

ENSAYO CLINICO CON UN NUEVO AGENTE REDUCTOR DE LIPIDOS. ESTUDIO DOBLE CIEGO CON BEZAFIBRATO

* Dr. Rafael Pichardo E., M.Sc.
 O Dr. Angel R. González M.
 + Dr. Ernesto Díaz Alvarez
 x Dr. Ramón Pichardo P.
 ++ Lic. Aura Herrera

En los últimos años se ha aumentado la investigación de nuevos fármacos para reducir los niveles séricos de Lípidos, en especial aquellos que son útiles para disminuir las betalipoproteínas y naturalmente el Colesterol.

Agentes como el Clofibrato¹ han probado su eficacia, pero también sus limitaciones, lo cual sucede con otros más efectivos, pero con efectos secundarios acentuados o dificultad de adaptación al tratamiento a largo plazo como sucede con la colestiramina.² Hay otros más recientes como el Probuco³ que disminuye el Colesterol pero puede aumentar triglicéridos e incluso disminuir la Lipoproteína de alta densidad y más recientemente la familia de los "Fibratos" se ha aumentado con algunos preparados utilizados en Alemania, como por ejemplo el Etofibrato y el Bezafibrato, y en Norte América el Ciprofibrato⁴ y más recientemente el Gemfibrozil.

El papel de las alfalipoproteínas como protectores en la aterosclerosis,⁵ ha llevado a un interés mundial sobre los medios para elevar los niveles de esta Lipoproteína de alta densidad con el propósito de contribuir aun más a la prevención primaria de la aterosclerosis y de la enfermedad isquémica del miocardio. Parece comprobado que al reducir

las betalipoproteínas y las prebetalipoproteínas se produce una redistribución con aumento del catabolismo y probable formación de más moléculas de alfalipoproteína.⁶ A excepción de alta dosis de Acido Nicotínico⁷ no se conocen fármacos que actúen directamente sobre esta fracción lipoproteínica que resulta un factor de riesgo independiente y precisamente se ha planteado en numerosas publicaciones europeas⁸ la posibilidad de que el Bezafibrato pueda ejercer este efecto de manera independiente a la disminución de otras fracciones lipoproteínicas, por lo cual abordamos nuestro trabajo con el propósito de verificar y confirmar en pacientes dominicanos las propiedades reductoras de colesterol y triglicéridos del Bezafibrato y demostrar una posible elevación de las lipoproteínas de alta densidad en nuestros pacientes.

MATERIAL Y METODOS

Se seleccionó un número determinado de pacientes asistentes a nuestra Clínica de Lípidos y Aterosclerosis y se sometieron a un período de 15 días con una dieta Ad Libitum y en los cuales se conociese anteriormente el diagnóstico de hiperlipidemia familiar primaria, excluyéndose las hepatopatías, insuficiencia renal con creatinina sérica > 1.5 mg%, Diabetes Mellitus, Insuficiencia cardíaca congestiva, Hipertensión arterial severa, Enfermedad Isquémica del miocardio no controlada, Alcoholismo u otra enfermedad intercurrente importante.

A estos preseleccionados se les sometía a una dieta hipocalórica de 1,200 calorías y a una dieta baja en grasas saturadas (no importase el tipo de desorden Lipídico diagnosticado previamente), durante cuatro semanas, y entonces se hacían análisis de laboratorio para dosificar: Colesterol, Triglicéridos, Lipoproteína de alta densidad, Lipoproteína de baja densidad, glicemia, y se sometía al pacien-

* Subdirector Instituto Dominicano de Cardiología (IDC). Jefe Depto. Investigaciones Clínicas IDC. Profesor de Farmacología, Universidad Autónoma de Santo Domingo (UASD).

O Ayudante de investigaciones Clínica IDC. Jefe Depto. Lípidos y Aterosclerosis. Actual becario en el Instituto de Cardiología Ignacio Chávez, de México.

+ Ex residente IDC. Ayudante Depto. Estudios No Invasivos IDC. Actual becario Instituto de Cardiología Ignacio Chávez, de México.

x Ex residente IDC.

