

Estudio multicéntrico nacional de pravastatin en la hipercolesterolemia primaria

C. PATERNO *, D. PISKORZ °, E. BIASIN ##, J. L. IPPOLITO *** y Grupo Multicéntrico Estudio Pravastatin

Consejo de Epidemiología y Prevención Cardiovascular de la Sociedad Argentina de Cardiología

* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Servicio de Cardiología, Hospital Municipal "Julio Méndez" (IMOS), Buenos Aires

° Servicio de Cardiología, Hospital de Emergencias "Clemente Álvarez", Rosario, Provincia de Santa Fe

División Cardiovascular, Bristol-Myers Squibb

Trabajo recibido para su publicación: 8/95 Aceptado: 9/95

Dirección para separatas: Dr. Carlos Paterno, Suipacha 1380, 8° piso, Buenos Aires, Argentina

Antecedentes

La aterosclerosis es una patología multifactorial, siendo la hipercolesterolemia uno de los factores de riesgo modificables. El objetivo de este trabajo fue valorar la eficacia y la seguridad del pravastatin (10 mg/día) en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria.

Material y método

Entre julio y diciembre de 1994 se incorporaron prospectivamente 564 pacientes con colesterol mayor de 240 mg/dl y trigliceridemia menor de 450 mg/dl (luego de 4 semanas de dieta). Recibieron 10 mg/día de pravastatin y se dosificaron los parámetros lipídicos a las 4 y 8 semanas de tratamiento. La seguridad se evaluó mediante el control de variables no lipídicas y el desarrollo de efectos colaterales.

Resultados

Hubo una modificación estadísticamente significativa ($p < 0,01$) de los parámetros lipídicos a las 4 y 8 semanas; descendieron los triglicéridos, el colesterol total y su fracción LDL y subió el colesterol HDL. Cuarenta y dos pacientes (7,4%) presentaron efectos colaterales, pero sólo 17 (3%) abandonaron el tratamiento por ello. Las variables no lipídicas no presentaron cambios significativos.

Conclusiones

El pravastatin, en dosis de 10 mg/día, resultó ser eficaz y seguro para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria. REV ARGENT CARDIOL 1996; 64 (3): 245-251.

Palabras clave Hipercolesterolemia - Pravastatin - Estudio multicéntrico - Eficacia - Seguridad

La asociación entre hipercolesterolemia y aterosclerosis se sospechó desde hace mucho tiempo, pero el estudio Framingham fue el primero en demostrar que por cada 1% que subía el colesterol total, se incrementaba en 2 a 3% la tasa de enfermedad coronaria. (1) Estos datos fueron reafirmados por el estudio MRFIT, que siguió durante 6 años a más de 350.000 varones; se documentó una relación lineal entre colesterol y enfermedad coronaria, para cualquier valor de colesterol. (2)

Admitido entonces el nexo entre colesterol y en-

fermedad coronaria, el próximo paso era probar que la disminución del primero conducía a una declinación de la segunda. A tal fin se diseñó el estudio LRC-CPPT, que evaluó 3.810 varones con hipercolesterolemia y sin enfermedad coronaria clínica, siendo randomizados a colestiramina *versus* placebo; al cabo de 7 a 10 años de seguimiento se vio que, por cada 1% que se reducía el colesterol, la mortalidad por enfermedad coronaria disminuía en 2%. (3)

El estudio CLAS, que siguió 162 varones sometidos a cirugía de revascularización miocárdica con

niveles variables de colesterol, comparó los estudios angiográficos antes y después de 2 años de tratamiento hipolipemiente intensivo; se comprobó que a medida que disminuían los niveles de colesterol plasmático había una menor progresión de las lesiones existentes y una menor tasa de aparición de lesiones nuevas. (4) Este es el primer estudio que demuestra que es posible lograr la regresión de lesiones ateroscleróticas en el ser humano.

