

# ARTÍCULOS SELECCIONADOS

## en Dislipidemias

### Fenofibrato

#### Comparan Diversas Estrategias de Tratamiento Hipolipemiante en la Dislipidemia Mixta

Sterling Research Group, Cincinnati; National Clinical Research, Richmond;  
Baylor College of Medicine, Houston y otros centros participantes; EE.UU. Pág. 3

#### El Fenofibrato Atenúa la Hipertrofia Cardíaca Asociada con la Hipertensión Arterial

Shandong University Qilu Hospital, Shandong y otros centros participantes; China. Pág. 6

#### Efecto del Tratamiento Prolongado con Fenofibrato sobre el Colesterol Asociado a Lipoproteínas de Alta Densidad y los Triglicéridos

Niguarda Hospital; University of Milano; Milán, Italia. Pág. 9

#### Analizan los Efectos del Fenofibrato sobre el Estado Procoagulante en el Síndrome Metabólico

Pomeranian Medical University, Szczecin, Polonia. Pág. 11

**Fuente:** American Journal of Cardiovascular Drugs 10(3):175-186, 2010

**Autores:** Roth EM, Mc Kenney JM, Jones PH y colaboradores

**Institución:** Sterling Research Group, Cincinnati; National Clinical Research, Richmond; Baylor College of Medicine, Houston y otros centros participantes; EE.UU.

**Título:** Efficacy and Safety of Rosuvastatin and Fenofibric Acid Combination Therapy versus Simvastatin Monotherapy in Patients with Hypercholesterolemia and Hypertriglyceridemia: A Randomized, Double-Blind Study

# Comparan Diversas Estrategias de Tratamiento Hipolipemiente en la Dislipidemia Mixta

En los pacientes con hipertrigliceridemia y aumento de los niveles de colesterol total, la combinación de ácido fenofíbrico (135 mg) y rosuvastatina (5, 10 o 20 mg) es superior en eficacia a la monoterapia con 40 mg diarios de simvastatina. Todos los esquemas fueron bien tolerados.

## Introducción

Si bien la incidencia de enfermedad coronaria (EC) se redujo en las últimas dos décadas, sigue siendo la principal causa de muerte en los EE.UU. Por su parte, en los últimos años ha aumentado en forma considerable la incidencia de obesidad; esta enfermedad y sus complicaciones asociadas –diabetes y síndrome metabólico– representan importantes factores de riesgo de EC. Más aún, estos trastornos suelen asociarse con otros elementos que predisponen a la aparición de EC; por ejemplo, dislipidemia mixta (aumento del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad [LDLc] y triglicéridos y reducción del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad [HDLc]).

Según las recomendaciones del *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*, la reducción de los niveles de LDLc representa el principal objetivo terapéutico; las estatinas son los fármacos que más se utilizan en este contexto, por su elevada eficacia y seguridad. Las estatinas se asocian fundamentalmente con la reducción del LDLc y con cambios menos pronunciados en otras variables lipídicas. Sin embargo, diversos estudios clínicos mostraron que el riesgo de eventos coronarios no se modifica en la forma esperada, a pesar del tratamiento con estatinas, posiblemente porque esa terapia no induce cambios favorables en otros parámetros lipídicos, como en el colesterol no asociado a lipoproteínas de alta densidad (no-HDLc), los triglicéridos y el HDLc.

En la actualidad, la rosuvastatina es la estatina de mayor eficacia. La mayoría de los pacientes reciben 20 mg o 40 mg de simvastatina, ya que las dosis más altas (80 mg diarios) incrementan de manera considerable el riesgo de miopatía y alteraciones hepáticas. Por lo general, la simvastatina se utiliza sola, incluso en los pacientes con hiperlipidemia mixta.

La combinación de una estatina con otro hipolipemiente representa una alternativa terapéutica muy útil en pacientes que deben mejorar el perfil de otras fracciones lipídicas (no-HDLc, HDLc y triglicéridos). En este contexto, los derivados del ácido fíbrico (AF, fibratos), la niacina y el aceite de pescado son las opciones más utilizadas. Algunos estudios señalaron que estas alternativas –utilizadas solas– son útiles en la reducción del riesgo de eventos coronarios. El agregado de un fibrato a la terapia con una estatina no se asoció con beneficio cardiovascular importante en los pacientes con diabetes tipo 2; sin embargo, el efecto podría diferir según el tipo de dislipidemia.

En esta ocasión, los autores compararon el efecto de la simvastatina en dosis de 40 mg diarios (S40) y de la rosuvastatina en combinación con el fibrato más nuevo –ácido fenofíbrico (R/AF en dosis de 5/135 mg, 10/135 mg y 20/135 mg, respectivamente [R5/AF, R10/AF y R20/AF])– en cuanto a la reducción del LDLc y los triglicéridos, y de los cambios en otras fracciones de lípidos y parámetros no lipídicos de eficacia.

## Métodos

El estudio abarcó hombres y mujeres de 18 años o más con una concentración de LDLc  $\geq 160$  mg/dl a  $\leq 240$  mg/dl y con niveles de triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl a  $< 400$  mg/dl. Se excluyeron los individuos que tenían indicios de enfermedad cardiovascular inestable, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 no controlada o hipertensión no controlada.

La investigación de fase III tuvo un diseño multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y de grupos paralelos, y abarcó una fase inicial de 5 semanas durante la cual los participantes sólo cumplieron con la dieta específica de la *American Heart Association*, una fase de 8 semanas de terapia activa y una fase final de 30 días para evaluar la seguridad de los tratamientos.

La eficacia máxima de la simvastatina y de la rosuvastatina se logra en el transcurso de 8 semanas. Se tomaron muestras de sangre para las determinaciones bioquímicas antes del tratamiento; luego, los sujetos fueron asignados a S40, R5/AF, R10/AF o a R20/AF. Los pacientes se reclutaron en 130 centros de los EE.UU., 111 completaron el protocolo.

