
Modificaciones de los lípidos séricos, el fibrinógeno y otros parámetros hemostáticos por acción del ciprofibrato, en pacientes hiperlipidémicos con y sin Enfermedad Arterial Coronaria.

Raúl A Espinosa¹, Elsy Rodríguez-Roa², Elena Nagy³, Mercedes E Mijares³, Álvaro Rodríguez-Larralde⁴, Amparo Gil⁴, Ulf Lundberg⁴, Zoila Carvajal⁴, Luis Castillo¹ y Carmen L Arocha-Piñango⁴.

¹Servicio de Cardiología, Hospital Miguel Pérez Carreño (HMPC).

²Servicio de Cardiología, Hospital José Ignacio Baldó. ³Servicio de Banco de Sangre del HMPC y ⁴Centro de Medicina Experimental, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas. Caracas, Venezuela. Correo electrónico: remcardiol@hotmail.com.

Palabras clave: Lípidos séricos, fibrinógeno, parámetros hemostáticos, ciprofibrato, aterotrombosis.

Resumen. Los efectos de medicamentos con propiedades hipolipemiantes en la prevención de la enfermedad vascular aterotrombótica, van más allá del solo hecho de descender los lípidos séricos, lo que sugiere que están involucrados otros mecanismos no lipídicos y el mantener un adecuado balance hemostático es uno de ellos. El objetivo del estudio fue realizar una intervención medicamentosa con el Ciprofibrato, en individuos hiperlipidémicos y con niveles elevados de fibrinógeno plasmático, con el propósito de conocer los efectos del fármaco sobre estos factores de riesgo y otros parámetros hemostáticos. Cuarenta individuos de ambos sexos, 20 aparentemente sanos y los otros 20 pacientes con evidencia clínica y angiográfica de enfermedad arterial coronaria, fueron asignados en forma aleatoria balanceada a recibir 100 mg de Ciprofibrato o placebo durante un seguimiento promedio de 56 semanas. A todos se les realizó un examen clínico, electrocardiograma, prueba de esfuerzo y exámenes de laboratorio que incluyó perfil lipídico, fibrinógeno plasmático (Fg), factor VII, factor vonWillebrand, proteína C (PC) y el activador tisular del plasminógeno, con controles cada 8 semanas hasta finalizar el seguimiento. El grupo que recibió Ciprofibrato mostró cambios significativos de los lípidos séricos: colesterol -23%, triglicéridos -31%, lipoproteínas de alta densidad (HDLcol) + 24% y lipoproteínas de muy baja densidad -23%, excepto en las lipoproteínas de baja densidad (LDLcol) -24%; de los parámetros hemostáticos

sólo el Fg logró un descenso del 21% ($p = 0,001$) a las 40 semanas, disminuyendo a un 9% en la semana 56 del seguimiento. En el grupo placebo, la HDLc mostró un cambio beneficioso al incrementarse en un 10% ($p = 0,02$), la PC se redujo en un 20% ($p = 0,01$) y el Fg se mantuvo en niveles cercanos a la basal hasta la semana 40, para luego descender un 10% al final del seguimiento. En este estudio, el uso de Ciprofibrato en pacientes con riesgo a desarrollar un episodio aterotrombótico, evidenció ser eficaz y seguro en el manejo de la hiperlipidemia, así como mantener un adecuado balance hemostático.

Changes in serum lipids, plasma fibrinogen and other haemostatic parameters induced by ciprofibrat action in hyperlipidemic patients with and without coronary artery disease. *Invest Clín* 2006; 47(1): 35 - 48

Key word: Serum lipids, fibrinogen, haemostatic parameters, ciprofibrat, atherothrombosis.

Abstract. The effects of drugs with hypolipidemic properties in the prevention of the atherothrombotic vascular disease, go further than reducing serum lipids, suggesting that there are other nonlipid-related mechanisms involved; the maintenance of appropriate haemostatic balance being one of them. The objective of this investigation was a drug intervention with ciprofibrat in hyperlipidemic people with high level of plasmatic fibrinogen with the purpose of knowing the effects of the drug over these risk factors and other haemostatic parameters. Forty people, both sexes, 20 of them apparently healthy and the other 20 with clinical and angiographic evidence of coronary artery disease, were randomized to receive 100 mg of ciprofibrat or placebo during an average of 56 weeks. All of them had a clinical exam, EKG and stress test. Laboratory exams included lipid profile, plasma fibrinogen (Fg), VII factor, vonWillebrand factor, protein C (PC) and the tissue plasminogen activator with samples taken every 8 weeks. The Ciprofibrat group showed significant changes of lipids: cholesterol -23%, triglycerides -31%, high-density lipoprotein (HDLc) +24% and very low-density lipoprotein -23%, except low-density lipoprotein -24%. The haemostatic parameters in 40 weeks showed that Fg decreased 21% ($p = 0.001$), decreasing to 9% at the end of the follow-up. In the placebo group the HDLc showed a 10% increase ($p = 0.02$), PC reduced to 20% ($p = 0.01$) and Fg kept blood levels close to basal line, descending 10% at the end of the follow-up. In this study, the use of ciprofibrat in patients with high risk of developing atherothrombotic events, showed efficiency and security in handling hyperlipidemia, such as keeping and appropriate haemostatic balance.

Recibido: 21-04-2005. Aceptado: 26-10-2005.

INTRODUCCIÓN

Luego de haber reconocido los factores de riesgo convencionales para la enfermedad cardiovascular, nuevos factores de riesgo, emergentes, han sido identificados o se encuentran en proceso de evaluación, contribuyendo a la ocurrencia de procesos aterotrombóticos (1). De estos nuevos factores se han propuestos parámetros hemostáticos con propiedades aterogénicas y protrombóticas, como el fibrinógeno (2-5), el factor VII (2) y el factor von Willebrand (5, 6), parámetros antitrombóticos como la proteína C (7) y factores que actúan en la fibrinólisis como el inhibidor-1 del activador del plasminógeno y el activador tisular del plasminógeno (5, 8).