Todo este cúmulo de información estimuló la búsqueda de drogas hipolipemiantes que combinen eficacia, tasa baja de efectos colaterales y una posología adecuada para ser utilizadas en tratamientos a largo plazo. En ese camino, algunos hallazgos resultaron de trascendencia singular: el descubrimiento de los receptores LDL y la aparición de drogas inhibitorias de la HMG-Co A reductasa. (5, 6) Dentro de este grupo, el pravastatin se diferencia del resto por ser hidrofílico, lo que le confiere mayor selectividad hepática y menor efecto sobre otros tejidos como el músculo esquelético y el cristalino. (7) Desde el punto de vista farmacocinético, el pravastatin se absorbe en un 34% cuando se administra por vía oral y tiene una extracción hepática del 66%. El compuesto inicial se une a las proteínas plasmáticas en una tasa del 55 a 60% y su excreción es dual (biliar y renal). Su respuesta farmacodinámica no se altera por la ingesta con los alimentos. (8)

Otro elemento que jerarquizó la trascendencia del tratamiento de la hipercolesterolemia fue la comprobación de la disminución de la tasa de eventos clínicos asociada con la regresión de las lesiones ateroscleróticas (aún antes de que ésta se hiciese manifiesta anatómicamente). (9-11) Esto último puso en escena, con protagonismo creciente, al endotelio. Hoy día es ampliamente aceptado que la disfunción endotelial produce anomalías en el control del tono vascular, incremento de la adhesividad plaquetaria y leucocitaria, disminución de la producción de inhibidor del factor de crecimiento e incremento del depósito lipídico. (12) Uno de los desencadenantes de la disfunción endotelial es la hipercolesterolemia y, así como quedó establecida su relación con las lesiones ateroscleróticas coronarias, es un hecho comprobado que la corrección de la hipercolesterolemia revierte la disfunción endotelial. (13, 14)

Todo lo anteriormente expuesto justifica el desarrollo de una estrategia claramente orientada al tratamiento de la hipercolesterolemia, no sólo en los pacientes con evidencia clínica de enfermedad aterosclerótica, sino también en aquellos que se hallan en alto riesgo de presentarla (diabéticos, portadores de hipercolesterolemia familiar, antecedentes familiares de coronariopatía prematura).

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y la seguridad del pravastatin en el tratamiento de

la hipercolesterolemia primaria en la práctica clínica diaria.

MATERIAL Y METODO

Este estudio incluyó prospectivamente, entre el 1° de julio y el 15 de diciembre de 1994, 750 pacientes con hipercolesterolemia primaria. Se incorporaron pacientes ambulatorios de ambos sexos, entre 18 y 75 años, vírgenes de tratamiento hipolipemiente o con mala respuesta a drogas no pertenecientes al grupo de las HMG-Co A reductasa y que, al cabo de 4 semanas de dieta adecuada, presentaron valores de colesterol mayores o iguales a 240 mg/dl y niveles plasmáticos de triglicéridos menores de 450 mg/dl (dado lo inadecuado de la fórmula de Friedewald para el cálculo de colesterol LDL por encima de dichos valores).

Fueron excluidos aquellos pacientes con: hipercolesterolemia homocigota familiar, dislipidemia vinculada con disfunción tiroidea o adrenal o con diabetes que requiriera medicación, infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular en los últimos 3 meses, litiasis biliar sintomática, niveles de transaminasas ≥ 2 veces el límite superior normal o antecedentes claros de hepatopatía y creatinemia superior a 1,5 mg/dl. Asimismo, no ingresaron al estudio las mujeres embarazadas o aquellas que, en edad fértil, no tuvieran un método anticonceptivo adecuado, quienes tenían un consumo excesivo de alcohol (mayor de 50 g/día de etanol), los portadores de insuficiencia cardíaca en clase funcional III-IV o hipertensión arterial inadecuadamente controlada (por encima de 160/100 mmHg), los pacientes con pancreatitis crónica o lupus eritematoso sistémico, aquellos cuyo peso superaba en más del 40% su peso teórico. Obviamente, tampoco fueron incluidos aquellos pacientes que recibían concomitantemente hormonas sexuales, corticoides, otras drogas hipolipemiantes o inmunosupresoras, los pacientes con afecciones gastrointestinales significativas (que pudieran interferir con la absorción de la droga), quienes tenían hipersensibilidad conocida a los inhibidores de la HMG-Co A reductasa y todos aquellos pacientes en quienes, a juicio del investigador, la inclusión en el estudio significaba un riesgo o podía interferir con los objetivos del estudio.

