Se definió como sepsis grave a aquel proceso infecciosos asociado a disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión.

Se definió como Respuesta Inflamatoria Sistémica cuando el paciente presentaba dos o más de los siguientes criterios:

- 1) Temperatura por arriba de 38 grados centígrados o por debajo de 36 grados centígrados.
- 2) Frecuencia cardiaca por arriba de 90 por minuto.
- 3) Frecuencia respiratoria por arriba de 20 por minuto, PaCO<sub>2</sub> por debajo de 32 mmHg.
- 4) Cuenta leucocitaria por arriba de 12 000 cel/mm<sup>3</sup> o por debajo de 4 000 cel/mm<sup>3</sup>

Las definiciones previas son de acuerdo al consenso de la Conferencia del Colegio Americano de Cirujanos de Tórax y de la Sociedad Americana de Medicina Crítica.

Se eliminaron del estudio a aquellos que cursaran con: Diabetes mellitus, dislipidemia previa, hipotiroidismo, hepatopatía, antecedentes de alcoholismo, desnutrición e ingesta de fármacos que alteraran por se los niveles de lípidos en sangre, lo anterior con la finalidad de no tener factores de distracción en la interpretación de los niveles de lípidos en sangre.

Con los criterios previos se incluyeron en el estudio 12 pacientes cuyo rango de edad fue de los 18 a los 65 años, con un promedio de 44.5 años. De éstos 6 fueron hombres y 6 mujeres. Los diagnósticos de ingreso y los gérmenes causantes del proceso infeccioso se describen en el cuadro 1.

A todos los pacientes se les practicó a su ingreso determinación de colesterol total, triglicéridos y lipoproteínas de alta densidad, determinaciones que se practicaron cada semana hasta el alta del paciente o su defunción.

Las determinaciones de colesterol, lipoproteínas de alta densidad y triglicéridos se realizaron en un analizador Abbott Spectrum, Epx Y Ccx. Con ésta técnica, los valores de referencia son los siguientes: a) Triglicéridos de 40 a 150 mg/dl; b) Colesterol de 125 a 250 mg/dl; c) Lipoproteínas de alta densidad de 30 a 80 mg/dl.

A todos los enfermos se les nutrió por vía enteral con dieta polimérica industrializada con un promedio de 2500 cal por día. No se utilizó alimentación parenteral, emulsión de lípidos ni propofol.

## RESULTADOS

Del grupo total, 9 pacientes sobrevivieron y tres murieron. La causa de muerte fue: Infección no controlada, Respuesta Inflamatoria Sistémica persistente y Disfunción Orgánica Múltiple.

En el grupo total se observó desde el ingreso una disminución significativa en los niveles del colesterol total y de las lipoproteínas de alta densidad. Los niveles de triglicéridos se mantuvieron en rango normal y en algunos pacientes francamente elevados. Cuadros 2, 3 y 4.

Como puede observarse en las tablas 2, 3 y 4 en los pacientes que sobrevivieron se observó un incremento progresivo en los niveles de colesterol total y de lipoproteínas de alta densidad. Los niveles de triglicéridos presentaron un comportamiento variable. Como puede observarse en las tablas ya referidas algunos pacientes iniciaron con niveles elevados de triglicéridos que conforme el paciente mejoraba iban en descenso, en otros pacientes los niveles se incrementaron conforme el paciente se deterioraba.

A diferencia del grupo que sobrevivió, los pacientes que fallecieron presentaron un descenso progresivo en los niveles de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas de alta densidad. Gráfica 1.

## DISCUSION

El grupo de pacientes que describimos en éste trabajo es pequeño debido a los criterios estrictos de selección que usamos con la finalidad de valorar la relación entres sepsis grave, Respuesta Inflamatoria Sistémica y niveles de lípidos, sin tener el efecto de enfermedades o medicamentos que pudiesen alterar el metabolismo de los lípidos y sus niveles en sangre y de ésta manera darnos resultados sesgados.