Existen evidencias que la hipertriglicéridemia, la hipercolesterolemia, los perfiles procoagulantes y/o antifibrinolíticos y la reactividad plaquetaria, coexisten en muchos pacientes con riesgo de enfermedad vascular aterosclerótica; esto nos sugiere una pérdida del balance entre la trombosis y la fibrinólisis, lo cual contribuye a un incremento en la aterogénesis y el riesgo de una enfermedad vascular (9, 10). Actualmente se reconoce que el desarrollo de la placa aterosclerótica y su ruptura, junto a la trombosis aguda que se genera en la búsqueda de la hemostasis del vaso lesionado, se encuentran íntegramente relacionados en la presentación de los episodios cardiovasculares isquémicos, ya sea en el corazón, el cerebro o el lecho vascular periférico; a esta patología se la conoce con el término de aterotrombosis (11). Una vez que la placa aterosclerótica sufre una ruptura, comienza la formación del trombo oclusivo o no, lo cual está determinado por la gravedad de la lesión en la placa y el estado trombogénico en la sangre. La trombogenicidad es el resultado de una interacción compleja de varios factores hemostáticos, tanto protrombóticos como antitrombóticos.

Un reporte reciente de la Organización Mundial de la Salud, estima que la aterotrombosis fue la causa de aproximadamente 55 millones de muertes durante el año 2000 (12).

En los estudios de prevención primaria y secundaria para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, el beneficio observado con los medicamentos hipolipemiantes, principalmente los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa, conocidos como estatinas, buscando reducir los episodios cardiovasculares, va más allá del solo descenso de los niveles de lípidos sanguíneos, lo que sugiere que se involucran otros mecanismos no lipídicos, como serían las modificaciones: de la función endotelial, de la respuesta inflamatoria y estabilidad de la placa aterosclerótica, así como de la formación del trombo; esto último a partir de una inhibición en la agregación plaquetaria y el mantenimiento de un balance adecuado entre los factores hemostáticos protrombóticos y fibrinolíticos (13, 14). En estos estudios se le asigna mayor importancia al descenso de la lipoproteína de baja densidad unida al colesterol (LDLcol) para explicar los puntos finales cardiovasculares, en términos de morbi-mortalidad y se le da poca importancia al manejo de los niveles anormales de triglicéridos y lipoproteínas de alta densidad unidas al colesterol (HDLcol), que conduce a un riesgo de episodios cardiovasculares (15).

Otro grupo de medicamentos hipolipemiantes son los derivados del ácido fibríco, los fibratos, dirigidos más a las alteraciones de los triglicéridos y de las HDLcol. Estudios observacionales con fibratos de segunda y tercera generación, muestran mayor acción sobre el colesterol total y la fracción LDLcol, además de un efecto beneficioso sobre los factores hemostáticos, principalmente el fibrinógeno (16, 17). Desde 1994, se conduce un estudio multicéntrico, epi-

miológico y prospectivo, para el análisis de los Factores de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular en Venezuela (FRICVE), con énfasis en los parámetros hemostáticos (18, 19); del anterior se deriva el presente estudio con el objetivo de hacer una intervención medicamentosa con un fibrato de tercera generación, el Ciprofibrato (20), en personas de ambos sexos, con niveles elevados de fibrinógeno plasmático y lípidos sanguíneos, para conocer su efecto sobre estos factores de riesgo y otros parámetros hemostáticos procoagulantes y fibrinolíticos, además de evaluar la seguridad del medicamento.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

El diseño fue el de un estudio piloto prospectivo comparativo, medicamento-control, doble ciego, constituido por 40 individuos de ambos sexos, con edades comprendidas entre 18 a 65 años. La mitad sin evidencias clínicas o electrocardiográficas (ECG) de enfermedad arterial coronaria, todos pertenecientes al Personal Técnico Administrativo y de la Consulta Externa para Control de Factores de Riesgo del Hospital José I Baldó (MSDS); los otros 20 fueron pacientes de la Consulta Externa de la Unidad de Cardiología del Hospital Miguel Pérez Carreño (IVSS), con clínica de angina estable, que tuvieron un episodio coronario agudo (infarto del miocardio, angina inestable) de más de tres meses de evolución o tenían evidencia de enfermedad arterial coronaria por una angiografía. Como criterio de inclusión debían tener niveles de fibrinógeno plasmático mayores de 3,5 g/L y cifras anormales de algunos de los siguientes parámetros de laboratorio: colesterol total mayor de 200 mg/dL, triglicéridos mayor de 200 mg/dL, y la fracción LDLcol mayor de 130 mg/dL, además de estar cumpliendo con anterioridad una dieta hipolipemiente "tipo I" de la American Heart Association (21).

Todos los participantes fueron asignados en forma aleatoria balanceada a dos grupos, para asegurar que existiera el mismo número de sujetos con y sin enfermedad arterial coronaria en ambos grupos. El primer grupo de 21 individuos, recibió Ciprofibrato a la dosis de 100 mg al día durante 64 semanas y el segundo, de 19, recibió Placebo, una tableta con las mismas características de color y sabor del medicamento, por el mismo tiempo; este último grupo se constituyó en el grupo control. A todos se les informó de la naturaleza y finalidad del estudio en forma oral y escrita y en el caso de aceptar su participación voluntaria, firmaron un formato de consentimiento en presencia de un testigo y su médico tratante. Este estudio contó con la aprobación de los Comités de Bioética de los dos Hospitales participantes y del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas.

Evaluación clínica y paraclínica

A cada uno de los participantes, previo a la asignación aleatoria, se le realizó una historia clínica, electrocardiograma de reposo, exámenes de laboratorio y una prueba de esfuerzo. En la historia clínica se registraron sus antecedentes personales y familiares de enfermedad cardiovascular, presencia de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes, tabaco, sobrepeso) y medicamentos que recibían; el examen físico incluyó peso, talla, cifras de presión arterial y frecuencia cardíaca.