Los pacientes fueron incluidos en el protocolo al cabo de un examen clínico completo y un dosaje de colesterol total en ayunas mayor de 240 mg/dl. Se les suministró una dieta hipograsa (e hipocalórica cuando se justificaba) durante 4 semanas y al cabo de este período se hicieron determinaciones de laboratorio basales (colesterol total y sus fracciones HDL y LDL, glucemia, creatinina, CPK, transaminasas, bilirrubina total y sus fracciones, fosfatasa al-

Tabla 1
Datos demográficos (N = 564)

Variable	Valores medios \pm DS	Rango
Edad (años)	56,2 \pm 10,4	21-75
Peso (kg)	75,8 \pm 12,1	46-112
Altura (cm)	167,2 \pm 6,9	130-194
TAS (mmHg)	139,0 \pm 16,8	100-195
TAD (mmHg)	84,3 \pm 10,1	50-110

DS: desvío estándar. TAS: tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica.

calina, triglicéridos). El colesterol LDL fue calculado mediante la fórmula de Friedewald. Si el colesterol total persistía por encima de 240 mg/dl, los pacientes recibían 10 mg/día de pravastatin en una dosis nocturna única durante 8 semanas. Fueron evaluados al cabo de 4 y 8 semanas de tratamiento mediante un examen clínico completo, la misma secuencia de dosajes de laboratorio y un interrogatorio dirigido a detectar la presencia de efectos colaterales (en caso de que no hubieran sido referidos espontáneamente). El análisis de la eficacia se hizo sólo en aquellos pacientes que tenían 3 determinaciones de lípidos pero la seguridad se evaluó en todos los pacientes ingresados al estudio.

El análisis estadístico de los valores absolutos de los parámetros del perfil lipídico y de las variables no lipídicas fue realizado mediante la técnica de análisis de la varianza; los resultados de las semanas 4 y 8 de tratamiento fueron comparados con el valor pretratamiento mediante la prueba de comparaciones múltiples de Dunnett. Se consideró como significativa toda $p < 0,05$.

RESULTADOS

De los 750 pacientes incluidos inicialmente, 186 no cumplieron con las 3 visitas, quedando para el análisis final 564 pacientes (274 varones y 290 mujeres). De este grupo, 17 pacientes abandonaron por

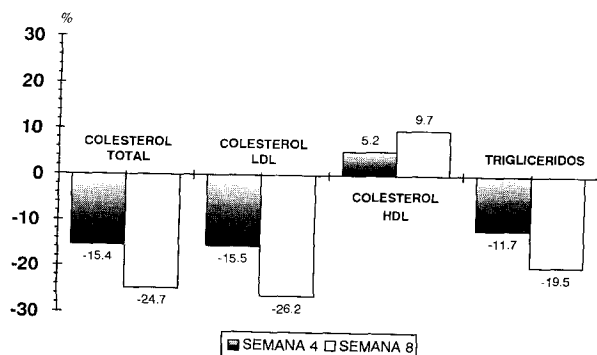


Fig. 1. Variación porcentual promedio del perfil lipídico con pravastatin (10 mg/día) (N= 518)

efectos colaterales y otros 29 fueron excluidos por violación del protocolo; en consecuencia, 518 pacientes completaron las 3 determinaciones de lípidos que propone el protocolo.

Los datos demográficos de la población se ven en la Tabla 1. De los factores de riesgo mayores, la hipertensión arterial fue el más prevalente (41,1%), seguida por el hábito de fumar (38,5%), la historia familiar de enfermedad coronaria (33,5%) y diabetes tipo II (5,7%).