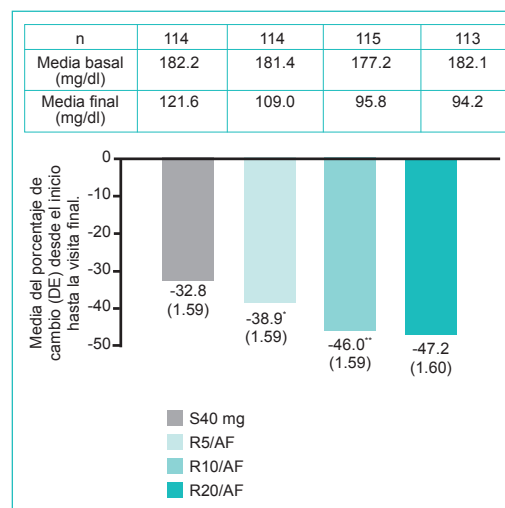
El parámetro principal de eficacia fue el cambio promedio en el porcentaje de los niveles de LDLc después de la terapia con S40 o R20/AF. Las variables secundarias de análisis incluyeron las modificaciones en el LDLc con los esquemas restantes de R/AF, respecto del grupo asignado a S40, y los cambios en la fracción de no-HDLc, la apolipoproteína (Apo) B, el HDLc, los triglicéridos, el colesterol asociado a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLc), el colesterol total, la ApoAI, la ApoCIII y la proteína C reactiva (PCR) ultrasensible.

Los efectos adversos se registraron según el *Medical Dictionary of Regulatory Activities* (MedDRA).

Las comparaciones estadísticas se realizaron con pruebas de covarianza, de Wilcoxon y de Fisher, según el caso.

## Resultados

El análisis de eficacia incluyó 456 participantes, mientras que el de seguridad se efectuó en 474 pacientes. Las características demográficas y basales de los grupos fueron similares y no se registraron diferencias importantes entre los grupos en los valores de las distintas fracciones de lípidos al inicio del estudio. La concentración basal promedio del LDLc fue de 180.7 mg/dl, mientras que la del no-HDLc fue de 220.9 mg/dl. Los niveles promedio de los triglicéridos y del HDLc fueron de 213.0 mg/dl y de 48.2 mg/dl, respectivamente. La mediana de la exposición



**Figura 1.** Efectos de la combinación de rosuvastatina y ácido fenofibríco sobre el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) en pacientes con niveles elevados de LDLc e hipertrigliceridemia. Efectos de 8 semanas de tratamiento con 40 mg de simvastatina (S40), 5 mg de rosuvastatina (R5)/135 mg de ácido fenofibríco (AF); 10 mg de rosuvastatina (R10)/135 mg de ácido fenofibríco o 20 mg de rosuvastatina (R20)/135 mg de ácido fenofibríco en el cambio promedio en porcentaje respecto de los valores de inicio en el LDLc directo. Las medias al inicio y en la visita final se muestran en mg/dl. Para convertir los valores a mmol/l, multiplicar por 0.02586.

R/F = combinación con dosis fijas de rosuvastatina y ácido fenofibríco; S = simvastatina.

\*  $p < 0.007$ ; \*\*  $p < 0.001$  respecto de 40 mg de simvastatina.

al tratamiento fue de 56 días; el índice de cumplimiento estuvo entre el 96.5% y el 96.9% en todos los grupos.

La terapia combinada con R20/AF se asoció con una reducción significativamente mayor del LDLc respecto de los valores basales en comparación con el tratamiento con S40 (-47.2% respecto de -32.8%;  $p < 0.001$ ). El descenso en el LDLc también fue más importante en los otros grupos de tratamiento combinado: R10/AF (-46% respecto de -32.8% en el grupo de S40;  $p < 0.001$ ) y R/AF5 (-38.9% en comparación con -32.8% en los pacientes tratados con S40;  $p = 0.007$ ; Figura 1).

Cualquiera de los tratamientos combinados se asoció con disminuciones significativamente mayores del no-HDLc, la ApoB, el VLDLc, el colesterol total y la ApoCIII en comparación con la monoterapia con S40. Asimismo, las combinaciones de R/AF se acompañaron de mayor incremento del HDLc y reducciones más marcadas de los triglicéridos y la PCR.

Un porcentaje considerablemente mayor de pacientes tratados con cada una de las combinaciones de R/AF lograron los niveles deseados de LDLc ( $< 100$  mg/dl;  $p < 0.001$  para todas las comparaciones), de no-HDLc ( $< 130$  mg/dl;  $p < 0.001$  en todos los casos), de ApoB ( $< 90$  mg/dl;  $p \leq 0.02$  en todas las comparaciones) y de triglicéridos ( $< 150$  mg/dl;  $p < 0.001$  en todos los casos) en comparación con los sujetos asignados a S40.

El doble de pacientes asignados a R5/AF logró los niveles deseados de LDLc respecto de los individuos tratados con S40 y 3 veces más sujetos asignados a R10/AF y a R20/AF alcanzaron este objetivo. Además, un porcentaje considerablemente mayor de los sujetos asignados a cada una de las combinaciones farmacológicas logró los niveles óptimos de LDLc y de no-HDLc y la concentración deseada de las cinco fracciones restantes de lípidos (LDLc, no-HDLc, ApoB, HDL-c y triglicéridos) en comparación con los pacientes tratados con S40.

Los cuatro esquemas de tratamiento fueron bien tolerados. La mayoría de los efectos adversos fueron de intensidad leve a moderada. Se registró uno o más efectos adversos en el 48.7% del grupo de S40 y en el 44.9%, 37.8% y 60.2% de los grupos de R5/AF, R10/AF y R20/AF, en ese orden; las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Los efectos adversos referidos con mayor frecuencia incluyeron náuseas, aumento de la aspartato aminotransferasa y de la creatinquinasa (CK), cefaleas, flatulencia y estreñimiento. La incidencia de efectos adversos graves fue de 0% en el grupo de S40, 3.4% en el grupo de R5/AF, 0.8% en el grupo de R10/AF y 2.5% en el grupo R20/AF. Sólo 1 de los 8 efectos adversos graves (aumento sustancial de la CK) se consideró relacionado con el tratamiento con R20/AF (el paciente ingirió inadvertidamente una dosis 4 veces más alta que la indicada).

El índice de interrupción prematura de la investigación por efectos adversos fue similar en los cuatro grupos. Los vómitos, la diarrea, las náuseas, el dolor torácico y la cefalea fueron las manifestaciones secundarias que con mayor frecuencia motivaron el cese del tratamiento. No se registró caso alguno de rabdomiólisis o de miopatía; 2 pacientes asignados a R20/AF presentaron incremento de la CK más de 5 veces por encima del límite superior normal (LSN). La incidencia de efectos adversos hepáticos fue significativamente mayor en los pacientes tratados con R20/AF que en los asignados a S40 (4.2% respecto de 0.0%;  $p = 0.03$ ). Tres sujetos tuvieron niveles de la alanina aminotransferasa 3 veces por encima del LSN. Sin embargo, ningún paciente con incremento de las enzimas hepáticas tuvo una elevación de la bilirrubina más de 2 veces por encima del LSN.