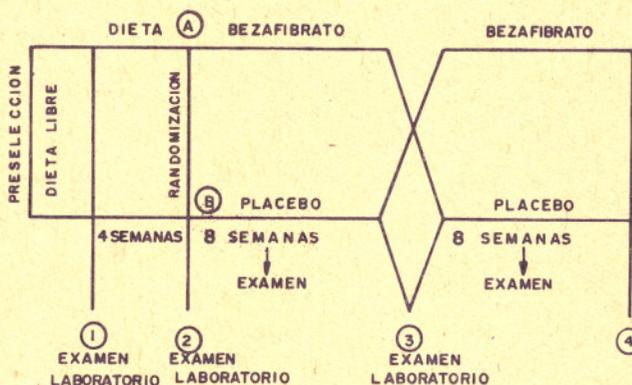
++ Lic. en Bioanálisis. Encargada Laboratorio Clínico IDC.

te a un examen físico completo. Si el paciente después de la dieta mantenía niveles de colesterol > 250 mg% o de triglicéridos > 150 mg% (o una combinación de ambos) se le consideraba como apto para el estudio y se incluía en la lista de distribución aleatoria utilizando una tabla de randomización asignándose al grupo A o al grupo B. Al paciente se le entregaba un frasco sellado y numerado con un código que el médico no conocía, recomendándosele al paciente la ingesta de 3 comprimidos al día e instruyéndosele para que usase siempre el mismo horario y en cada visita trajese el frasco para el conteo de tabletas.

Los pacientes con criterio de inclusión fueron cincuenta (50), aunque finalmente terminaron sólo cuarenta y ocho (48), a causa de una deserción y una muerte por accidente.

Los pacientes se seguían por ocho (8) semanas en cada período, pero los mismos se contactaban cada cuatro (4) semanas con el fin de pesarlos y documentar posibles efectos secundarios (véase gráfica No. 1).

DISEÑO EXPERIMENTAL. ESTUDIO DEL BEZAFIBRATO EN HIPERLIPIDEMIAS.



Al cabo de este período se tomaban muestras para exámenes de laboratorio, se realizó el entrecruzamiento y se le entregaba al paciente otro frasco con otra numeración, pero con todas las demás identificaciones totalmente similares al anterior. Los pacientes se mantenían en seguimiento por ocho semanas más y se repetían las pruebas de laboratorio. Cada paciente tardaba aproximadamente seis meses en terminar todas sus fases y en la gráfica puede constatar el diseño más arriba descrito. Al final se rompió el código y se hicieron tabulaciones correspondientes en base a los promedios \pm DS (Desviación Standard) o \pm EEM (Error Standard de la Media), cuando la dispersión era muy grande. Utilizamos algunas comparaciones con Test de Proporciones y Chi cuadrado (X^2), pero principalmente Test de Student para datos pareados, con un nivel de significación mínimo de $P < 0.01$. También se utilizó un coeficiente de correlación y con regresión lineal.

RESULTADOS

En la tabla No. 1 presentamos la información de nues-

Tabla No. 1
POBLACION ESTUDIADA

	GRUPO A	GRUPO B	TOTAL (n=48)	
Edad	53.0 \pm 8.9	53.2 \pm 8.5	53.1 \pm 8.7	NS
Peso	151.7 \pm 32.5	153.5 \pm 20.8	152.6 \pm 26.6	NS
Glicemia	92.6 \pm 29.3	86.6 \pm 11.1	86.6 \pm 20.2	NS
Creatinina	0.87 \pm 0.20	0.90 \pm 0.20	0.88 \pm 0.20	NS
Masculinos	2	5	7 (14.5%)	
Femeninos	22	19	41 (85.4%)	
Hipertensión	20	18	38 (79.1%)	
Coronariopatía	6	6	12 (25.0%)	
Arco Corneal	10	8	18 (37.5%)	
Pliegue Lóbulo II	11	14	25 (52.0%)	
Diabetes	2	—	2 (4.2%)	