Un total de 122 pacientes (21,6%) tenían alguna enfermedad cardiovascular de base; de éstos, 57,4% eran portadores de vasculopatía periférica y 34,4% de coronariopatía. En concordancia con ello, 143 pacientes (25,3%) recibían alguna medicación cardiológica; las 3 familias de drogas más usadas eran los inhibidores de la enzima convertidora (53,9%), los antagonistas cálcicos (30%) y los betabloqueantes (20,3%).

Al cabo de 4 y de 8 semanas de tratamiento con 10 mg/día de pravastatin hubo un descenso en los valores de colesterol total (15,4% y 24,7% respectivamente), LDL-colesterol (15,5% y 26,2% respectivamente) y triglicéridos (11,7% y 19,5% respectivamente). En el mismo período, el HDL-colesterol elevó sus niveles (5,2% y 9,7% respectivamente). Todas estas variaciones fueron estadísticamente significativas ($p < 0,01$) (Tabla 2 y Figura 1).

Sólo 42 pacientes (7,4%) presentaron efectos colaterales, y de ellos apenas 17 (3%) debieron abandonar el tratamiento (Figura 2). La glucemia, los valores de CPK y las variables del hepatograma (bilirrubina,

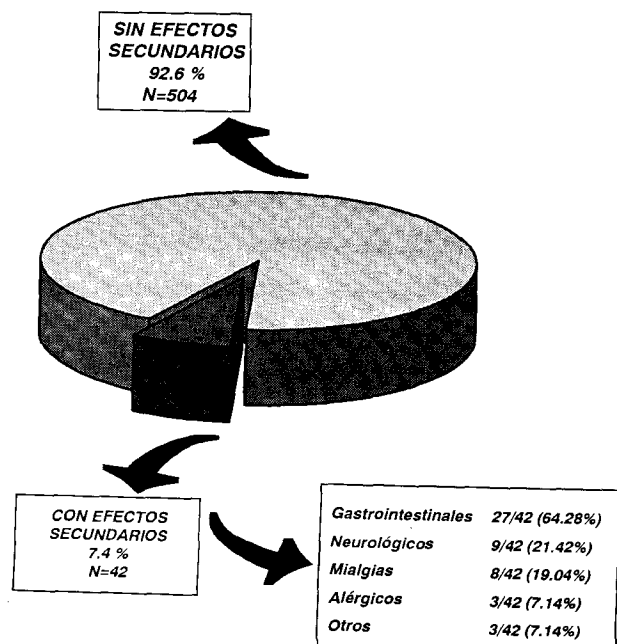


Fig. 2. Efectos secundarios con pravastatin (10 mg/día) (N = 546)

Tabla 2
Modificaciones con pravastatin (10 mg/día)
(Metabolismo lipídico) (N = 518)

Variable (mg/dl)	N	Valores medios \pm DS		
		Basal	Semana	
			4	8
Colesterol total	518	289,1 \pm 1,4	244,7 \pm 1,4*	217,8 \pm 1,2*
Colesterol LDL	420	189,3 \pm 2,0	160,0 \pm 2,0*	139,7 \pm 1,4*
Colesterol HDL	477	46,3 \pm 0,8	48,7 \pm 0,7*	50,8 \pm 0,6*
Triglicéridos	492	176,1 \pm 2,6	155,5 \pm 2,0*	141,8 \pm 1,9*

DS: desvío estándar. *: $p < 0,01$.

transaminasas y fosfatasa alcalina) no mostraron cambios significativos respecto de los niveles basales al cabo de 8 semanas de tratamiento (Tabla 3).