Los exámenes de laboratorio incluyeron: 1) hematología completa por los métodos convencionales, 2) química sanguínea: glicemia, creatinina, nitrógeno ureico (BUN), ácido úrico, transaminasas, colesterol total, triglicéridos y las fracciones del colesterol: lipoproteínas de baja densidad (LDLcol), lipoproteínas de alta densidad (HDLcol) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLcol) (22) y 3) parámetros hemostáticos: fibrinógeno plasmático (Fg) por el

método gravimétrico de Ingram (rango normal de 2 a 3 g/L) (23), factor VII (FVII) por el método coagulante en una etapa con plasma deficiente (rango normal de 70 a 130%), factor vonWillebrand (FvW) por el método de inmunoelectroforesis (rango normal de 50 a 150%) (24). La proteína C (PC) (rango normal de 70 a 140%) y el activador tisular del plasminógeno (tPA) (rango normal de 1 a 12 $\mu\text{g/mL}$) fueron medidos por el método ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) (25). Todas las determinaciones de hematología, lípidos y demás parámetros de la química sanguínea, fueron realizadas en el Laboratorio General del Hospital Miguel Pérez Carreño y la de los parámetros hemostáticos en el Laboratorio de Trombosis, Centro de Medicina Experimental del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas.

La prueba de esfuerzo, protocolo de Bruce (26), se realizó para determinar que no existiera riesgo de un episodio coronario agudo o que los pacientes con enfermedad arterial coronaria se mantenían en condiciones estables.

Todos los individuos tuvieron controles cada 8 semanas, donde se les realizó un nuevo ECG y exámenes de laboratorio, hasta concluir el seguimiento. Además se evaluó la adherencia al tratamiento y la presencia de eventos adversos atribuibles al medicamento o placebo.

Análisis estadístico

La homogeneidad de la distribución de las variables cualitativas entre el grupo Placebo y el de Ciprofibrato, como el sexo, el resultado de la prueba de esfuerzo y del ECG, se estudió con la prueba de χ^2 . La igualdad de promedios para las cuantitativas entre ambos grupos, se estudió con la prueba t de Student para datos independientes. Para todas las variables estudiadas, se compararon los valores basales con los finales, con una prueba t de Student para da-

tos apareados. Para el grupo Placebo, la hipótesis alterna a contrastar fue que los promedios eran diferentes y en el grupo Ciprofibrato, la hipótesis alterna fue que los promedios al final eran menores que los correspondientes basales en todos los parámetros hemostáticos y lipídicos, excepto con el HDLcol cuyo promedio debía ser mayor. Todas las variables continuas fueron expresadas con la media \pm desviación estándar. Se utilizó un nivel de significación del 5%.

RESULTADOS

Las características demográficas y clínicas de los dos grupos, Ciprofibrato y Placebo, se muestran en la Tabla I, donde se encontró un predominio del sexo femenino en el grupo Placebo y del masculino en el de Ciprofibrato, sin llegar a ser significativo; el resto de las variables fueron similares en ambos grupos. Durante el estudio se excluyeron a 6 individuos, tres por cada grupo, 5 por poca adherencia al seguimiento (lapsos de 3 meses entre los controles o menos de 4 controles sucesivos) y un paciente por presentar un episodio coronario agudo, infarto del miocardio. El seguimiento promedio fue de $57,3 \pm 8,3$ semanas.

Los cambios en los promedios de Fg, FvW, FVII, PC y tPA, para ambos grupos se muestran en las Tablas II y III. Para el grupo de sujetos que recibió el Ciprofibrato (Tabla II), sólo el Fg y el FVII mostraron cambios significativos al comparar los valores promedios basal, con los correspondientes a las 40 semanas de seguimiento, donde el Fg plasmático tuvo un descenso de $3,76 \pm 0,59$ g/L a $2,99 \pm 0,51$ g/L ($p = 0,001$) y el FVII mostró un incremento de $88,6 \pm 32,1\%$ a $111,7 \pm 48\%$ ($p = 0,052$). En las otras variables procoagulantes, el FvW mostró una tendencia a la elevación de sus niveles durante todo el seguimiento y la PC incrementó sus valores a las 40 semanas para luego descenderlos al final del seguimiento; estos cam-

TABLA I
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE AMBOS GRUPOS

Variable	Ciprofibrato (n = 21)	P	Controles (n = 19)
Sexo			
Masculino	9	ns	12
Femenino	12	ns	7
Edad (años)			
Masculino	50,38 ± 7,22	ns	52,57 ± 9
Femenino	49,77 ± 6,07	ns	53 ± 8,6
	50,83 ± 8,21	ns	51,85 ± 10,31
Presión arterial			
Sistólica (mmHg)	123,71 ± 14,95	ns	120,84 ± 15,09
Diastólica (mmHg)	78,85 ± 9,56	ns	74,73 ± 8,91
Índice masa corporal (Kg/m ²)	27,8 ± 4	ns	25,2 ± 2,4
Enfermedad coronaria	10	ns	10
Hiperglicemia	3	ns	1
E.C.G.			
ZEI	6	ns	6
Bloqueos	3	ns	1
Prueba de esfuerzo			
Normal	14	ns	11
Anormal	7	ns	8
Medicamentos			
β bloqueantes	5	ns	9
I.E.C.A.	7	ns	5
Antagonistas del calcio	3	ns	1
Nitratos	4	ns	3
Ácido acetilsalicílico	8	ns	7
Diurético	1	ns	0
Warfarina	5	ns	2
Sustitutivo hormonal	2	ns	1

n: número de pacientes. E.C.C.: electrocardiograma. ZEI: zona eléctricamente inactiva. I.E.C.A.: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

bios no fueron significativos. La única variable fibrinolítica evaluada, el tPA, tuvo tendencia hacia un incremento durante todo el seguimiento, el cual no fue significativo.

En el grupo Placebo (Tabla III), sólo la PC mostró un cambio significativo al descender su valor basal de 87,4 ± 31,6% a 81,2 ± 22,8% a las 40 semanas (p = 0,01) y

70,1 ± 18,7% a las 56 semanas de seguimiento, este último no significativo (p = 0,81), posiblemente por el tamaño de la muestra en los dos cortes. El Fg se mantuvo durante el seguimiento en un promedio cerca del valor basal, 3,56 ± 0,46 g/L, para descender a las 56 semanas a 3,2 ± 0,83 g/L, este último cambio no sig-