Con lo anterior, se observó un patrón muy característico en los lípidos séricos caracterizado por disminución del colesterol total y de las lipoproteínas de alta densidad con niveles de triglicéridos que se mantenían en rango normal o elevado.

En el grupo que sobrevivió los niveles de colesterol y de lipoproteínas de alta densidad se incrementaron progresivamente a diferencia del grupo de pacientes que falleció.

Los resultados previos, son de importancia clínica por dos motivos: 1) La hipocolesterolemia y los bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad se asocian a infección grave y Respuesta Inflamatoria Sistémica y 2) De ser persistentes se relacionan a Respuesta Inflamatoria Sistémica persistente, infección no controlable y muerte.

Los resultados que obtuvimos en el presente trabajo coinciden con lo reportado en la literatura en la cual se ha descrito tanto en infecciones en humanos como en modelos experimentales animales de

infección un patrón de lípidos caracterizado por incremento en triglicéridos y disminución en colesterol y lipoproteínas de alta densidad. De éstos estudios, ninguno se ha hecho en humanos que cursaran con sepsis grave y Respuesta Inflamatoria Sistémica, describiéndose únicamente el patrón de lípidos en infecciones no graves por virus, gérmenes Gram negativos y Gram positivos, además de que los grupos de estudio fueron de pocos pacientes. <sup>1-7</sup>

Como está descrito en la literatura y como lo observamos en el estudio este cambio en el patrón de los lípidos se observa tanto con Gram positivos, negativos y hongos, describiéndose también para parásitos y virus.

La presencia de hipertrigliceridemia en sépsis se ha observado en estudios animales y en humanos. Se ha sugerido que la endotoxina o alguno de los mediadores de la Respuesta Inflamatoria Sistémica pudieran ser los causantes de este incremento. En estudios experimentales se ha observado que, aún pequeñas dosis de endotoxina produce un marcado incremento de los ácidos grasos libres y de triglicéridos, asociado a un incremento en la actividad de catecolaminas endógenas y a una reducida actividad de la lipasa de la lipoproteína.

El incremento en los niveles de triglicérido se asocia a un aumento en las lipoproteínas de muy baja densidad y en los quilomicrones. Se ha

postulado que este incremento en quilomicrones ricos en triglicéridos pudiese ser un mecanismo de defensa mediante el cuál, los quilomicrones adsorvieran la endotoxina y evitaran su presentación al sistema monocito - macrófago lo cual imitaría la activación de éste y la producción de citocinas inflamatoria. De ésta manera como observamos en este estudio los tres pacientes que fallecieron presentaron una disminución significativa en los niveles de triglicéridos, lo cuál va con relación a una mayor Respuesta Inflamatoria Sistémica y mayor actividad del sistema monocito - macrófago.

La disminución del colesterol total y de las lipoproteínas de alta densidad, además de presentarse en pacientes infectados se ha descrito asociado a neoplasias, cirugía y quemaduras, asociándose a un mal pronóstico.

La disminución de las lipoproteínas de alta densidad en éstos paciente es secundaria a la disminución en la síntesis hepática de éstas mediada por citocinas y a la pérdida al intersticio debido a un incremento en la permeabilidad endotelial. Ha sido demostrado ampliamente que las lipoproteínas y básicamente las de alta densidad son vehículos para la fijación y neutralización de la endotoxina impidiendo de esta manera la fijación de ésta al receptor CD14 del sistema monocito - macrófago y de ésta manera modulando su activación. De acuerdo a lo anterior, la disminución persistente de los niveles séricos de ésta

proteína perpetúa la Respuesta Inflamatoria Sistémica en relación con una activación constante del sistema monocito - macrófago.

Se ha demostrado en la literatura de infusiones de lipoproteína de alta densidad reconstituida, así como de quilomicrones disminuyen la producción de factor de necrosis tumoral y la respuesta cardiopulmonar y metabólica a la infusión de endotoxina.