DISCUSION

En los últimos tiempos se ha cambiado sustancialmente la "orientación de la mirada" sobre la aterosclerosis: de la placa al endotelio, de la progresión a la regresión y del resultado de la coronariografía a la disminución de los eventos clínicos. Es decir, de una visión anatómica a otra fisiopatológica (sin que necesariamente sean excluyentes). Varios hechos han cimentado el camino del cambio y sólo nos referiremos a algunos de ellos. La mayoría de los infartos transmurales son consecuencia de accidentes de placa en lesiones que no son significativas. (15) La sobrevivida a 7 años de los pacientes del registro del CASS (sin lesiones significativas) fue similar a la de aquellos que ingresaron al tratamiento médico con lesiones de 3 vasos y función ventricular conservada. (16) La ecografía intracoronaria halló lesiones importantes en pacientes con cinecoronariografía normal. (17) En los estudios de regresión, el descenso de los niveles de colesterol con drogas hipolipemiantes logra una reducción de la tasa de eventos clínicos superior a la magnitud de los cambios anatómicos. (11, 18)

En una visión más cercana de la pared arterial, hoy

se acepta que el ingreso de lipoproteínas en la pared arterial no es un proceso endocitosis-dependiente sino concentración de LDL-dependiente. (19) Una vez ingresada a la pared, la LDL es transformada por las sustancias oxidativas producidas por las células parietales y más tarde fagocitada por los macrófagos, originando las células espumosas. (20) Las HDL no solamente intervendrían en el transporte reverso de colesterol sino que enzimas vinculadas con ella (como la acetilhidrolasa y la paraoxonasa) inhibirían la oxidación de la LDL en la pared arterial. (21)

Ubicados en este escenario, se deduce que el descenso del colesterol tiene un sustancial impacto clínico. Sin embargo, el efecto que tiene la reducción de las grasas saturadas de la dieta sobre los niveles plasmáticos de colesterol no es significativo en la mayoría de los pacientes. (22) A pesar de ello, el conjunto de medidas habitualmente denominadas "higiénico-dietéticas" (dieta, reducción de peso, actividad física regular) es importante en la prevención primaria, dadas las modificaciones del estilo de vida que son capaces de inducir. Por el contrario, los pacientes que ya han padecido un evento coronario requieren una actitud más "agresiva", ya que es importante lograr una mayor y más rápida reducción de los niveles de colesterol. (22-24) No obstante, esta actitud no parece estar suficientemente generalizada. (25, 26)

Tabla 3
Modificaciones con pravastatin (10 mg/día)
(Variables no lipídicas) (N = 518)

Variable	N	Valores medios \pm DS	
		Basal	Semana 8
Glucemia (mg/dl)	465	94,30 \pm 1,40	91,90 \pm 1,60
TGO (U/I)	429	14,40 \pm 0,60	14,50 \pm 0,70
TGP (U/I)	429	13,90 \pm 0,40	14,10 \pm 0,50
Bilirrubina (mg/dl)	399	0,78 \pm 0,02	0,86 \pm 0,02
Fosfatasa alcalina (U/I)	375	86,00 \pm 3,30	86,80 \pm 4,00
CPK (U/dl)	275	33,70 \pm 1,40	36,00 \pm 2,10
Peso (kg)	515	74,90 \pm 2,40	73,10 \pm 2,20

DS: desvío estándar.

Podemos concluir entonces que las drogas hipolipemiantes ocupan un lugar destacado en el tratamiento de la hipercolesterolemia. Dado que son tratamientos a largo plazo, la droga elegida debería reunir una serie de características: eficacia para lograr el objetivo con la menor dosis posible; baja tasa de efectos colaterales (de mayor trascendencia por el hecho de ser tratamientos prolongados); cómoda posología (que permita un acatamiento razonable del tratamiento) y compatibilidad con otras drogas que habitualmente son utilizadas por estos pacientes (antianginosos, antihipertensivos, hipoglucemiantes). Precisamente, el pravastatin cumple con estos requisitos. (7, 27)

La población estudiada (564 pacientes) tiene una proporción similar de varones y mujeres, con una edad media que se ubica en la sexta década de la vida. En lo que respecta a los factores de riesgo coronario, hay una baja proporción de diabetes tipo II (ya que la dislipidemia secundaria a diabetes que requiriese medicación era causa de exclusión) y una prevalencia elevada de antecedentes familiares de coronariopatía. Dado que el criterio de ingreso al estudio fue la hipercolesterolemia, resulta razonable la prevalencia elevada de vasculopatía periférica y coronariopatía, así como las 3 familias de drogas más utilizadas.