Un paciente del grupo R10/AF presentó insuficiencia renal; los niveles basales de la creatinina en este casos fueron de 1.2 mg/dl y la concentración nunca superó los 1.6 mg/dl. El paciente completó la investigación sin complicaciones ni ajustes en la dosis.

## Discusión

Los resultados del presente estudio indican que la combinación de R5, R10 o R20 más AF135 es superior al tratamiento con S40 por día en la reducción del LDLc, el no-HDLc, la ApoB y los triglicéridos. Además, un porcentaje significativamente mayor de los sujetos asignados a cualquiera de los esquemas de terapia combinada alcanzó los valores deseados en estas fracciones de lípidos y en el HDLc.

Si bien la terapia con estatinas representa la opción de elección en el tratamiento de los pacientes con elevado riesgo cardiovascular e hipercolesterolemia, en ocasiones no es suficiente para corregir otros trastornos lipídicos, sobre todo en casos con niveles basales muy altos de LDLc y con dislipidemia mixta. En cambio, el uso combinado de dosis fijas de AF más R5, R10 o R20 por día se asocia con mayores beneficios en este sentido, ya que induce el descenso considerable de los triglicéridos y aumento del HDLc, en comparación con la monoterapia con S40. Además, cualquiera de los tratamientos combinados se acompañó de mayor reducción de la ApoB y del no-HDLc—marcadores importantes de riesgo cardiovascular—en comparación con la simvastatina. Asimismo, la administración de dosis fijas de rosuvastatina y de AF se asoció con efectos más marcados sobre el HDLc, los triglicéridos, el VLDLc, el colesterol total, la ApoCIII y la PCR.

Todos los esquemas de tratamiento fueron bien tolerados. El perfil de toxicidad de la simvastatina y de la combinación de rosuvastatina más AF fue similar y el esperado, según la información proveniente de otros estudios.

Ninguno de los tratamientos combinados se asoció con efectos adversos musculares. La CK aumentó más de 5 veces o 10 veces por encima del LSN en los pacientes asignados a R20/AF solo; sin embargo, no se constató caso alguno de rabdomiólisis.

La ausencia de un grupo placebo representa la principal limitación del presente estudio.

En conclusión, en los pacientes con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, los tres esquemas de terapia combinada con dosis fijas de rosuvastatina más AF se asociaron con mejorías más importantes de todas las fracciones de lípidos en comparación con la monoterapia con S40. Los estudios futuros deberán analizar si los efectos favorables observados se traducen en beneficios clínicos relevantes, concluyen los expertos.

**Fuente:** Journal of Cellular and Molecular Medicine 13(11-12):4444-4452, Nov 2009

**Autores:** Li CB, Li XX, Zhang Y y colaboradores

**Institución:** Shandong University Qilu Hospital, Shandong y otros centros participantes; China

**Título:** Effects and Mechanisms of PPAR-alpha Activator Fenofibrate on Myocardial Remodelling in Hypertension

# El Fenofibrato Atenúa la Hipertrofia Cardíaca Asociada con la Hipertensión Arterial

En ratas hipertensas, el fenofibrato reduce el espesor de la pared del ventrículo izquierdo y mejora la función diastólica, lo que general menor depósito de colágeno. Estos beneficios parecen obedecer a la inhibición de la transcripción de los genes involucrados en la hipertrofia del ventrículo izquierdo asociada con la hipertensión.

## Introducción

La hipertrofia y la apoptosis de las células cardíacas y el remodelamiento de la matriz extracelular del miocardio son los hallazgos principales de la hipertrofia ventricular izquierda, una de las complicaciones más importantes de la hipertensión arterial.

El remodelado cardíaco, caracterizado por la acumulación excesiva de fibras de colágeno, es un proceso fisiológico de adaptación a la sobrecarga hemodinámica del corazón. Durante ese proceso, la composición del colágeno puede alterarse en forma significativa. Los fibroblastos cardíacos son las células más abundantes en el miocardio; estas células cumplen un papel esencial en el depósito de la matriz extracelular. Las principales proteínas de la matriz extracelular corresponden al colágeno tipo I y III. La fibrosis intersticial contribuye a la rigidez de la pared del ventrículo izquierdo (VI) y compromete la funcionalidad ventricular diastólica.

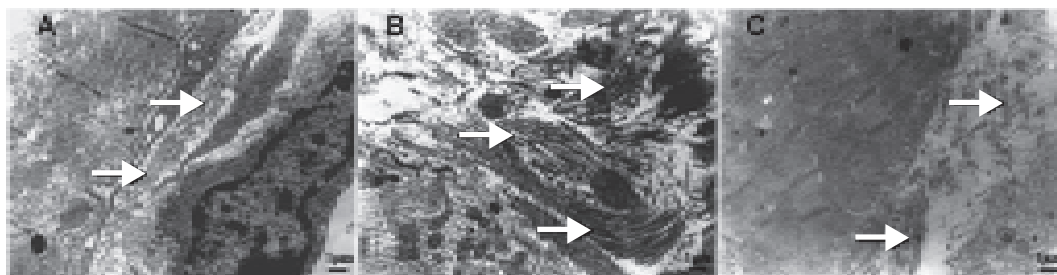
Los receptores activados por el factor proliferador de peroxisomas (PPAR) son una familia de al menos tres tipos de receptores nucleares (alfa, beta y gamma). Los PPAR-alfa se expresan, sobre todo, en el corazón, el hígado, el riñón y el músculo y cumplen una función primordial en el catabolismo de los ácidos grasos. Se trata de factores de transcripción que regulan la expresión de ciertos genes mediante la formación de heterodímeros con los receptores retinoides X y la unión a los elementos de respuesta a los PPAR. Los derivados del ácido fíbrico, como el fenofibrato, parecen actuar como activadores específicos de los PPAR-alfa. Los activadores de los PPAR regulan de manera negativa los genes

de la respuesta inflamatoria vascular al interactuar con otros factores de transcripción, como el factor nuclear kappa B y la proteína activadora 1 (AP-1). Los PPAR sufren desactivación en el contexto del crecimiento hipertrófico del miocardio, un fenómeno que sugiere la participación de estos factores en la regulación del remodelamiento cardíaco. Diversos estímulos aumentan la expresión del gen del colágeno tipo I mediante la activación de la AP-1, en tanto que se ha informado que los PPAR-alfa interfieren en forma negativa con la AP-1 en las células endoteliales.