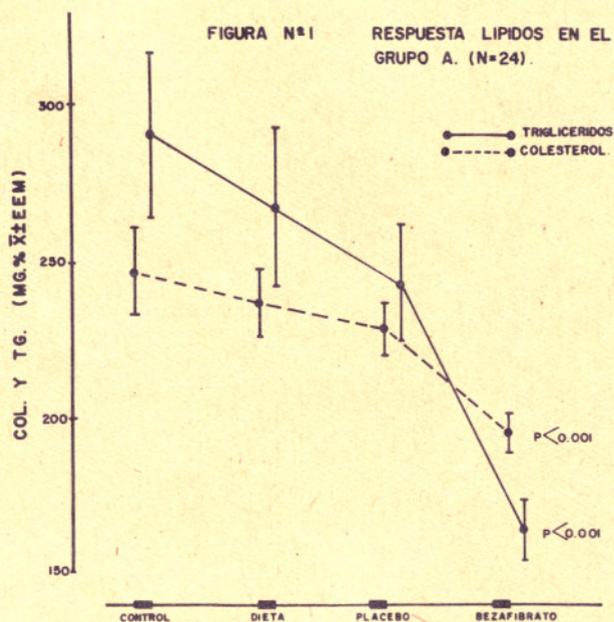
tra Población ya seleccionada para el estudio, es decir, cuarenta y ocho (48) pacientes divididos en dos grupos A y B. Prácticamente todos los parámetros señalados fueron muy similares en los dos grupos, lo que hacía a estas dos poblaciones muy homogéneas, aunque no se investigaron otras variables. Nuestra proporción femenina fue muy alta, pero similar en ambos grupos. La Hipertensión y la Enfermedad Isquémica muy parecida y a señalar como era de esperarse una presencia alta del arco o anillo corneal y sobre todo nos interesa destacar la presencia de un 52% del signo del pliegue del lóbulo aún nuestra Población no fuese una Población de Isquémicos Coronarios. En cuanto a los lípidos en el grupo A un promedio de Triglicéridos muy alto y niveles de Lipoproteína de alta densidad relativamente bajos (lo cual volveremos a comentar) (Tabla No. II). Como era de esperarse,

Tabla No. II
PERFIL LIPIDOS Y FENOTIPOS

	GRUPO A	GRUPO B	TOTAL
Colesterol	251.0 \pm 60.3	251.3 \pm 55.2	251.1 \pm 57.7
Triglicéridos	290.0 \pm 127.6	218.4 \pm 57.0	254.2 \pm 92.3
Lipoproteínas Alta Densidad	33.7 \pm 7.6	36.6 \pm 9.7	35.2 \pm 8.6
Lipoproteínas Baja Densidad	156.6 \pm 58.7	154.6 \pm 54.6	155.6 \pm 56.6
Fenotipo IIa	3	4	7 (14.6%)
Fenotipo IIb	8	9	17 (35.4%)
Fenotipo IV	13	11	24 (50.0%)

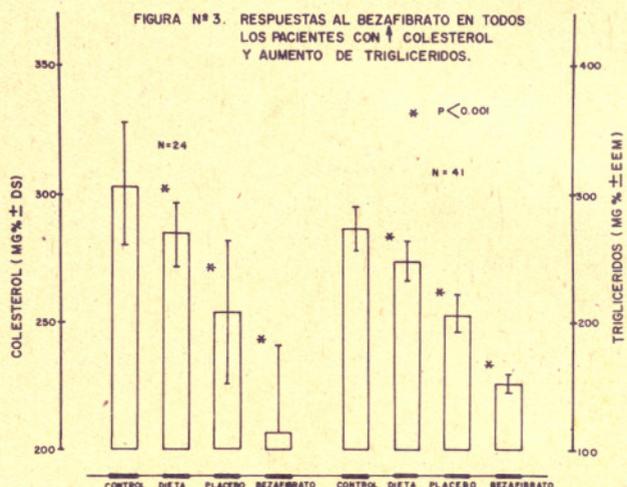
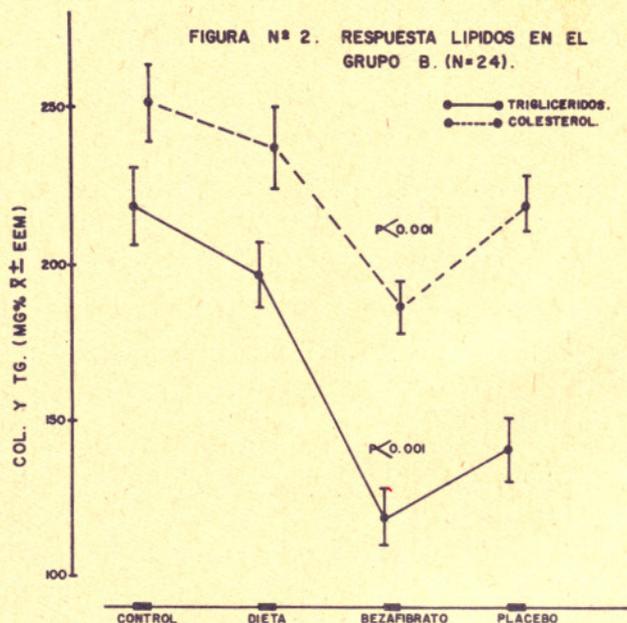
nuestro fenotipo más frecuente fue el IV para un 50.0% y si sumamos el 34.4% de tipo IIb, encontraríamos que prácticamente el 85% tenía problemas de Hipertrigliceridemia.