Los bajos niveles de colesterol que se presentan en estos pacientes, están en relación con la disminución en sus síntesis hepática así, como la disminución de las lipoproteínas de alta y baja densidad. Los bajos niveles de colesterol condicionan un estado de inmunodepresión y disfunción inmune secundarios a alteraciones en la fluidez y presentación de receptores en la membrana de los linfocitos, de ésta manera se ha descrito que la hipocolesterolemia está asociada a un bloqueo en la proliferación y diferenciación de células linfoides, a bloqueo en la diferenciación de linfocitos T a células supresoras o asesinas naturales, así como a una disfunción del sistema monocito - macrófago. De ser persistente esta hipocolesterolemia como lo observamos en este estudio y como esta reportado en la literatura se asocia a un mal pronóstico, dado que además de perpetuar la Respuesta Inflamatoria Sistémica limita el control de la infección.

## CONCLUSIONES:

Del presente estudio y lo reportado en la literatura se puede concluir lo siguiente: las infecciones, incluyendo la sepsis grave con respuesta inflamatoria sistémica, se relacionan con alteraciones en el metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas. El patrón característico es de hipocolesterolemia, disminución de las lipoproteínas de alta densidad y tendencia a incremento de los triglicéridos y las lipoproteínas de muy baja densidad. La persistencia de este patrón en el paciente con sepsis grave, así como la disminución de las concentraciones de triglicéridos, se relacionan con un pobre control del proceso infeccioso y mayor actividad del sistema monocito- macrófago con actividad persistente de la respuesta inflamatoria sistémica y un mal pronóstico.

**Cuadro 1. Características del grupo de estudio**

NO	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO	TIPO DE GERMEN	EVOLUCION
1	60	F	NEUMONIA	PNEUMOCOCO	ALTA
2	60	M	SEPSIS ABDOMINAL (DIVERTICULOS PERFORADOS)	ENTEROCOCOS CANDIDA PSEUDOMONAS	ALTA
3	30	M	SEPSIS ABDOMINAL (TRUÑA ABDOMINAL + LACERACION ESPLENICA + PERFORACION VISCERA ILECA)	ENTEROBACTERIAS	ALTA
4	58	F	COLANGIITIS + SEPSIS (COLEDOCOELITIS + PICOLECISTITIS)	E. COLI	ALTA
5	25	M	PIELONEFRITIS (LITIASIS RENAL)	E. COLI	ALTA
6	33	F	ABORTO SEPTICO	PEPTOESTREPTOCO COS + E. COLI PSEUDOMONA	ALTA
7	40	F	ABSCESO PANCREATICO	CANDIDA STAPHILOCOCO	ALTA
8	18	M	TCE + NEUMONIA POR ASPIRACION	PROTEUS STAPHILOCOCO STAPHILOCOCO	ALTA
9	50	F	MEDIASTINITIS	CANDIDA PSEUDOMONA	ALTA
10	45	M	SEPSIS ABDOMINAL (ULCERA PERFORADA + PANCREATITIS)	ENTEROCOCO + CANDIDA ENTEROBACTERIAS	DEFUNCIÓN
11	65	M	SEPSIS ABDOMINAL (PERFORACION APENDICULAR + PERITONITIS) FASCITIS	SERRATIAS + ENTEROBACTERIAS	DEFUNCIÓN
12	50	F	NECROTIZANTE PRIMARIA NEUMONIA	ESTREPTOCOCO ALTA HEMIOLITICO	DEFUNCIÓN

**Cuadro 2. Colesterol en el grupo total**

<b>COLESTEROL TOTAL (MG/DL)</b>				
<b>No de</b>	<b>1ra</b>	<b>2da</b>	<b>3ra</b>	<b>4ta</b>
<b>paciente</b>	<b>SEMANA</b>	<b>SEMANA</b>	<b>SEMANA</b>	<b>SEMANA</b>
1	110	180		
2	70	100	196	180
3	100	150	180	
4	120	180		
5	130			
6	100	150		
7	100	150	180	160
8	100	180		
9	120	150	190	210
10	80	90	60	
11	120	90	80	
12	60	50		