En el presente estudio se analizó la hipótesis de que la activación de los PPAR-alfa podría asociarse con menor producción de colágeno tipo I y con la atenuación del remodelado ventricular al inhibir la formación de los heterodímeros c-fos/c-jun. Al respecto, los autores señalan que la AP-1 ejerce sus funciones biológicas esencialmente mediante la formación de estos heterodímeros. Para probar esta hipótesis, los expertos evaluaron los efectos del fenofibrato, un activador de los PPAR, sobre el remodelamiento cardíaco y su relación con la expresión de la AP-1 y la densidad del colágeno en el miocardio de ratas espontáneamente hipertensas (REH).

## Materiales y métodos

Se trabajó con 24 REH macho de 8 semanas y 10 ratas macho Wistar-Kyoto (WKY) de la misma edad. Las REH fueron separadas en dos grupos: 10 recibieron solución fisiológica y 14 fueron tratadas con fenofibrato por vía oral durante 8 semanas. Las ratas WKY no recibieron tratamiento alguno e integraron el grupo control.



**Figura 1.** Ultraestructura representativa del miocardio del ventrículo izquierdo en los tres grupos de ratas. (A) Célula cardíaca de una rata WKY; se observa cantidad y distribución normales de fibras extracelulares de colágeno (8 000 x). (B) Célula cardíaca de una rata espontáneamente hipertensa (REH) tratada con solución salina; se verifica el depósito excesivo de fibras de colágeno en la matriz extracelular (8 000 x). (C) Célula cardíaca de una REH tratada con fenofibrato; se aprecia una configuración casi normal de las fibras de colágeno (8 000 x). Las flechas indican las fibras de colágeno.

Se determinó la presión arterial y se realizó ecocardiografía al principio y al final del estudio. Las mediciones hemodinámicas se efectuaron inmediatamente antes de que los animales fueran sacrificados.

Se retiró el corazón y se lo pesó; una porción se fijó en solución de Bouin para la evaluación del colágeno y para el estudio inmunohistoquímico. La ecocardiografía se realizó al inicio del estudio y antes de sacrificar a los animales. Se calcularon los diámetros de fin de diástole y de fin de sístole del VI, el espesor de la pared posterior y del tabique interventricular, la fracción de acortamiento y la fracción de eyección, según las recomendaciones de la *American Society of Echocardiography*. Las mediciones Doppler incluyeron la onda precoz (E) y tardía (A) del flujo mitral, el cociente E/A y el tiempo de desaceleración de la onda E. Las mediciones hemodinámicas incluyeron la presión de fin de diástole del VI y el índice máximo de aumento y descenso de la presión ventricular ( $+dP/dt_{\text{máx}}$  y  $-dP/dt_{\text{máx}}$ , respectivamente).

En el estudio histológico se valoró la cantidad de colágeno intersticial (proporción de tejido teñido de azul con la coloración de Masson). La ultraestructura de las células cardíacas se valoró con microscopía de transmisión electrónica. Mediante transcripción reversa seguida de reacción en cadena de la polimerasa se conoció la expresión de los genes c-fos, c-jun, colágeno tipo I, colágeno tipo III, PPAR-alfa y beta actina. Mediante inmunoelectrotransferencia se investigó la expresión de la proteína AP-1; los heterodímeros c-fos y c-jun se determinaron por coimmunoprecipitación, inmunoelectrotransferencia y análisis inmunohistoquímico.

El análisis estadístico abarcó la prueba de ANOVA, prueba *post hoc* de Tukey-Kramer y pruebas de la *t*.

## Resultados

En la primera semana, los dos grupos de REH presentaron mayor presión arterial sistólica en

comparación con las ratas WKY. El tratamiento con fenofibrato se asoció con la reducción del cociente entre el peso del corazón y el peso corporal. No se registraron diferencias significativas en la frecuencia cardíaca, en la presión arterial sistólica o en el peso corporal entre los dos grupos de REH.

Después de una semana, el espesor de la pared posterior del VI, el espesor del tabique interventricular al final de la diástole y el espesor relativo de la pared (calculado con los dos parámetros recién mencionados y el diámetro de fin de diástole del VI) fueron significativamente mayores en los dos grupos de REH en comparación con las ratas WKY.

En la semana 8 del estudio, las tres variables y el tiempo de desaceleración de la onda E aumentaron significativamente, mientras que el cociente E/A disminuyó en las REH tratadas con solución salina en comparación con los niveles basales y también con los detectados en las ratas WKY en el mismo tiempo. Por el contrario, estos parámetros mejoraron considerablemente en las REH tratadas con fenofibrato. En cambio, la fracción de acortamiento ventricular y la fracción de eyección no difirieron al comparar las REH que recibieron solución salina o fenofibrato.

A la octava semana, las REH tratadas con solución salina presentaron aumento significativo del porcentaje del *integrated backscatter* (IBS), un parámetro ecocardiográfico computarizado que refleja la fibrosis del miocardio, y menor variación cíclica del IBS en las paredes posteriores del VI y en el tabique interventricular, en comparación con los datos de la primera semana y respecto de los valores detectados en las ratas WKY. El fenofibrato mejoró considerablemente estas variables hacia la octava semana. Las REH que recibieron solución salina presentaron un aumento significativo de la presión de fin de diástole del VI y una disminución sustancial de  $\pm dP/dt_{\text{máx}}$ . Por el contrario, en las REH asignadas a tratamiento con fenofibrato, estos

parámetros mejoraron de manera sustancial, sin diferencias importantes con el grupo control. En el análisis ultraestructural se comprobó que la cantidad y la distribución de las fibras de colágeno en la matriz extracelular fueron normales en las ratas WKY (Figura 1). Las REH asignadas a solución salina mostraron un depósito excesivo de fibras de colágeno, mientras que las ratas que recibieron fenofibrato tuvieron una configuración prácticamente normal de las fibras de colágeno.

Las REH tuvieron mayor contenido de colágeno intersticial en el VI que las ratas WKY. Sin embargo, el tratamiento con fenofibrato evitó la acumulación anormal de colágeno. La expresión de las proteínas c-fos y c-jun aumentó en el miocardio de las REH tratadas con solución salina, pero se inhibió en los animales que recibieron fenofibrato, según lo demostrado en el análisis inmunohistoquímico de los núcleos, aun cuando la expresión de c-fos y de c-jun en los animales tratados con fenofibrato fue mayor respecto de la observada en el grupo control.

La expresión de ARNm de c-fos, c-jun y colágeno tipo I y III aumentó significativamente en el miocardio de las REH tratadas con salina; en cambio, se redujo en los animales que recibieron fenofibrato. La expresión de ARNm del PPAR-alfa en el miocardio de las REH asignadas a solución salina fue inferior en comparación con la de las ratas WKY, pero aumentó de manera sustancial en el miocardio del grupo tratado con fenofibrato.