En cuanto al patrón lipídico, los valores basales son francamente elevados para colesterol total y colesterol LDL, apenas elevados para los triglicéridos y normales para colesterol HDL. Al cabo de 4 semanas de tratamiento se produce una significativa mejoría en dicho patrón lipídico, mejoría que es mayor aún durante el segundo mes de pravastatin.

En un trabajo de diseño similar, Giannini y colaboradores hallaron en 1.850 pacientes, al cabo de 12 semanas de 10 mg/día de pravastatin, un descenso del colesterol total del 26%, del colesterol LDL del 28,5% y de los triglicéridos del 22% y un aumento del colesterol HDL del 9,8% (partiendo de valores basales mayores). (28) Lamas y colaboradores reclutaron 1.087 pacientes con colesterol mayor de 240 mg/dl que recibieron 10 mg/día de pravastatin durante las primeras 4 semanas; los descensos del colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos fueron, respectivamente: 19%, 25% y 17%. Paralelamente, el colesterol HDL subió 4%. Como en el trabajo previo, la población era mayor, así como los valores del perfil lipídico basal. (29) De estos 3 estudios se deduce que dosis bajas de pravastatin son capaces de producir un importante efecto hipocolesterolemizante.

Asociada con esta respuesta, la tasa de efectos colaterales fue baja (7,4% de la población), predominando las manifestaciones gastrointestinales; sólo 8 pacientes (1,4%) refirieron mialgias. No hubo diferencias marcadas en la distribución ni en la propor-

ción de efectos secundarios entre los que suspendieron el tratamiento (3%) y los que no lo hicieron (4,4%). La tasa global y la prevalencia de los distintos efectos colaterales en los estudios antes mencionados son similares: 6,4% en el estudio de Giannini y 6,9% en el trabajo de Lamas. (28, 29)

Los parámetros de laboratorio utilizados para valorar la seguridad no mostraron cambios significativos; tampoco lo presentaron en el estudio de Lamas, y en el trabajo de Giannini hubo una mínima elevación de las transaminasas. (28, 29) En síntesis, tanto en éste como en los otros dos trabajos referidos, el pravastatin demostró ser una droga segura en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria.

Como reflexión final podemos decir que el concepto de aterosclerosis se ha modificado desde un proceso degenerativo e irreversible, como consecuencia del envejecimiento, a un complejo y dinámico interjuego de pared arterial, metabolismo lipídico y códigos genéticos que, adecuadamente manejados, pueden conducir a la reversión de la placa aterosclerótica y a la disminución de los eventos clínicos.

SUMMARY

ARGENTINE MULTICENTRIC STUDY WITH PRAVASTATIN IN PRIMARY HYPERCHOLESTEROLEMIA

Background

The atherosclerosis is a multifactorial pathology and hypercholesterolemia is one of the risk factors that can be modified. The aim of this study was to assess the efficacy and safety of pravastatin (10 mg daily) in the treatment of primary hypercholesterolemia.

Method

Between July and December 1994, 564 patients were prospectively enrolled into the study. They had serum cholesterol levels higher than 240 mg/dl and serum triglycerides levels lower than 450 mg/dl (after performing a four week diet period). Pravastatin was administered at 10 mg daily during 8 weeks and serum lipid pattern was performed at the end of both 4th and 8th week treatment. The safety was assessed by the measurement of the non-lipidic markers and the development of any side effect.

Results

There was a statistically significant ($p < 0.01$) improvement on the serum lipid pattern at the end of both 4th and 8th week; total cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides decreased and HDL cholesterol increased. Forty-two patients (7.4%) had side effects but only 17 of them (3%) abandoned the treatment for such reason. There were no sig-

nificant changes on the non-lipidic markers.

Conclusions

Pravastatin (10 mg daily) was safe and effective in the treatment of primary hypercholesterolemia.

Key words Hypercholesterolemia - Pravastatin - Multicentric trial - Efficacy - Safety

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer muy especialmente al Dr. Ricardo Glancszpigel por su participación en el tratamiento estadístico de los resultados.