TABLA II
COMPORTAMIENTO DE LAS VARIABLES HEMOSTÁTICAS Y LÍPIDOS
EN EL GRUPO QUE RECIBIÓ CIPROFIBRATO

Variable	Basal		40 semanas			56 semanas		
	n	X ± dt	n	X ± dt	%	n	X ± dt	%
Fibrinógeno (g/L)	16	3,76 ± 0,59	13	2,99 ± 0,51 ¹	-21	13	3,44 ± 0,73	-9
Factor VII (%)	16	88,6 ± 32,1	13	111,7 ± 48 ²	+26	12	95,3 ± 26	+7
Factor vW (%)	15	128,2 ± 44,7	13	130,8 ± 35,9	+2	9	138,9 ± 45,1	+8
Proteína C (%)	16	88,4 ± 21,4	13	102,5 ± 34,4	+16	11	81,8 ± 14	-8
tPA (µg/mL)	13	8 ± 4,6	10	8,8 ± 2,8	+10	8	9,5 ± 4,1	+19
Triglicéridos (mg/dL)	16	138,8 ± 83,6	13	124,5 ± 96,4	-10	10	95,4 ± 50,3 ⁴	-31
Colesterol (mg/dL)	16	241,4 ± 50,6	13	222,1 ± 57,2	-8	10	186,7 ± 34,3 ³	-23
HDLcol (mg/dL)	15	40,1 ± 11,3	13	47 ± 11,1	+17	9	49,8 ± 9,4 ⁴	+24
LDLcol (mg/dL)	14	168 ± 54,2	12	153,1 ± 57,1	-9	10	128,8 ± 34,5	-24
VLDLcol (mg/dL)	14	27 ± 13,5	12	21 ± 13,5	-23	10	19,1 ± 10,1 ⁵	-23

n: número de pacientes. %: cambio porcentual. tPA: activador tisular del plasminógeno. vW: von Willebrand. HDLcol: lipoproteínas de alta densidad unidas al colesterol. LDLcol: lipoproteínas de baja densidad unidas al colesterol. VLDLcol: lipoproteínas de muy baja densidad unidas al colesterol.

Valor de probabilidad (p) comparado con el valor basal: ¹ = 0,001. ² = 0,052. ³ = 0,03. ⁴ = 0,04. ⁵ = 0,02.

TABLA III
COMPORTAMIENTO DE LAS VARIABLES HEMOSTÁTICAS Y LÍPIDOS
EN EL GRUPO QUE RECIBIÓ PLACEBO

Variable	Basal		40 semanas			56 semanas		
	n	X ± dt	n	X ± dt	%	n	X ± dt	%
Fibrinógeno (g/L)	19	3,56 ± 0,46	16	3,52 ± 0,76	-1	14	3,20 ± 0,83	-10
Factor VII (%)	17	122,5 ± 46,3	15	134,4 ± 72,7	+10	9	93,1 ± 45,6	-24
Factor vW (%)	17	99,8 ± 31,4	14	121,2 ± 50,9	+21	10	109,4 ± 28	+9
Proteína C (%)	19	87,4 ± 31,6	16	81,2 ± 22,8 ¹	-7	10	70,1 ± 18,7	-20
tPA (µg/mL)	16	8,5 ± 3,7	11	10 ± 3,6	+18	9	8,5 ± 2,5	+1
Triglicéridos (mg/dL)	18	259,3 ± 198	14	183,1 ± 70,1	-29	9	168,4 ± 102,5	-35
Colesterol (mg/dL)	19	250,6 ± 46,8	14	260,2 ± 40,6	+14	10	253,9 ± 43,5	+1
HDLcol (mg/dL)	19	39,5 ± 10,5	13	43,3 ± 11,5 ²	+10	7	40,7 ± 6,3	+3
LDLcol (mg/dL)	19	159,3 ± 40,2	13	181,8 ± 44,6	+14	7	182,3 ± 37,3	+14
VLDLcol (mg/dL)	19	43,6 ± 29,1	13	34,9 ± 13,2	-20	9	33,6 ± 20,6	-23

n: número de pacientes. %: cambio porcentual. tPA: activador tisular del plasminógeno. vW: von Willebrand. HDLcol: lipoproteínas de alta densidad unidas al colesterol. LDLcol: lipoproteínas de baja densidad unidas al colesterol. VLDLcol: lipoproteínas de muy baja densidad unidas al colesterol.

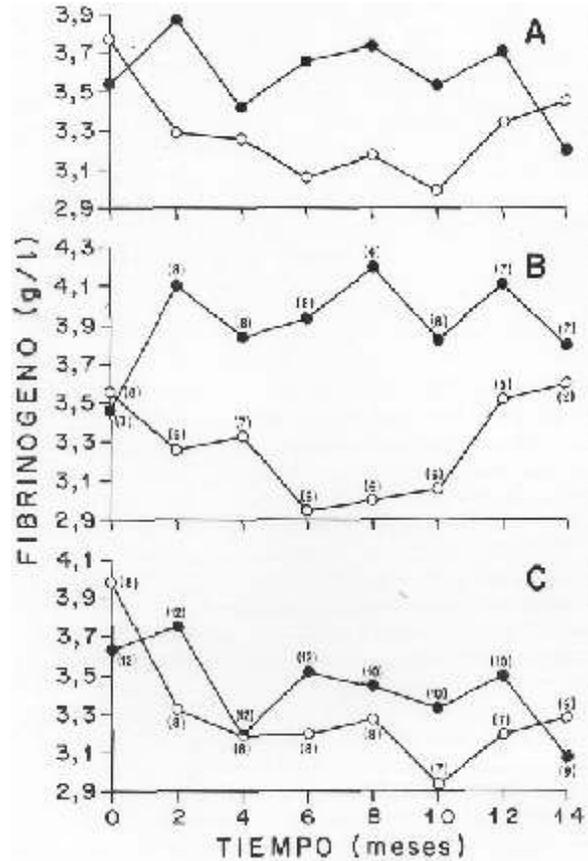
Valor de probabilidad (p) comparado con el valor basal: ¹ = 0,01. ² = 0,02.

nificativo ($p = 0,16$). Con el resto de las variables hemostáticas, la tendencia fue hacia un incremento, para luego descender al final del seguimiento.

Es importante destacar el efecto observado en los dos grupos con el Fg plasmático (Figura 1A). En el grupo Ciprofibrato donde luego de lograr un descenso del 20% a las 40 semanas, hubo un incremento progresivo hasta las 56 semanas llegando a $3,44 \pm 0,73$ g/L, en cambio en el grupo Placebo que mantuvo niveles de Fg similares a su valor promedio basal de $3,56 \pm 0,46$ g/L durante las 48 semanas de seguimiento, disminuyó a las 56 semanas a $3,20 \pm 0,83$ g/L que corresponde a un descenso del 10% con respecto al valor basal, que no llega a ser significativo.