La respuesta de los lípidos en el grupo A, se ilustra en la Fig. No. 1, en la cual se observa el comportamiento del colesterol y los triglicéridos. En el caso del colesterol encontramos 246.9 ± 13.4 mg% en el grupo control, 236.3 ± 9.9 mg% con dieta (respuesta de 4.2%), 228.5 ± 8.1 mg% con placebo y 195.1 ± 6.1 , en la fase de tratamiento. Esto representó un delta de 15% y esta disminución fue altamente significativa ($P < 0.001$). Con los triglicéridos el comportamiento es más o menos similar: 290.0 ± 26.0 mg%, 266.6 ± 24.5 mg%, 242.7 ± 3 mg% y 164.0 ± 8.7 mg% respectivamente. La caída entre placebo vs bezafibrato representó un 32.4% y también fue altamente significativa.



En el grupo B (véase Fig. No. 2) se documentó un comportamiento discretamente diferente en el sentido de que prácticamente hubo diferencias significativas entre todas las fases. Por ejemplo el colesterol en el grupo control pasó de 251.3 ± 11.5 a 236.5 ± 11.6 mg% con la dieta, pero desde luego la caída fue más notable con el tratamiento farmacológico: 185.9 ± 8.6 mg% (51 mg de diferencia y un delta de 21%). En la fase de placebo volvió a ascender a 219.7 ± 8.4 mg%. Con los triglicéridos también se observaron las mismas características y aquí la disminución con Bezafibrato fue de 39.4% (196.5 ± 9.7 mg% vs. 119.1 ± 8.0 mg%), pero se debe destacar que en la fase placebo posterior, el promedio se mantuvo dentro de valores muy bajos: 140.7 ± 9.7 mg%.

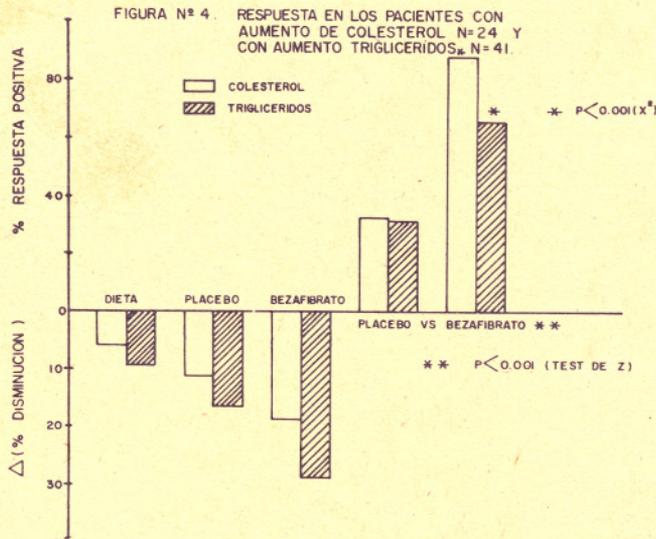
Nos interesó separar los pacientes que tenían solamente hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia, en base a los criterios de selección: colesterol > 250 mg% y triglicéridos > 150 mg%. En la Fig. No. 3 se pueden observar estos resultados en ambas fracciones lipídicas y por ejemplo en relación al colesterol, 24 pacientes se documentaron con hipercolesterolemia sola o combinada. En este sub-grupo los valores en las diferentes fases fueron de 303.1 ± 29.2 mg%, 284.5 ± 11.9 mg%, 253.5 ± 27.1 mg% y 206.9 ± 34.3 mg%. La re-



ducción provocada con el Bezafibrato fue de 18.3% y aunque fue altamente significativa, también lo fueron las otras fases entre sí. Con los triglicéridos se documenta una disminución de 29% en 41 pacientes que de alguna forma tenían hipertrigliceridemia sola o combinada.