BIBLIOGRAFIA

- Kannel WB, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives on the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1979; 90: 85-91.
- Stamler J, Wentworth D, Neaton JD for the MRFIT Research Group. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous or graded? Findings in 356.222 primary screenees of the Multifactorial Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2823-2828.
- Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351-364.
- Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL. Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 1987; 257: 3233-3240.
- Brown MS, Goldstein JL. How LDL receptors influence cholesterol and atherosclerosis. *Sci Am* 1984; 1: 58-66.
- Jungnickel PW, Cantral KA, Maloney PA. Pravastatin: a new drug for the treatment of hypercholesterolemia. *Clin Pharm* 1992; 11: 677-689.
- Newman TJ, Kassler-Taub KB, Gelarden RT, Korzin EG, De Vault AR, McGovern ME y col. Safety of pravastatin in long-term clinical trials conducted in the United States. *J Drug Dev* 1990; 3: 275-281.
- Gotto AM Jr. Pravastatin: a hydrophilic inhibitor of cholesterol synthesis. *J Drug Dev* 1990; 3: 155-161.
- Pitt B, Mancini J, Ellis SG, Rosman HS, McGovern ME for the PLAC I investigators. Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I). *J Am Coll Cardiol* 1994; 131 A: abstract 739-742.
- Crouse JR III, Byington RP, Bond MG, Espeland MA, Crawen TE, Sprinkle JW y col. Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC II). *Am J Cardiol* 1995; 75: 455-459.
- Jukema JW, Bruschke AVG, van Boven AJ, Reiber JHC, Bal ET, Zwinderman AH y col. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995; 91: 2528-2540.
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-809.
- Dzau VJ, Gibbons GH, Cooke JP. Vascular biology and medicine in the 1990s. *Circulation* 1993; 87: 705-709.
- Leung WH, Lau CP, Wong CK. Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolaemic patients. *Lancet* 1993; 341: 1496-1500.
- Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjendahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M y col. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 56-62.
- Little WC, Downes TR, Applegate RJ. The underlying coronary lesion in myocardial infarction: implications for coronary angiography. *Clin Cardiol* 1991; 14: 868-874.
- Porter TR, Sears T, Feng X, Michels A, Welsh D, Shumer S. Intravascular ultrasound study of angiographically mildly diseased coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1858-1865.
- Brown RG, Zhao X-Q, Sacco DE, Albers JJ. Lipid lowering and plaque regression: new insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993; 87: 1781-1791.
- Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232: 34-47.
- Brown MS, Goldstein JL. Scavenging for receptors. *Nature* 1990; 343: 508-509.
- Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA y col. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation and genetics. *Circulation* 1995; 91: 2488-2496.
- Roberts WC. The ineffectiveness of a commonly recommended lipid-lowering diet in significantly lowering total and low-density cholesterol levels. *Am J Cardiol* 1994; 73: 623-624.
- Swan HJC. Why cardiologists must be interested in lipids. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1067-1068.
- Superko HR, Krauss RM. Coronary artery disease regression. Convincing evidence for the benefit of aggressive lipoprotein management. *Circulation* 1994; 90: 1056-1069.
- Miller M, Konkel K, Fitzpatrick D, Burgan R, Vogel R. Divergent reporting of coronary risk factors before coronary artery bypass surgery. *Am J Cardiol* 1995; 75: 736-737.
- Skinner JS, Farrer M, Albers CJ, Adams PC. Is "cholesterol" given enough attention after coronary artery disease surgery? (CABG). *Br Heart J* 1995; 73: 70, abstract 230.
- The Pravastatin Multinational Study Group for Cardiac Risk Patients. Effects of pravastatin with serum total cholesterol levels from 5.2 to 7.8 mmol/liter (200 to 300 mg/dl) plus two additional atherosclerotic risk factors. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1031-1037.
- Giannini SD for The Brazilian Study Group of Pravastatin. Efficacy and safety of pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *Open Multicentric Brazilian Study. Arq Bras Cardiol* 1992; 59: 319-327.
- Lamas GA for The Mexican Collaborative Group for the Study of Treatment of Hypercholesterolemia. Efficacy of pravastatin in the treatment of hypercholesterolemia in clinical practice. *Curr Ther Res* 1992; 51: 213-223.