Cuando se analizó a los dos grupos de acuerdo al sexo (Fig. 1B y 1C), destacó que los niveles promedio basal de Fg para ambos grupos fueron superiores en los varones con respecto a las mujeres. Los varones (Fig. 1C) tuvieron un descenso del Fg, donde en el grupo Ciprofibrato se mantuvo por debajo de 3,35 g/L y en el grupo Placebo entre 3,3 a 3,5 g/L durante las primeras 48 semanas de seguimiento, para luego llegar en este último grupo a un nivel promedio de $3,07 \pm 0,86$ g/L. Las mujeres (Fig. 1B) a diferencia de los varones, elevaron el Fg en el grupo Placebo manteniendo el nivel promedio por encima de 3,8 g/L durante todo el seguimiento; cuando se analizó el comportamiento del Fg en el grupo Ciprofibrato, se observó un descenso por debajo de 3,35 g/L hasta las 40 semanas de seguimiento, que luego se incrementó y llegó a un nivel promedio de $3,6 \pm 0,67$ mg/dL en la semana 56.

En el grupo de pacientes que recibió Ciprofibrato, se observaron cambios significativos de los valores promedio de colesterol (de $241,4 \pm 50,6$ a $186,7 \pm 34,3$ mg/dL; $p = 0,03$), triglicéridos (de $138,8 \pm 83,7$ a $95,4 \pm 50,3$ mg/dL; $p = 0,04$), HDLcol (de



○ Ciprofibrato ● Placebo

Fig. 1. Modificación del Fibrinógeno plasmático en los grupos, Ciprofibrato, Placebo y discriminado por sexo. El panel 1A muestra los cambios en la población general del estudio de acuerdo a los dos grupos, desde su nivel basal y en cada uno de los controles, hasta el mes 14. Los cambios observados de acuerdo al género se muestran en el panel 1B, sexo femenino y 1C, sexo masculino. Entre paréntesis se indica los números de pacientes al inicio y durante cada control.

$40,1 \pm 11,3$ a $49,8 \pm 9,4$ mg/dL; $p = 0,04$) y VLDLcol (de $27 \pm 13,5$ a $19,1 \pm 10,1$ mg/dL; $p = 0,02$), a las 56 semanas de seguimiento. La fracción LDLcol mostró un descenso de 24% (de $168 \pm 54,2$ a $128,8 \pm 34,5$ mg/dL), que no resultó significativo ($p = 0,41$) (Tabla II).

El grupo Placebo sólo mostró cambios significativos en la fracción del HDLcol, la cual se incrementó de $39,5 \pm 10,5$ a $43,3 \pm 11,5$ mg/dL ($p = 0,02$). El nivel de los triglicéridos descendió y la fracción LDLcol aumentó, cambios que no fueron significativos y el colesterol total mantuvo sus niveles durante todo el seguimiento (Tabla III).

Los síntomas a nivel de las vías digestivas (dispepsia, mal sabor en la boca, constipación) fueron más frecuentes en el grupo Ciprofibrato, síntomas que fueron transitorios o de leve intensidad y no ameritó la suspensión del tratamiento ni la exclusión de pacientes del estudio en ninguno de los dos grupos. Otros síntomas como la lumbalgia, mareos, decaimiento, insomnio y poliuria, fueron poco frecuentes en ambos grupos. Eventos adversos serios se presentaron en 4 pacientes, un infarto del miocardio en el grupo de Ciprofibrato, un accidente cerebro vascular transitorio durante un cateterismo cardíaco en el grupo Placebo y otros dos pacientes del grupo de Ciprofibrato tuvieron fracturas de miembros durante sus actividades laborales. Se consideró que no existió una relación de causalidad entre estos eventos y el uso del medicamento.

DISCUSIÓN

La aterotrombosis, que se inicia desde edades tempranas de la vida con una disfunción endotelial y luego un infiltrado de la pared arterial, termina con un proceso trombótico donde interviene el estado inflamatorio de la placa aterosclerótica y el balance hemostático; esto hace necesario el uso de medicamentos que controlen o revertan estos factores que conducen al desarrollo de la placa aterosclerótica y obstrucción de la arteria. En nuestro estudio se analizó una población aparentemente sana y otra con enfermedad arterial coronaria establecida, ambos con hiperlipidemia prima-

ria y niveles elevados de Fg, buscando con la intervención medicamentosa del Ciprofibrato, un control de los lípidos sanguíneos y de los parámetros hemostáticos con relación a un balance adecuado de los parámetros protrombóticos y fibrinolíticos.

Un efecto beneficioso con el descenso de los triglicéridos, del colesterol y sus fracciones, LDLcol y VLDLcol, así como un incremento del HDL, se observó en el grupo de pacientes que recibió el Ciprofibrato, cambios que se lograron desde el primer control a los dos meses y se mantuvieron durante todo el seguimiento. Estos cambios son similares a los reportados en otros estudios a corto y largo plazo, donde el Ciprofibrato mostró un adecuado control sobre los lípidos en pacientes con hiperlipidemia primaria, como lo son las hiperlipoproteinemias tipo IIA (hipercolesterolemia), del tipo IIB (hiperlipidemia combinada) y la tipo IV (hipertrigliceridemia), las cuales son las más frecuentes y de mayor efecto aterogénico (16, 27). La reducción de un 24% en la fracción LDLcol observada en nuestro estudio, aunque no estadísticamente significativa, resulta adecuada para los pacientes sin evidencias clínicas de enfermedad vascular aterosclerótica, pero con factores de riesgo, ya que el nivel del LDLcol logró la meta sugerida por los consensos para la prevención primaria de enfermedad vascular (28, 29); los niveles de los otros parámetros lipídicos alcanzaron la meta para control de riesgo, tanto en la prevención primaria como en la secundaria.

En nuestro grupo que estuvo libre del medicamento hipolipemiente, se encontró un descenso importante de los triglicéridos, pero no significativo y la tendencia beneficiosa de incrementar la fracción HDLcol, lo cual podría explicarse por modificaciones en el estilo de vida y la dieta (15), inducidas durante el estudio.