La expresión de AP-1 y de los heterodímeros c-fos y c-jun fue significativamente mayor en las REH tratadas con solución salina en comparación con las ratas WKY. Por el contrario, en los animales tratados con fenofibrato, la expresión de estas proteínas fue normal.

## Discusión

Los resultados del presente estudio indicaron que el activador de los PPAR-alfa fenofibrato ejerce efectos beneficiosos directos sobre el remodelamiento cardíaco y sobre los depósitos de colágeno en las REH. El efecto favorable estuvo asociado con el aumento de los niveles del PPAR-alfa, con menor actividad de la AP-1 y con menor expresión de los heterodímeros de c-fos/c-jun. Estos hallazgos sugieren que el beneficio relacionado con el fenofibrato aparece, al menos en parte, con la activación de los PPAR-alfa.

En comparación con las ratas WKY, entre las 8 y 9 semanas de vida, las REH presentaron hiper-

tensión arterial e hipertrofia cardíaca. En la primera semana del estudio, el ecocardiograma reveló una diferencia significativa en el espesor de la pared del VI entre las REH y los animales control. Una investigación reciente sugirió que la activación de los PPAR-alfa podría inducir la reversión de la hipertrofia ventricular en las REH. En el presente estudio, el tratamiento con fenofibrato se acompañó de una reducción significativa del espesor de la pared del VI y del cociente entre el peso del corazón y el peso corporal; además, la función diastólica mejoró en forma considerable, al igual que la fibrosis miocárdica. Debe destacarse, comentan los autores, que los cambios favorables observados no se relacionaron con el descenso de la presión arterial. De hecho, este parámetro resultó en las REH, al inicio y luego de 8 semanas de tratamiento con fenofibrato.

Asimismo, se destaca que el espesor de la pared ventricular en las REH tratadas con fenofibrato fue mayor en la semana 8 en comparación con el valor inicial, de modo que el fármaco atenuaría la progresión de la hipertrofia, pero no parece evitar su aparición. Los beneficios asociados con el fenofibrato estuvieron relacionados con la supresión de los genes c-fos y c-jun, un fenómeno que sugiere la participación de la AP-1 en el proceso de remodelado. La AP-1 es un grupo complejo de proteínas involucradas en la expresión alterada del colágeno; además, es un inhibidor transcripcional de la expresión del gen del procolágeno alfa1. Las alteraciones en este mecanismo de regulación se asocian con mayor producción de colágeno.

Los resultados de la presente investigación demostraron por primera vez que el fenofibrato reduce considerablemente el depósito de colágeno en el miocardio, atenúa la progresión de la hipertrofia del VI y mejora la función diastólica en las REH. Mediante la activación de los PPAR-alfa, este fármaco podría inducir una menor expresión de c-fos y de c-jun y modular el metabolismo del colágeno tipo I, en el que participa el factor de transcripción AP-1.

En conclusión, los resultados revelan un papel importante del fenofibrato en el proceso de remodelado cardíaco asociado con la hipertensión, posiblemente en relación con la inhibición de la formación de la AP-1 y de los heterodímeros de c-fos y c-jun, concluyen los expertos.

**Fuente:** International Journal of Cardiology 133(3):412-414, Abr 2009  
**Autores:** Mombelli G, Banfi F, Falcioni S, Sirtori CR  
**Institución:** Niguarda Hospital; University of Milano; Milán, Italia  
**Título:** Persistently Increased HDL-cholesterolemia and Reduced Triglyceridemia in a Large Lipid Clinic Population Treated with Fenofibrate for 15 Year or Longer

# Efecto del Tratamiento Prolongado con Fenofibrato sobre el Colesterol Asociado a Lipoproteínas de Alta Densidad y los Triglicéridos

El aumento del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad y la reducción de los triglicéridos debido al tratamiento con fenofibrato persistieron durante al menos 15 años después de instaurada la terapia.

## Introducción

Los fibratos se asocian con mejoría importante del perfil de lípidos en los pacientes con hiperlipidemia. El seguimiento prolongado confirmó el beneficio de gemfibrozil y bezafibrato, especialmente en pacientes con síndrome metabólico. En cambio, señalan los autores, la información referida a fenofibrato no es tan concluyente. Por ejemplo, en el estudio *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD), un análisis reciente realizado en pacientes diabéticos, el tratamiento con fenofibrato se asoció con aumento moderado de los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) entre los 2 y 3 años posteriores al inicio del tratamiento. No obstante, al final de la investigación, los valores fueron cercanos a los registros basales. La disminución de la concentración de triglicéridos tampoco se mantuvo en el tiempo. Además, la terapia sólo indujo una reducción moderada en la incidencia de eventos cardiovasculares.

Este posible efecto de "tolerancia" al fármaco es preocupante y motivó la presente investigación, que tuvo como objetivo analizar la información de una amplia muestra de pacientes asistidos en una clínica especializada en el tratamiento de los trastornos del metabolismo de los lípidos con más de 25 años de experiencia en el uso de este fármaco. Esta muestra incluyó más de 200 pacientes que recibieron fenofibrato y que fueron evaluados en diferentes intervalos, de 5 años hasta de 15 años o más después de comenzado el tratamiento.

## Pacientes y métodos

Todos los pacientes fueron asistidos en la *Lipid Clinic* del *Niguarda Hospital* de Milán. En esta

institución, más de 1 000 pacientes recibieron fenofibrato en los últimos 20 años. Un total de 298 sujetos fue seguido al menos durante 5 años; 64 pacientes recibieron tratamiento combinado con resinas, probucol o, más recientemente, estatinas. La muestra para el presente análisis abarcó 234 pacientes. Los niveles de colesterol total, HDLc y triglicéridos fueron valorados con métodos enzimáticos convencionales. Para el diagnóstico de síndrome metabólico se aplicaron los criterios de la *American Association of Clinical Endocrinologists* y los propuestos por Farin y col. Estos últimos, afirman los expertos, parecen ser más apropiados para la población europea.

## Resultados

El 50% de los 234 pacientes evaluados había recibido fenofibrato durante un período de entre 5 y 10 años; alrededor del 25% llevaba entre 10 y 15 años de tratamiento y el 25% restante superaba los 15 años de tratamiento. Por lo general, el trastorno basal de lípidos se caracterizó por hipertrigliceridemia y la reducción de los niveles de HDLc. En aproximadamente el 50% de los pacientes, el HDLc se encontraba por debajo de los valores sugeridos por el *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*. Asimismo, alrededor de la mitad de los participantes cumplía los criterios de síndrome metabólico.