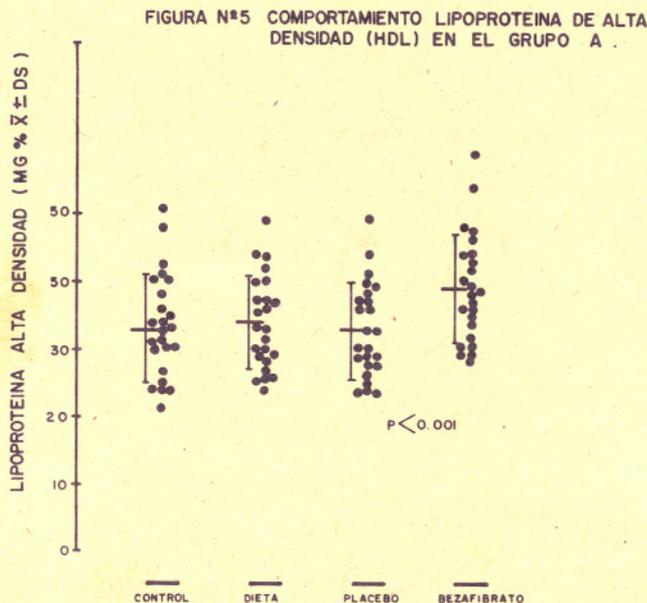
Los valores correspondientes fueron para control, dieta, placebo y medicamento: 273.7 ± 15.7 mg%, 248.5 ± 14.9 mg%, 202.2 ± 14.4 mg%, 145.6 ± 7.6 , respectivamente.

En la Fig. No. 4 expresamos a la izquierda estos promedios (representando el % de reducción) para dieta, placebo y bezafibrato: 6.1%, 10.9% y 18.3% para el colesterol, y



para los triglicéridos 9.7%, 17.0% con placebo y 29% con el Bezafibrato. En la misma figura analizamos aquellos pacientes que normalizaron sus lípidos después del tratamiento, en base a bajar el colesterol a 250 mg o menos y los triglicéridos a 150 mg o menos. Con el placebo 33.3% de los pacientes normalizaron sus cifras de colesterol vs 87.5% con el Bezafibrato y con los triglicéridos esta respuesta fue de 31.7% vs 65.8%. Lógicamente al comparar la respuesta del placebo con el tratamiento, la diferencia fue altamente significativa, pero también lo fue la diferencia entre el colesterol y los triglicéridos (test de Chi cuadrado). Obviamente hay que pensar que muchos pacientes tenían valores de triglicéridos muy elevados y esto introduce un vicio de análisis si nos llevamos de la supuesta normalización de los valores en sangre y no de la respuesta relativa en base a porcentajes.

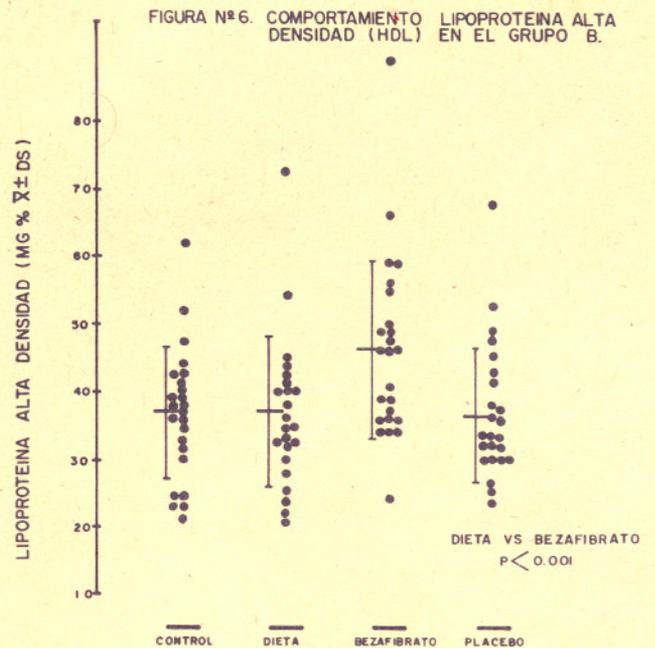
En las dos próximas gráficas tratamos de documentar uno de los propósitos fundamentales de nuestro estudio, es decir, el comportamiento de la lipoproteína de alta densi-



dad o HDL de la literatura anglosajona. Debemos señalar que es notorio los promedios muy bajos de esta fracción lipoproteínica, tanto en el grupo A como en el B, y por ejemplo en la Fig. No. 5 se pueden ilustrar estos promedios: 33.3 ± 6.8 mg%, 33.7 ± 6.8 mg% y 32.9 ± 6.8 mg% en los grupos control, dieta y placebo, respectivamente. En la 4ta. columna se expresa la respuesta de la HDL a las 8 semanas de tratamiento con Bezafibrato: 39.2 ± 7.7 mg% (P < 0.001 comparado con los tres promedios anteriores). En la Fig. No. 6 aunque se evidencia un mayor grado de dispersión alrededor de los promedios, éstos se mantienen también entre los 36-38 mg% y si los comparamos con los 46.2 ± 13.5 mg% de la fase con Bezafibrato, esta diferencia arrojó ser altamente significativa (P < 0.001).