APENDICE

Grupo Multicéntrico Estudio Pravastatin

Staff Bristol-Myers Squibb: E. Biasin, J. Ippólito

Coordinador capital: C. Paterno

Coordinador interior: D. Piskorz

Integrantes

Capital Federal: N. Affori, L. M. Amaya, E. Bertolozzi, J. A. Bonet, M. Cacheda, A. Cafferata, A. Fuksman, G. Gaon, D. Lozano Berrotarán, F. Margulis, M. Marinacci, C. Musso, M. Paneth, A. Ristori, S. Seccardini, J. L. Suárez, H. Torcelli, D. Urena, J. Balza Moreno, J. Bragagnolo, F. Ferraro, O. Levalle, H. Pellegrini, C. Poliserpi, M. Ruda, P. Alzan, R. Añon, M. Apfeld, S. Auger, R. Belgelman, A. Bialolenkin, M. Carballo, D. Cej, J. Cordo, A. De Luca, C. Doallo, S. Fusaro, S. Jofre, M. Marsilio, M. Martínez, N. Ortiz, J. Otero, C. Pasinato, P. Quagliotti, A. Timoniuk, J. Venturino, A. Yanni, C. Zinno, M. Bortolotto. **Provincia de Buenos Aires:** F. Billisario, V. Bustos, N. Capalozza, M. A. De Rosa,

E. Esteva, G. M. Felgueras, M. Franchino, F. Gadaleta, N. Luque, C. Parermo, B. Urbani, A. Vales, A. Viarengai, E. Ametrano, J. Ayale, E. Bernardini, O. Bosio, R. Castro, J. Dafunchio, I. Fernández, S. Lonco, S. Misisco, C. Miyakawa, J. C. Novello, A. Pascual, R. Petzez, A. V. Saieg, M. Stafolani, J. Szurdik, M. Zeller, C. A. Amer, H. Cantaluppi, M. Domínguez, M. Esperanza, A. Herlax, E. Laborde, E. Lampanices, H. N. Lemos, L. Trebut, P. Casas, A. Céspedes, J. C. Erdocia, M. Ruggiero. *Provincia de Córdoba*: R. Cagnoletti, C. Cravero, M. Estario, C. M. Falappa, V. Liljequist. *Provincia de Chubut*: C. Rodríguez. *Provincia de Mendoza*: A. Astesiano, R. Bassotti, R. Bonafede, J. Carena, S. Coratolo, J. A. Domínguez, S. Gianetti, E. Mema, R. Navarta, C. R. Prado, E. J. Puertas, A. Rodríguez Trifileti, B. N. Spitz, J. Yasky, J. Godoy,

C. Zelaya Cardozo. *Provincia de San Juan*: M. Martín, J. E. Sarich, E. Trincado, M. Vignoli. *Provincia de Entre Ríos*: J. C. Bader, A. Doval, U. Ibarzabal, C. Pazo. *Provincia de Santa Fe*: O. Aranda, M. Badillo, A. Barck, O. Barrios, J. Ciliberti, R. R. Costa, C. Fiorina, A. Ippólito, L. Kalaizich, F. Lanzillotto, O. J. Miven, D. H. Moina, D. Nannini, M. Olcina, A. Ontivero, C. Quintar, P. Rodenas, O. Rossi, J. L. Salvatierra, A. Serrano, J. C. Solari. *Provincia de Corrientes*: S. M. Macin. *Provincia de Chaco*: J. Costa, B. Duarte, C. González, J. Guidabono, C. Matwiejuk, C. Olivero, R. Palma, H. Presti, J. Romero, G. Roux, E. Szotkovsky, J. Vallejos. *Provincia de Salta*: J. Encina, M. Knopp. *Provincia de Tucumán*: J. G. Albornoz, J. P. González, H. L. Luciardi, N. R. Salazar, P. A. Sánchez, M. Valenzuela, M. Yanicelli.