Los resultados del seguimiento confirmaron la reducción sostenida de la trigliceridemia, que fue del 52.6%, el 57.8% y el 52.5% a los 5, 10 y 15 años de iniciado el tratamiento. El aumento del HDLc fue del 14.6%, el 16% y el 22% en esos mismos momentos. También se constató la disminución significativa del colesterol asociado a



lipoproteínas de baja densidad (LDLc), que a los 15 años fue del 28.5% (Figura 1).

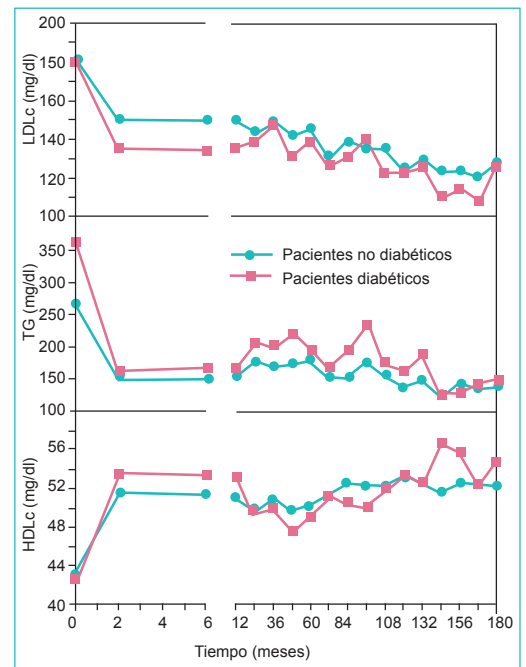
Se produjeron eventos vasculares (procedimientos coronarios, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio o accidente cerebrovascular) en sólo 3, 6 y 2 pacientes luego de 5, 10 y 15 años de tratamiento, respectivamente. No se registró caso alguno de miopatía y sólo una minoría de pacientes refirió mialgias.

## Discusión

En la presente investigación se muestran los datos obtenidos en una clínica especializada en trastornos lipídicos con amplia experiencia en el tratamiento con fenofibrato. El estudio tuvo un diseño retrospectivo, de manera que los resultados no deben compararse con los de ensayos controlados. Los autores destacan que, en una investigación previa de diseño similar, los pacientes ambulatorios tratados con estatinas tuvieron un descenso menos marcado del LDLc respecto de lo esperado de acuerdo con los trabajos clínicos.

A diferencia de las observaciones del estudio FIELD, los resultados del presente trabajo no indican que el tratamiento prolongado con fenofibrato se asocie con la aparición de "tolerancia" o con la disminución de la eficacia; además, las modificaciones en los lípidos asociados con las lipoproteínas fueron indudablemente más marcadas. Los pacientes evaluados en el estudio FIELD tenían diabetes y niveles más bajos de colesterol total y de LDLc (205 y 130 mg/dl, respectivamente) en comparación con los participantes de este estudio. En la presente serie, los valores basales de HDLc en los pacientes no diabéticos y en aquellos con esta enfermedad fueron, en promedio, de 43.9 mg/dl y de 42.7 mg/dl y aumentaron a 51.9 mg/dl y 55.1 mg/dl, respectivamente. El beneficio persistió durante un período prolongado. En el estudio FIELD, el aumento promedio del HDLc fue del 5.1% después de los primeros 4 meses de tratamiento, pero sólo del 1.2% al final del estudio. El nivel de triglicéridos mostró una reducción del 28% a los 4 meses y de sólo 21.9% en el momento de finalización del estudio.

Las diferencias señaladas, señalan los autores, posiblemente se vinculen con la biodisponibilidad subóptima del preparado de fenofibrato utilizado en el estudio FIELD. De hecho, el preparado de 200 mg de liberación prolongada modifica de manera moderada el nivel de triglicéridos, pero ejerce un efecto muy leve sobre el HDLc



**Figura 1.** Cambios promedio en el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc), en los triglicéridos (TG) y en el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) en los pacientes diabéticos y no diabéticos tratados con fenofibrato, durante 15 años de seguimiento.

(no más del 3%, en comparación con un 24% de aumento con la formulación de referencia). Los cambios en la concentración de triglicéridos se asocian fuertemente con los niveles del fármaco en el estado de equilibrio, agregan los expertos. Es difícil establecer las causas que motivan las diferencias de resultados entre el presente trabajo y el estudio FIELD; sin embargo, es probable que las variables farmacocinéticas y la selección de los pacientes sean factores relevantes en ese sentido. Aun así, en ambas investigaciones se comprobó una correlación en la misma dirección entre el aumento del HDLc y el descenso del nivel de triglicéridos. El hecho de no haber conseguido un aumento significativo del HDLc en el estudio FIELD tal vez explique el beneficio clínico moderado que se registró en esa investigación.

En conclusión, la amplia experiencia en el empleo de fenofibrato recogida por una clínica especializada en trastornos lipídicos avala el tratamiento prolongado con este fármaco en los pacientes con hipertrigliceridemia y con baja concentración de HDLc. Los efectos favorables sobre el LDLc justifican la utilización de esta droga en algunos pacientes con hipercolesterolemia, concluyen los expertos.

**Fuente:** Medical Science Monitor 15(5):27-33, May 2009

**Autores:** Jastrzebska M, Chelstowski K, Bukowska H y colaboradores

**Institución:** Pomeranian Medical University, Szczecin, Polonia

**Título:** Effect of Fenofibrate Treatment on Prothrombotic State in Patients with Metabolic Syndrome in Relation to Smoking and Diabetes

# Analizan los Efectos del Fenofibrato sobre el Estado Procoagulante en el Síndrome Metabólico

En el síndrome metabólico, el fenofibrato corrige parcialmente el estado protrombótico, ya que se asocia con la reducción significativa de la concentración del fibrinógeno. En los individuos no fumadores, este fármaco también inhibe la actividad plaquetaria.

## Introducción

Los pacientes con síndrome metabólico (SM) tienen mayor riesgo cardiovascular. El estado protrombótico que caracteriza este síndrome incrementa aún más la probabilidad de eventos cardiovasculares. La mayor actividad procoagulante en estos pacientes obedece a la activación de las plaquetas, al aumento de los niveles de fibrinógeno (Fb) y a los trastornos de la fibrinólisis por la mayor concentración o actividad del inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-1).

La mayor concentración de Fb parece secundaria al estado proinflamatorio, mientras que la mayor actividad del PAI-1 estaría relacionada con la obesidad abdominal y con el síndrome de resistencia a la insulina.

La activación plaquetaria, por su parte, es consecuencia de todos los componentes del síndrome y es más marcada aún en pacientes con diabetes tipo 2 y obesidad.