Los aumentos de HDL en ambos grupos fueron de 19.1% en el grupo A y 25.3% en el grupo B (22.3% como promedio en todos los pacientes).

Aunque reconocemos la debilidad de este tipo de análisis



con muestras pequeñas, en la Fig. No. 7 tratamos de documentar una supuesta relación que algunos han sugerido para explicar el aumento de las lipoproteínas de alta densidad con la disminución de los triglicéridos. La correlación lineal comparando estas dos variables en porcentajes no fue significativa con una $r = 0.3$ y una pendiente muy débil con tendencia a ser paralela al eje de X.

Los efectos secundarios se expresan en la tabla No. 11, en la cual se demuestran unas cifras muy bajas de quejas atribuibles al fármaco, ya que posiblemente sólo podríamos inferir como causadas por el medicamento aquellas molestias que no estuvieron presentes en el grupo placebo: diarreas en el 4.0% de los pacientes y astenia o decaimiento en el 14.0% de los pacientes estudiados. Podría parecer que los trastornos gastrointestinales de algún tipo, principalmente los referidos a intolerancia, son los únicos síntomas que se

pueden atribuir al fármaco, por lo menos en este ensayo. Como se podrá observar en la Tabla III, incluimos 50 pacientes que fueron los que originalmente se siguieron de los cuales hubo dos salidas del estudio: un paciente murió accidentalmente y otro no "toleró" ni el placebo ni el medicamento.

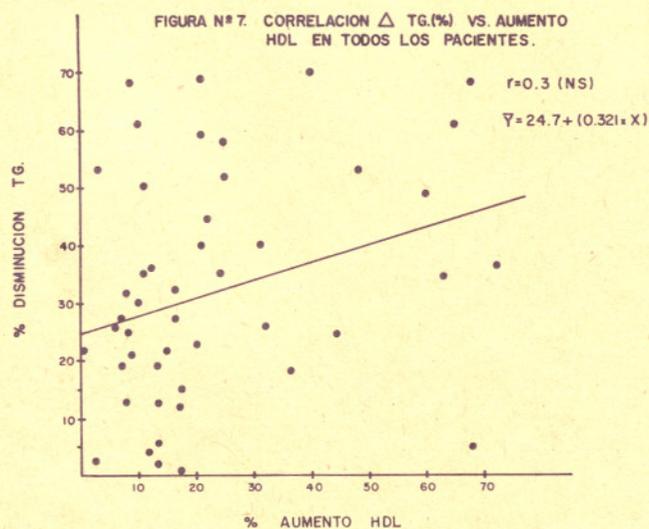


Tabla No. III
EFECTOS SECUNDARIOS

N = 50	Placebo		Bezafibrato	
	N	%	N	%
Dolores Osteomusculares	4	8.0	5	10.0
Palpitaciones	2	4.0	0	—
Cefalalgia	5	10.0	2	4.0
Anorexia	1	2.0	2	4.0
Náuseas	1	2.0	1	2.0
Vómitos	0	0.0	1	2.0
Ardor Epigástrico	2	4.0	2	4.0
Diarreas	0	0.0	2	4.0
Astenia	1	2.0	7	14.0

Hay que señalar que de los 48 pacientes, solamente en tres no se pudo verificar el conteo periódico de tabletas y se debió a ruptura del frasco y aunque los comprimidos fueron llevados en envolturas de papel, se consideró el dato como no confiable. La adaptación al tratamiento alcanzó por tanto el 94%.

DISCUSION

Nuestro estudio documenta sin lugar a dudas lo que ya se ha demostrado con este nuevo fármaco que se incorporó

en Europa a finales de la década del 70 al arsenal terapéutico de las hiperlipidemias; una disminución significativa de un 20% para el colesterol total y las LDL y aproximadamente 40% para los triglicéridos y las VLDL (figuras 1 y 2 respectivamente).