Recientemente, Chapman realizó una revisión de estudios epidemiológicos que

reveló a nivel mundial un incremento en la prevalencia de un "síndrome metabólico", caracterizado por pacientes con sobrepeso, diabetes mellitus tipo II acompañado de una resistencia a la insulina periférica y una hiperlipidemia mixta (tipo II), donde se encontró una moderada o marcada elevación de los triglicéridos asociado a un fenotipo de LDLcol pequeñas y densas y reducción de los niveles de HDLcol; este síndrome se asocia con una aterosclerosis prematura y alto riesgo para el desarrollo de episodios cardiovasculares (30). En algunos pacientes de ambos grupos, incluidos en nuestro estudio, se observó características clínicas y valores de lípidos, concordantes con este síndrome. El uso del Ciprofibrato en este tipo de hiperlipidemias mixta o combinada, ha inducido una normalización de las LDLcol pequeñas y densas, tanto en forma cuantitativa como cualitativa, lo que pudiera ser consistente con una reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular (31).

Al manejo de los valores anormales de triglicéridos y HDLcol, se le asignó en los últimos años poca importancia a pesar de su papel dentro del riesgo cardiovascular (32); actualmente la recomendación es que los pacientes con enfermedad arterial coronaria o sin ella, que han logrado en forma apropiada modificar su estilo de vida y mantienen niveles anormales de triglicéridos y HDLcol, con LDLcol bajo, inicien una terapia hipolipemiente con fibratos (15, 29).

En pacientes con hiperlipidemia, algunos marcadores de la coagulación se encuentran incrementados y existen evidencias que los fibratos reducen los factores que promueven la coagulación e incrementan aquellos que facilitan la fibrinólisis; se presume que estos efectos pleiotrópicos favorables podrían afectar el curso de la aterogénesis y sus complicaciones tromboticas propias de la aterotrombosis (16). En el caso de pacientes con hipertrigliceridemia, esta se acompaña de incrementos del inhi-

bidor del activador del plasminógeno (PAI), de la actividad del factor X, del Fg, del FVII y por ende formación aumentada de trombina, predisponiendo un estado protrombótico en pacientes con aterosclerosis (33).

En nuestros pacientes, todos con riesgo a desarrollar un primer o sucesivo episodio cardiovascular, el grupo que recibió el Ciprofibrato mostró cambios en el balance hemostático, al descender de manera significativa hasta las 40 semanas, los niveles del Fg plasmático como factor protrombótico y una tendencia a incrementar el tPA, un profibrinolítico y la PC, como un anticoagulante natural; las otras variables procoagulantes, el FVII y el FvW, no presentaron variaciones consistentes durante el seguimiento. Estos resultados beneficiosos son similares a los hallazgos de otros estudios previos donde se utilizó a los derivados del ácido fibríco, en pacientes con hiperlipidemia (34-36).

Niveles plasmáticos del Fg por encima de 3 g/L, se consideran un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, no sólo por su papel fundamental en la hemostasis donde regula la viscosidad sanguínea y la activación plaquetaria, sino por acción en el desarrollo de la aterosclerosis, infiltrando la pared muscular de una arteria con disfunción endotelial donde estimula la proliferación de células musculares lisas y la captación de lípidos por los macrófagos, en especial el LDLcol (19). Como el Fg guarda relación con los lípidos sanguíneos, inicialmente se sugirió que el efecto de los hipolipemiantes sobre el Fg podría estar mediado por cambios en los niveles del colesterol y triglicéridos, pero estudios donde fue evaluado el uso de estatinas y fibratos sobre este parámetro de la coagulación, mostraron que al ajustar los cambios sobre los lípidos, estos no afectaron los resultados sobre el Fg (17, 35); de las estatinas y los fibratos, estos últimos excepto el gemfibrozil, mostraron un

favorable efecto no-lipídico al reducir los niveles de Fg plasmático. Se ha sugerido que el efecto de los fibratos para modificar el Fg está mediado por: A) una acción inhibitoria del efecto regulatorio de la interleukina-6, una citokina que promueve el Fg a nivel del hígado, B) por un efecto directo sobre la fibrina y la estructura del trombo y C) por activación de los α receptores activados del proliferador del peroxisoma (PPAR- α) cuyos componentes sobrerregulan la producción del Fg; además se ha encontrado que los niveles del Fg plasmático dependen de sus polimorfismos genéticos dentro de la población (37).

Recientemente, Maison y col. (17), reportaron una evaluación fármaco epidemiológica a tres años de seguimiento de 3 fibratos, incluyendo al Ciprofibrato, sobre las concentraciones de Fg, donde encontraron una reducción promedio del 18%, resultado que se mantuvo sin cambios durante el seguimiento. En nuestro estudio luego de lograr una reducción del Fg plasmático de un 21% a las 40 semanas, en el grupo que recibió el Ciprofibrato, a las 56 semanas fue sólo del 9%; en cambio en el grupo libre de medicamento, Placebo, inicialmente el Fg se mantuvo en un promedio cercano a su valor basal, para reducirse en un 10% en el último control. Al analizar las modificaciones en ambos grupos, separándolos de acuerdo al sexo, se encontró que los resultados finales del valor promedio del Fg para el grupo Placebo estuvo influenciado por los varones, donde el número de participantes que finalizaron el seguimiento fue de 9, a diferencia de las mujeres que terminaron sólo 2; en el caso del grupo Ciprofibrato, el resultado estuvo influenciado por las mujeres, aunque los números de participantes por género que finalizaron en este grupo fue similar. Una explicación de este comportamiento podría deberse a una variabilidad intraindividual, como lo reportó un sub-estudio del ARIC (38); que inicialmente

evaluó la asociación de factores hemostáticos con enfermedad isquémica del corazón, evidenciando una correlación de repetibilidad intermedia para el Fg, factor VII y factor vW, entre las medidas de estos parámetros en cada uno de los controles realizados; Rosenson y col. (39); también lo encontraron y sugieren realizar tres medidas de los niveles en cada toma de muestra para reducir esta variabilidad. Además ha sido reportado, otros factores que pueden disminuir los niveles de Fg plasmático (5), como la actividad física regular y medicamentos de uso regular en pacientes con riesgo o presencia de enfermedad cardiovascular, como serían los β bloqueantes, los ácidos grasos omega 3, la ticlopidina y la pentoxifilina; en nuestro grupo que recibió Placebo, se observó una ligera tendencia a usar más los β bloqueantes.