El tratamiento de los pacientes con SM incluye la corrección de todos los factores de riesgo cardiovascular. Los fibratos son fármacos particularmente ventajosos en este sentido, ya que se asocian con numerosos efectos metabólicos, antioxidantes y antiinflamatorios y sobre los factores de la coagulación y la fibrinólisis.

Diversos estudios demostraron que el fenofibrato reduce considerablemente los niveles de Fb; en cambio, los resultados sobre los efectos del fármaco sobre el sistema fibrinolítico han sido menos categóricos. Algunos grupos encontraron una acción profibrinolítica con reducción de la concentración del PAI-1, mientras que en otros estudios, el tratamiento con fenofibrato se asoció con efectos antifibrinolíticos que lle-

varon al aumento del PAI-1. El tratamiento con este agente mejora el metabolismo de los lípidos y de los hidratos de carbono y la función del endotelio; estas modificaciones explicarían, en parte, la reducción del Fb y del PAI-1. Numerosos trabajos sugirieron que estos efectos están mediados por los receptores activados por el factor proliferador de peroxisomas alfa. Las plaquetas y las células endoteliales son una fuente importante de PAI-1; la hiperhomocisteinemia, el tabaquismo y la diabetes tipo 2 elevarían los niveles de PAI-1 mediante el daño del endotelio y la activación de las plaquetas. Sin embargo, los efectos del fenofibrato sobre las plaquetas difieren de un trabajo a otro, posiblemente en relación con los diferentes métodos de medición o con las poblaciones analizadas.

Debido a que tanto el tabaquismo como la diabetes tipo 2 pueden modificar los efectos del fenofibrato, en el presente estudio se analizó la acción del tratamiento con fenofibrato a corto plazo sobre el estado protrombótico en pacientes con SM, incluyendo fumadores e individuos con diabetes.

## Materiales y métodos

La muestra de estudio estuvo integrada por 64 pacientes con SM y sin indicios clínicos de enfermedad coronaria; 20 de ellos eran fumadores. La edad promedio fue 49.9 años; 45 individuos tenían algún familiar de primer grado con enfermedad cardiovascular.

El SM se diagnosticó sobre la base de los criterios del *Adult Treatment Panel III* (ATP III), que establece la presencia de al menos 3 de las siguientes alteraciones: glucemia en ayu-

**Tabla 1.** Efecto del tratamiento con fenofibrato sobre los parámetros hemostáticos y bioquímicos en el síndrome metabólico

Parámetro	Al inicio	Después de 2 meses	p (prueba de la t)
Fibrinógeno (g/l)	3.08 ± 0.75	2.69 ± 0.72	0.001
PAI-1 (ng/ml)	51.1 ± 25.4	55.6 ± 24.8	NS
t-PA (ng/ml)	12.2 ± 5.1	14.0 ± 4.6	NS
Colágeno/epinefrina (segundos)	136.1 ± 46.5	140.1 ± 40.4	NS
Colágeno/ADP (segundos)	98.8 ± 19.8	96.4 ± 17.0	NS
Colesterol total (mmol/l)	6.47 ± 1.47	5.85 ± 1.47	0.001
LDLc (mmol/l)	3.97 ± 1.09	3.45 ± 1.02	0.001
HDLc (mmol/l)	1.01 ± 0.22	1.16 ± 0.26	0.001
Trigliceridemia (mmol/l)	3.88 ± 1.74	2.09 ± 0.88	0.001
Glucemia (mg/dl)	117.0 ± 28.7	111.8 ± 25.5	0.02
Insulinemia (mU/l)	14.0 ± 7.3	14.0 ± 7.0	NS
Acido úrico (mg/dl)	7.1 ± 0.9	5.8 ± 0.9	0.001
Creatinina (mg/dl)	0.96 ± 0.15	0.98 ± 0.13	NS
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	32.0 ± 4.5	31.8 ± 4.0	NS
Cociente cintura/cadera	0.94 ± 0.09	0.93 ± 0.08	NS

Los valores se expresan como media ± desviación estándar. Valores de los parámetros después del ajuste según el sexo y la edad. PAI-1: inhibidor del activador tisular del plasminógeno; t-PA: activador tisular del plasminógeno; ADP: adenosina bifosfato; LDLc: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; HDLc: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal.

nas > 110 mg/dl, obesidad abdominal (circunferencia de la cintura > 102 cm en los hombres y > 88 cm en las mujeres), triglicéridos > 150 mg/dl, bajos niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc), es decir, < 40 mg/dl en los hombres y < 50 mg/dl en las mujeres, o presión arterial > 130/85 mm Hg.

Antes del tratamiento con fenofibrato y durante éste, los pacientes recibieron diversos fármacos antihipertensivos, entre ellos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (n = 28); beta bloqueantes (n = 20) y antagonistas de calcio (n = 16); el tratamiento antihipertensivo fue semejante en los pacientes diabéticos y en los fumadores. Los primeros utilizaron sulfonilureas y metformina. En el momento del enrolamiento, los pacientes fueron asignados a la terapia con 200 mg diarios de fenofibrato.

Se tomaron muestras de sangre en ayunas para determinar los niveles de Fb, del activador tisular del plasminógeno (t-PA) y del PAI-1. La función plaquetaria se valoró mediante la medición del tiempo de cierre (TC) en segundos. Se utilizaron dos agonistas plaquetarios para la activación de las plaquetas: colágeno con epinefrina y colágeno con adenosina difosfato.

Se valoró la concentración de las fracciones de lípidos, la glucemia en ayunas, el ácido úrico y la creatinina. También se determinaron los niveles de insulinemia en ayunas. Todos estos parámetros se estudiaron antes y 2 meses después del tratamiento.

Se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov; cuando fue necesario se efectuaron transformaciones logarítmicas. Mediante pruebas

ANOVA se determinaron las consecuencias del tabaquismo y de la diabetes sobre los efectos de la terapia. La prevalencia de los diferentes factores en los distintos grupos se analizó con pruebas de  $\chi^2$ .

## Resultados

Los valores antes del tratamiento se compararon con los datos de referencia del *Department of Laboratory Diagnostics and Molecular Medicine* de la *Pomeranian Medical University*. Los pacientes presentaron niveles más altos de Fb, t-PA, PAI-1 y de insulinemia en ayunas; en cambio, no se registraron diferencias importantes en el TC. Se constató una correlación entre la concentración del PAI-1 y la de insulina ( $r = 0.36$ ;  $p = 0.004$ ), que fue aún mayor en sujetos con diabetes ( $r = 0.42$ ;  $p = 0.046$ ); también entre el PAI-1 y el nivel de triglicéridos ( $r = 0.32$ ;  $p = 0.009$ ; más fuerte en los sujetos fumadores:  $r = 0.45$ ,  $p = 0.052$ ); entre el PAI-1 y el índice de masa corporal (IMC) ( $r = 0.34$ ;  $p = 0.006$ ) y entre el t-PA y el nivel de triglicéridos ( $r = 0.27$ ;  $p = 0.03$ ).