Reconocidos autores han reportado resultados similares, primero en Viena en 1979 y posteriormente en Florencia en 1982,⁹⁻¹⁰ tanto en las hiperlipidemias de tipo II como en las de tipo IV. Nuestro estudio no categoriza la respuesta según los diferentes fenotipos y esto podría ser criticable desde el punto de vista del análisis más acabado de los resultados; no obstante cuando se analizan los pacientes en términos de hipercolesterolemia sola o hipertrigliceridemia pura, estos resultados son también reproducibles.

Se podría discutir el vicio que se encuentra en este trabajo en relación al porcentaje muy alto de mujeres así como también algunas respuestas significativas con el uso del placebo, principalmente en el grupo B. En todo caso nuestras comparaciones estadísticas se señalan siempre específicamente entre placebo vs tratamiento con Bezafibrato, ya que sabemos que los pacientes en seguimiento se adaptan mejor a su dieta cuando se les sigue periódicamente y al mismo tiempo se les administra algún medicamento no importando el tipo que sea.

Sabemos que no siempre la significación estadística significa que biológicamente ésta sea importante, pero en el plano práctico sí podemos decir que el Bezafibrato normalizó las cifras de colesterol en sangre en 87.5% de los pacientes y en 66% de los pacientes cuando se trató de los triglicéridos. Recientemente el famoso estudio publicado en USA en la revista JAMA¹¹ presenta evidencias de que reducir los niveles de colesterol en 2% resulta en una disminución en 1% de la presentación de nuevos eventos cardiovasculares, incluyendo el infarto del miocardio. Este trabajo que aparentemente cierra la ya larga discusión sobre la validez de la hipótesis lipídica, fue realizada con colestiramina, lo cual debe extrapolarse con mucha precaución a otros agentes reductores, pero nos parece que a la luz de los conocimientos actuales el efecto beneficioso se podría atribuir a la reducción del colesterol en sí, no al tipo de droga que lo haga.

Lo señalado más arriba adquiere más vigencia si analizamos nuestros resultados sobre la lipoproteína de alta densidad (HDL), ya que como han demostrado los resultados del estudio de Framingham,⁵ esta lipoproteína se correlaciona inversamente con la enfermedad isquémica aterosclerótica. El mecanismo ha sido muy discutido, pero en los últimos estudios realizados con la determinación de HDL2 y HDL3 y su relación con el metabolismo de las partículas ricas en triglicéridos, han planteado que cuando se acelera el catabolismo de estas partículas se forman más fracciones de HDL2 a partir de las HDL3,¹² lo que naturalmente no resuelve de manera definitiva las evidencias acumulativas en favor del papel protector de las HDL2 principalmente.

Si consideramos que hemos obtenido aumentos muy significativos de HDL a las 8 semanas de tratamiento, 19.5% en el grupo A y 25.5% en el grupo B, tendríamos que conve-

nir en que el Bezafibrato podría ser una buena opción para tratar a los pacientes que se combinan con hiperlipidemia y HDL disminuidas. Algunos autores norteamericanos han encontrado un 17.8 % de aumento de HDL con un nuevo agente reductor conocido como Gemfibrozil,¹³ aunque este estudio mencionado tiene la limitación de ser abierto y multicéntrico pero en todo caso esto demuestra que las cosas son por ahí en la actualidad y que ya no podemos simplemente referirnos a la disminución del colesterol como la bondad principal de cualquier droga antilipémica.

Nos parece que se podría discutir el por qué nuestros pacientes tenían niveles promedios tan bajos de HDL si consideramos que solamente el 25% tenía documentada la enfermedad isquémica coronaria. Reportes preliminares plantean valores promedios entre 40—45 mg % de HDL en la población normal dominicana¹⁴ y realmente pensamos que esta cuestión debe seguirse investigando en nuestro medio para poder hablar de prevención relacionada con las dislipidemias en nuestro país.

La tolerancia al medicamento puede aceptarse como muy buena si consideramos como válidos los datos presentados en la tabla No. 111, en la cual puede observarse que solamente síntomas tales como: ardor epigástrico, diarreas, astenia (14%) y anorexia podían atribuirse a la droga, ya que los restantes se presentaban por igual con la ingesta del placebo. Nos parece que de todas maneras es adecuado que se realicen estudios a más largo plazo con pruebas de no toxicidad sobre órganos blancos, aunque hay información internacional que plantea seguimiento a un año sin mayores consecuencias y con mantenimiento de la eficacia clínica.¹⁵

En conclusión sugerimos que en este estudio el Bezafibrato parece llenar los requisitos para la utilización clínica racional en el tratamiento de las dislipidemias: reducción significativa de las lipoproteínas de baja densidad (lipoproteína "protectora"), disminución muy importante de las lipoproteínas de muy baja densidad y un mínimo de efectos secundarios a las 8—12 semanas de su utilización a una dosis de 150 mg t.i.d.