A pesar del reducido número de pacientes en nuestro estudio, que representa una limitación para el análisis de los resultados, el Ciprofibrato evidenció ser eficaz y seguro, en el manejo de factores de riesgo cardiovascular tradicionales, como la hiperlipidemia, así como el mantener un adecuado balance hemostático y reducir un factor de riesgo emergente, como lo es el Fg plasmático. Los fibratos de 3ª generación, entre ellos el Ciprofibrato, muestran mayor potencia sobre los lípidos y otros efectos pleiotrópicos favorables sobre el Fg plasmático y otros factores que controlan la fibrinólisis, combinación que puede ofrecer beneficios en la prevención de episodios vasculares producto de la aterosclerosis y su consecuencia, como lo es la aterotrombosis. El Ciprofibrato también ha mostrado beneficios al mejorar la función endotelial en pacientes con dislipidemia combinada, donde factores lipídicos y no-lipídicos juegan un papel importante en la alteración del flujo arterial mediado por la vasodilatación (40), así como un efecto antiinflamatorio sobre la placa arterial (30). A pesar de

lo anterior son pocos los estudios donde se han utilizado a los derivados del ácido fibríco, para evaluar estos efectos favorables que pueden modificar sus objetivos finales, en términos de menor morbilidad y mortalidad cardiovascular. El objetivo final de cualquier intervención medicamentosa, en pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular, es el beneficio clínico más que el bioquímico, sin dejarnos seducir por mejores resultados bioquímicos si no tienen resultados clínicos.

Estudios donde se han utilizado la combinación de hipolipemiantes más potentes como las estatinas, con los fibratos de última generación, han mostrado ser eficaces y seguros en complementar la acción sobre los lípidos, donde los fibratos complementarían la acción de los primeros, al incrementar la fracción HDLcol, revertir los dos tipos de anormalidad de la hipertriglicéridemia, como serían la elevación del colesterol no HDL y sus consecuencias metabólicas (41, 42) y combinando sus efectos sobre los parámetros hemostáticos, principalmente el Fg plasmático, que juega un papel importante en el desarrollo de la aterosclerosis y una de sus complicaciones, la trombosis (43). Además de la eficacia, las combinaciones mostraron ser seguras, donde los pacientes no desarrollaron mialgias, ni actividades anormales de la creatinquinasa y otras pruebas de función hepática. Lo anterior sugiere la realización de estudios clínicos con un adecuado diseño, donde se evalúe la real o verdadera capacidad de estas combinaciones en prevenir los episodios vasculares.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue financiado por el proyecto S1-1996001627, del Fondo Nacional de Ciencia, Tecnológica e Innovación (FONACIT), adscrito al Ministerio de Ciencia y Tecnología. Además recibió un apoyo

del Laboratorio Sanofi Whinthrop de Venezuela, a través del aporte del medicamento, placebo y asesoría técnica. Nuestro agradecimiento a los Drs. Morela Ascanio y Claudio Espejo, por su asesoramiento en el proyecto, a la TSU Marianela Torres (Cardiopulmonar) y la Br. Andreina Morales (Asistente de Laboratorio) por su colaboración en el manejo de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Hoeg JM. Evaluating coronary heart disease risk: tiles in the mosaic. *J Am Med Assoc* 1997; 277:1387-1390.
2. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR, Haines AP, Stirling Y, Imeson ID, Thompson SG. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; 2:533-537.
3. Thompson SG, Kienast J, Pyke SMD, Haverkate, F, van de Loo JCW for the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris study group. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction on sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 1995; 332:635-641.
4. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, c-reactive protein, albumin or leukocyte count with coronary heart disease. Meta-analyses of prospective studies. *J Am Med Assoc* 1998; 279:1477-1482.
5. Maresca G, Di Blasio A, Marchioli R, Di Minno G. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction. An update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1368-1377.
6. Folsom AR, Rosamond WD, Shahar E, Cooper LS, Aleksic N, Nieto FJ, Rasmussen ML, Wu KK for the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Prospective study of markers of hemostatic function with risk in ischemic stroke. *Circulation* 1999; 100:736-742.
7. Lauribe P, Benchimol D, Dartigues JF, Dada S, Benchimol H, Drouillet F, Bonnet J, Bricaud H. Biological risk factors