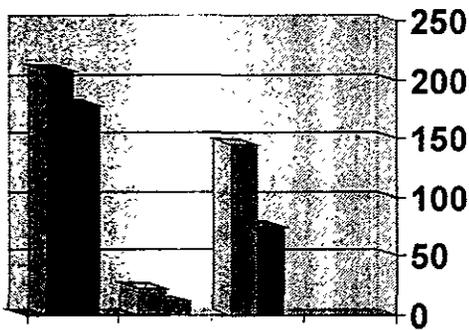
ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

Cuadro 3. Lipoproteínas de alta densidad en el grupo total

L.A.D. (MG/DL)				
No DE	1ra	2da	3ra	4ta
PACIENTE	SEMANA	SEMANA	SEMANA	SEMANA
1	20	30		
2	10	18	25	25
3	20	20	30	
4	20	25		
5	25			
6	15	25		
7	20	20	30	30
8	25	30		
9	20	25	30	30
10	15	12	12	
11	20	10	13	
12	10	5		

**Cuadro 4. Triglicéridos en el grupo total**

<b>TRIGLICERIDOS (MG/DL)</b>				
<b>No de</b>	<b>1ra</b>	<b>2da</b>	<b>3ra</b>	<b>4ta</b>
<b>paciente</b>	<b>SEMANA</b>	<b>SEMANA</b>	<b>SEMANA</b>	<b>SEMANA</b>
1	250	200		
2	150	200	190	200
3	150	250	200	
4	290	200		
5	160			
6	180	180		
7	400	350	200	150
8	200	150		
9	280	220	200	200
10	180	160	170	
11	200	180	170	
12	260	100		



Triglicéridos (GD)

HDL (mgdl)

Colesterol (mg/dl)

■ ALTA ■ DEFUNCION

Figura 1. Diferencia de patrón de lípidos entre pacientes con sepsis grave supervivientes y los que fallecieron

## BIBLIOGRAFIA:

1. - Kipp HA. Variation in the cholesterol content of the serum in pneumonia. *J Biol Chem* 1920; 44:215-37
2. - Nishishita S. Studies in the fluctuation of the lipid content of the blood in the fever period. *Jpn J Exp Med* 1941;19:97-107.
3. - Banerjee S, Bhaduri JN. Serum pretein-bound carbohydrates anlipids in cholera. *Proc SocExp Biol Med* 1959; 101:340-1.
4. - Tohen CO, Karlson AG, Ellefson RD. Lipoprotein profiles un rabbits infected with *M. bovis*, *L.motocytogenes*, *P. pseudotuberculosis* and with *M. avium*. *Mayo Clin Proc* 1972; 47: 258-70
5. - Fiser RH, Denniston JC, Beisel WR. Infection with *Diploccoco pneumoniae* and *Salmonella thiphymurium* in monheys: changes in plasma lipids. *L Infect Dis* 1972;125: 54-60.
6. - Lees RS, Fiser RH, Beisel WR, Bartelloni PI. Effect of and experimental viral infection on plasma lipid and lipoprotein metabolism. *Metabolism* 1972; 21:825-33.

7. - Guckian JC. Role of metabolism on pathogenesis of bacteremia due to *Diplococcus pneumoniae* in rabbits. *J. Infect. Dis* 1973; 127:1-7.
8. - Kauffmann RL, Matson CF, Rowberg AH, Beisel WR. Defective lipid disposal mechanisms during bacterial infection in rhesus monkeys. *Metabolism* 1976; 25:615-24.
9. - Gocken M, Cox RA. Virus induced hiperliproteinemias. *J Am Med Assoc* 1977; 237:1311.
10. - Sanchis-Bayarri Lahoz V, Sanchis-Bayarri Vaillant V. El lipoproteinograma en el paludismo por *Plasmodium vivax*. *Diag Biol* 1979; 28: 269-73.
11. - Robert L. Kauffmann, Charles F. Matson, and William R. Beisel. Hypertriglyceridemia produced by endotoxin: Role of Impaired triglyceride disposal mechanisms. *J Infect Dis.* 1976; 133: 5. 548-55.
12. - Harris HW., Grunfeld Carl, Feingold K., et al. Chylomicrons alter the fate of endotoxin, decreasing tumor necrosis factor release and preventing death. *J Clin Invest* 1993; 91. 1028-34.