RESUMEN

Se estudiaron 48 pacientes con hiperlipidemias, asistidos regularmente a la Clínica de Lípidos y Aterosclerosis del Instituto Dominicano de Cardiología, y se siguieron por ocho semanas en un ensayo doble ciego, determinándose la respuesta al Bezafibrato. La comparación con dieta y sobre todo con placebo en un test de student para datos pareados comprobó diferencias altamente significativas ($p < .001$) tanto para la reducción del colesterol como para los triglicéridos. Estas reducciones alcanzaron 20% para el colesterol y 40% para los triglicéridos en la mayoría de los períodos comparando Bezafibrato con Placebo. También se documentó aumento significativo de las lipoproteínas de alta densidad con un promedio aproximado de 22% ($p < .001$).

La tolerancia al medicamento se podría considerar como excelente.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- (1) Levy, R.I.; Fredrickson, D.S. et als: Dietary and drugs treatment of primary Hyperlipoproteinemia. *Ann. Inter. Med.* 77: 267, 1972.
- (2) Levy, R.I. and als.: Cholestyramine in type 11 hyperlipoproteinemia. *Ann. Intern. Med.* 79:51, 1973.
- (3) Heel, R.O.; Brodgen, R.N.; Speight, T.M. and Avery, G.S.: Probucol: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in patients with hypercholesterolemia. *Drugs* 15:409, 1978.
- (4) Davignon, Jean; Gascon, B., and J. Leloir: The use of Ciprofibrate in the treatment of familial hyperlipidemias, in: Abstracts lipoproteins and Coronary arterosclerosis. Lugano, 1981.
- (5) Kannel, W.B.; Castelli, W.P., and Gordon, T.: Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease, New perspectives based on the Framingham Study. *Ann. Inter. Med.* 90:85, 1979.
- (6) Patsch, J.R. and Gotto, A.M.: Role of High Density Lipoprotein (HDL) in the catabolism of triglyceride-Rich lipoproteins. In: Lipoproteins and Coronary Heart Disease. Ed. by H. Greten, P. Lang, G. Schechtler, pag. 17, 1979.
- (7) Levy, R.I. and M. Feinleib: Risk factors for coronary artery disease and their management. In: Heart Disease, second edition. Ed. by E. Braunwald, 1984. pag. 1226.
- (8) Arntz, H.R.; H. Leonhardt; P.D. Lang and J. Volmar: Effect of Clofibrate and Bezafibrate on lipids and lipoproteins of patients with Hyperlipoproteinemia type IIa and IIb. In: Lipoproteins and coronary Heart Disease. Ed. by H. Greten, P. Lang and G. Schettler, pag. 125, 1979.
- (9) Olsson, A.G.: Effect of high doses of Bezafibrate on lipids and lipoproteins in patients with various types of hyperlipoproteinemia. In: lipoproteins and coronary Heart Disease. Ed. by Greten, Lang and Schettler, pag. 117, 1979.
- (10) Nosedá, G. and als.: long term efficacy of Bezafibrate. In: Lipoprotein metabolism and therapy of lipid Disorders. Abstracts, Florence, 1982.
- (11) The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. I and II. The Relationship of Reduction in Incidence of Coronary Heart Disease to cholesterol lowering. *JAMA* Vol. 251:365, 1984.
- (12) Baggio, G.; Fellini, R.; Baiocchi et Als.: Relationship between triglyceride-rich lipoproteins and HDL2 and HDL3 in the post-prandial phase in human. *Atherosclerosis* 37:271, 1980.
- (13) Samuel, Paul: Efficacy of Gemfibrozil as a lipid regulator in a patient population in the United States. *Vascular Medicine*, Vol. 2:8, 1984.
- (14) Pichardo, Rafael; González M., R.; Lara, María; Domínguez, Ricardo y cols.: HDL en la población normal dominicana. Informe preliminar. Tesis de Grado, diciembre 1984, UASD.
- (15) Holler, H.D.; P.D. Lang; J. Volman: Tolerance one year's treatment with Bezafibrate in patients with hyperlipidemia. In: Lipoprotein and Coronary Heart Disease. Ed. by Greten, Lang and Schettler, pag. 176, 1979.