- for sudden death in patients with coronary artery disease and without heart failure. *Int J Cardiol* 1992; 34:307-318.
8. Juhan-Vague I, Pyke SDM, Alessi MC, Jespersen J, Haverkate F, Thompson SG. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *Circulation* 1996; 94:2057-2063.
 9. Cortellano M, Boschetti C, Cofrancesco E, Zanussi C, Catalano M, de Gaetano G and The PLAT Study Group. The PLAT Study: a multidisciplinary study of hemostatic function and conventional risk factors in vascular disease patients. *Atherosclerosis* 1991; 90: 109-118.
 10. ECAT Angina Pectoris Study Group. ECAT angina pectoris study: baseline associations of haemostatic factors with extent of coronary arteriosclerosis and other coronary risk factors in 3000 patients with angina pectoris undergoing coronary angiography. *Eur Heart J* 1993; 14:8-17.
 11. Drouet L. Atherothrombosis as a systemic disease. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13 (suppl 1):1-6.
 12. World Health Organization. The world health report 2001. Geneva: WHO, 2001.
 13. La Rosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statin on risk of coronary disease. A meta-analysis of randomised controlled trials. *J Am Med Assoc* 1999; 282:2340-2346.
 14. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins. Implications for cardiovascular event reduction. *J Am Med Assoc* 1998; 279:1643-1650.
 15. Sprecher DL, Watkins TR, Behar S, Brown WV, Rubins HB, Schaefer EJ. Importance of high-density lipoprotein cholesterol and triglyceride levels in coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2003; 91: 575-580.
 16. Schonfeld G. The effects of fibrates on lipoprotein and hemostatic coronary risk factors. *Atherosclerosis* 1994; 111: 161-174.
 17. Maison P, Mennen L, Sapinho D, Balkau B, Sigalas J, Chesnier MC, Eschwège E for DESIR Study Group. A pharmaco-epidemiological assessment of the effect of statin and fibrates on fibrinogen concentration. *Atherosclerosis* 2002; 160: 155-160.
 18. Arocha-Piñango CL, Rodríguez-Larralde A, Apitz R, Lundberg U, Carvajal Z, Ojeda A, López F, Gil A, Nagy E, Mijares ME, Esparragoza I, Cova A, Espinosa R, Velásquez L, González X, Rodríguez I, Uzcategui R, González N, Hernández H, Mistichio F, Calderas C, Febles J, Gamboa L, Rodríguez F, Vera M, de Yilales MA, Morales MJ, Avila C, Marling I, de Pesante L, Hernández A, Pérez-Requejo JL, Lucena O, Carreño A, Coll E, Moreno B, Novel A, Soto L, Sánchez HS, Diez-Ewald MP, Ryder E, Vizcaíno G, Vizcaíno M, Torres E, Sulbarán T, de Roa E, Castro P, Valecillos E, Fuenmayor M, Camejo L, Rivero F. El fibrinógeno: su relación con la enfermedad arterial coronaria. Resultados preliminares de un estudio multicéntrico. *Rev Chilena Cardiol* 1996; 15: 66-77.
 19. Espinosa RA, por el Grupo FRICVE. El fibrinógeno: factor de riesgo cardiovascular. *Invest Clin* 2002; 43:291-301.
 20. Betteridge DJ. Ciprofibrate - a profile. *Postgrad Med J* 1993; 69 (suppl 1): S42-S49.
 21. Krauss RM, Deckelbaum RJ, Ernst N, Fisher E, Howard BV, Knopp RH, Kotchen T, Lichtenstein AH, Mc Gill HC, Pearson TA, Prewitt E, Stone NJ, Van Horn L, Weinberg R. Dietary guidelines for healthy American adults: a statement for health professionals from the Nutrition Committee American Heart Association. *Circulation* 1996; 94:1795-1800.
 22. Bosch V, Rodriguez M, Geron N. Características de las lipoproteínas más frecuentes en Venezuela, estudiadas mediante un análisis de centrifugación preparativa. *Invest Clin* 1987; 28:5-19.
 23. Ingram GIC. The determination of plasma fibrinogen by the clot weight method. *Biochem J* 1952; 51:583-585.
 24. Thomson JM. Blood coagulation and haemostasis. A practical guide. Churchill, Ed. Livingston, London 1991.
 25. Holvoet P, Cleenpuuy H, Collen D. Assay of human tissue-type plasminogen activator (tPA) with an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) based on three

- murine monoclonal antibodies to tPA. *Thromb Haemost* 1983; 54:684-687.
26. Bruce RA, De Rouen TA, Hossack HF. Value of maximal exercise test and risk assessment of primary coronary heart disease events in healthy men. *Am J Cardiol* 1980; 46:371-378.
 27. Oro L, Carlson LA, Olsson A, Poole PH. Long-term efficacy and safety of Ciprofibrate in patients with primary hyperlipidemia. *Curr Ther Res* 1992; 51: 750-762.
 28. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Maucia I, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998; 140:199-270.
 29. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adults Treatment Panel ATP III). Final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421.
 30. Chapman MJ. Fibrates in 2003: therapeutic action in atherogenic dyslipidaemia and future perspectives. *Atherosclerosis* 2003; 171:1-13.
 31. Chapman MJ, Bruckert E. The atherogenic role of triglycerides and small, dense low density lipoproteins: impact of ciprofibrate therapy. *Atherosclerosis* 1996; 124 (suppl): S21-S28.
 32. Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease: the PROCAM experience. *Am J Cardiol* 1992; 70: 733-737.
 33. Grundy SM, Vega GL. Two different views of the relationship of hypertriglyceridemia to coronary artery disease. *Arch Intern Med* 1992; 152: 28-34.
 34. Simpson IA, Lorimer AR, Walker ID, Davidson JF. Effect of ciprofibrate on platelet aggregation and fibrinolysis in patients with hypercholesterolaemia. *Thromb Haemost* 1985; 54: 442-444.
 35. Branchi A, Rovellini A, Sommariva D, Gugliandolo AC, Fasoli A. Effect of three fibrate derivatives and two HMG-CoA reductase inhibitors on plasma fibrinogen level in patients with primary hypercholesterolemia. *Thromb Haemost* 1993; 70: 241-243.
 36. de Maat MPM, Knipscheer HC, Kastelein JJP, Kluft C. Modulation of plasma fibrinogen levels by ciprofibrate and gemfibrozil in primary hyperlipidaemia. *Thromb Haemost* 1997; 77:75-79.
 37. de Maat MPM. Effects of diet, drugs and genes on plasma fibrinogen levels. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 936:509-521.
 38. Chambless LE, McMahon R, Wu K, Folsom A, Finch A, Shen YL. Short-term intraindividual variability in hemostasis factors. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study: intraindividual variability study. *Ann Epidemiol* 1992; 2:723-733.
 39. Rosenson RS, Mosca L, Staffileno BA, Tangney CC. Variability in fibrinogen measurements: an obstacle to cardiovascular risk stratification. *Atherosclerosis* 2001; 159:225-230.
 40. Kovács I, Tarján J, Császár A. Effect of ciprofibrate on the endothelial dysfunction of patients with combined dyslipidemia. *Orv Hetil* 2001; 142:775-779.
 41. Kontopoulos AG, Athyros VG, Papageorgiou AA, Hatzikonstandinou HA, Mayroudi MC, Boudoulas H. Effects of simvastatin and Ciprofibrate alone and in combination on lipid profile, plasma fibrinogen and low density lipoprotein particle structure and distribution in patients with familial combined hiperlipidaemia and coronary artery disease. *Cor Artery Dis* 1996; 7:843-850.
 42. Papadakis JA, Ganotakis ES, Jagroop IA, Winder AF, Mikhailidis DP. Statin plus Fibrate combination therapy: fluvastatin with bezafibrate or ciprofibrate in high risk patients with vascular disease. *Int J Cardiol* 1999; 69:237-244.
 43. Krysiak R, Okopien B, Herman ZS. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on coagulation and fibrinolysis processes. *Drugs* 2003; 63:1821-1854.