13. - Eichbaum, E.B., H.W. Harris, J.P. Kane, and J.H. Rapp. 1991. Chylomicrons can inhibit endotoxin activity in vitro. *J Sur Res.* 1991;51: 413-416.

14. - Muller CP, Trilling B, Steinke B: The prognostic significance of total serum cholesterol in patients with Hodgkin's disease. *Cancer* 1992; 69: 1042-1046.

15. - Muller CP, Wagner AU, Maucher C, et al: Hypocholesterolemia, an unfavorable feature of prognostic value in chronic myeloid leukemia. *Eur J Haematol* 1989; 43: 235-239.

16. - Veredery RB, Golberg AP: Hypocholesterolemia as a predictor of death. *J. Gerontol* 1991; 46: 84-90.

17. - Coombes EJ, Shakespeare PG, Batstone MB: Lipoprotein changes after injury in man. *J Trauma.* 1980; 20: 971-5.

18. - Sammalkorpi KT, Valtonen VV; Maury CP. Lipoprotein and acute phase response during acute infection. *Ann Med.* 1990; 22: 397-401.

19.- Gordon BR; Parker TS, Levine DM, et al. Low lipid concentrations in critical illness: Implications for treating endotoxemia. Crit Care Med 1996; 24: 584-589.

20.- Rosenson RS: Myocardial injury: The acute phase respnse and lipoprotein metabolism. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 433-440.

21.- Ulevitch RJ, Johnston AR, Weinstein DB: New Function for High Density Lipoproteins. Clin Invest. 1981; 67: 827- 837.

22.- Nonogaki K, Fuller GM; Fuentes NL, et al: Interleukin- 6 stimulates hepatic triglyceride stimulation in rats. Endocrinology 1995; 136: 2143-2149.

23.- Grunfeld C, Feingold KR: Tumor necrosis factor, interleukin, and interferon induced changes in lipid metabolism as part of host defense. Proc Soc Exp Biol Med. 1992; 200: 224- 227.

24.- Hubsch AP, Powell FS, Lerch PG, et al: A reconstituted apolipoprotein A-I containing lipoprotein reduces tumor necrosis factor release and attenuates shock in endotoxemic rabbits. Circ Shock 1993; 40: 14-23.

25.- Baumberger C, Ulevitch RJ; Dayer JM: Modulation of endotoxic activity of lipopolysaccharide by high- density lipoprotein. *Photobiology* 1991; 59: 378-383.

26.- Levine DM; Parker TS, Donnelly TM, et al: In vivo protection against endotoxin by plasma high density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 12040- 12044.

27.- Cuc JI, DiPiro JT, Brunner Lj, Doran JE, et al: Reconstituted High Density Lipoprotein Inhibits Physiologic and Tumor Necrosis Factor alfa Responses to Lipopolysaccharide in Rabbits. *Archives of Surgery.* 1994; 129: 193-197.

28.- Gallin JL, Kaye D O'Leary WH. Serum lipids in infection. *N Engl J Med* 1969; 281:1081-1086.

29.- De Pace D, Esfahane M. The effects of cholesterol depletion on cellular morphology. *Anat Rec* 1987; 219: 135-143.

30.- Heininger HJ. Cholesterol and its biosynthesis in normal and malingnant lymphocytes. *Cancer Res* 1981; 41: 3792-3794.

31.- Molloy MJ, Kane JP: Hypolipidemia. *Med. Clin North Am.* 1982; 66:469-484.

32.- Lindberg G, Rastam L, Gullberg G, et al. Low serum cholesterol concentration and short term mortality from injuries in men and women. *BMJ.* 1992; 305: 277- 279.

33.- Law MR, Thompson SG, Wald NJ. Assessing possible hazards of reducing serum cholesterol. *BMJ* 1994; 308: 373-379.