La correlación más fuerte se observó entre el PAI-1 y la insulinemia en los pacientes con hipertrigliceridemia y normoglucemia.

El tratamiento con fenofibrato se asoció con la normalización de las variables lipídicas: descenso del nivel de triglicéridos, el colesterol total y el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc), y aumento del HDLc ( $p < 0.001$  en todos los casos). También se registró la disminución del Fb ( $p < 0.001$ ), la glucemia en ayunas ( $p < 0.02$ ) y el ácido úrico ( $p < 0.001$ ); en cambio, no se observaron cambios importantes en la concentración de los factores fibrinolíticos (t-PA y PAI-1), tampoco en la actividad plaquetaria, en la insulinemia en ayunas, en la creatininemia o en la distribución del tejido adiposo (IMC o cociente entre la circunferencia de la cintura y de la cadera; Tabla 1).

Antes del tratamiento no se comprobaron diferencias en los parámetros hemostáticos entre los sujetos fumadores y no fumadores. El fenofibrato redujo la concentración de Fb en los participantes no fumadores ( $p < 0.01$ ) y fumadores ( $p < 0.05$ ). El tratamiento no indujo cambios en el PAI-1 en el primer grupo, mientras que en los fumadores se asoció con incremento significativo ( $p < 0.05$ ).

Por su parte, en los individuos fumadores, el tratamiento con fenofibrato acertó significativamente el TC con los dos agonistas de activación plaquetaria utilizados. Este efecto no se observó en los no fumadores. Más aún, en estos últimos, la administración de fenofibra-

to se asoció con una prolongación significativa del TC en los experimentos con colágeno y epinefrina.

En la totalidad de la muestra, se constató una correlación negativa entre el acortamiento del TC y el nivel basal de Fb; esta correlación fue más intensa en los individuos fumadores respecto de aquellos que no lo eran.

No se registraron diferencias antes del tratamiento en los parámetros hemostáticos entre los pacientes con diabetes o sin ella. El fenofibrato redujo la concentración de Fb en los sujetos no diabéticos ( $p < 0.01$ ) y en los diabéticos ( $p < 0.05$ ). Los análisis *post hoc* sugirieron una reducción de la concentración del PAI-1 en los pacientes con diabetes, en tanto que los individuos no diabéticos, este parámetro se elevó considerablemente. La terapia con fenofibrato redujo la glucemia sólo en los pacientes diabéticos.

En un paso posterior, los autores analizaron los efectos del tratamiento en cuatro subgrupos: pacientes no fumadores y no diabéticos, no fumadores diabéticos, fumadores no diabéticos y fumadores diabéticos (subgrupos I a IV, respectivamente).

Se comprobó una correlación negativa y significativa entre los valores basales de Fb y la modificación de este parámetro luego del tratamiento sólo en los sujetos con diabetes (subgrupos II y IV). Los coeficientes de correlación fueron de  $r = -0.54$  ( $p = 0.0176$ ) y  $r = -0.97$  ( $p = 0.001$ ) en los sujetos no fumadores (subgrupo II) y fumadores (subgrupo IV), respectivamente.

También se encontraron correlaciones significativas para el PAI-1 en aquellos no fumadores (subgrupos I y II) y una correlación negativa entre la concentración inicial del PAI-1 y la modificación de este parámetro luego del tratamiento:  $r = -0.45$  ( $p = 0.0226$ ) en los pacientes no diabéticos (subgrupo I) y  $r = -0.64$  ( $p = 0.0034$ ) en los individuos diabéticos (subgrupo II). Se constataron las mismas correlaciones en la función plaquetaria; sin embargo, sólo fueron significativas en los pacientes no diabéticos (subgrupos I y III).

## Discusión

Los hallazgos de la presente investigación indican que los pacientes con SM presentan un estado protrombótico caracterizado por el aumento de los niveles de Fb y trastornos en la fibrinólisis (mayor concentración del PAI-1 y el t-PA).

El incremento del PAI-1 podría obedecer a la disfunción del endotelio, tal como lo sugirieron los resultados de trabajos anteriores. El tras-

torno, además, sería un factor independiente de riesgo de aparición de diabetes.

En este trabajo se encontraron correlaciones positivas entre el PAI-1 y la insulina, entre el nivel de triglicéridos y el IMC y entre el t-PA y los triglicéridos. Por lo tanto, añaden los autores, los componentes del SM, como la hiperinsulinemia y la hipertrigliceridemia, parecen contribuir en los trastornos de la fibrinólisis.

El tratamiento con fenofibrato se asoció con la reducción significativa de los niveles de Fb. Ese efecto no se correlacionó con los parámetros lipídicos, de modo que el efecto del fenofibrato parece independiente de su acción hipolipidémica. Otros grupos han encontrado una disminución del Fb y de otros factores proinflamatorios, por ejemplo, de la interleuquina 6, la proteína C reactiva y el factor de necrosis tumoral alfa.

El tabaquismo no modifica la concentración de Fb en los individuos sanos; sin embargo, en aquellos con hipertensión no tratada o con enfermedad coronaria, los niveles de Fb son mayores entre los sujetos que fuman.

El aumento de los niveles de PAI-1 en los pacientes con SM persistió a pesar del tratamiento con fenofibrato; por ende, el fármaco no parece ejercer propiedades antifibrinolíticas, señalan los especialistas.

Aunque en la población en conjunto el fenofibrato no redujo los niveles plasmáticos de la insulinemia en ayunas, esta terapéutica se asoció con la mejoría significativa en este parámetro en los pacientes diabéticos.

Los expertos enfatizan en que, en esta investigación, el aumento del PAI-1 en relación con el tratamiento con fenofibrato fue más pronunciado en los sujetos fumadores y que sus hallazgos en conjunto sugieren que la reducción de la concentración de este parámetro en asociación con la terapia con fenofibrato se observa sólo en los sujetos no fumadores y especialmente en aquellos no fumadores y diabéticos.

Por lo tanto, el tabaquismo atenuaría el efecto beneficioso del fármaco sobre el sistema fibrinolítico. El fenofibrato acortó el TC cuando las plaquetas se estimularon con colágeno y epinefrina o con colágeno y adenosina difosfato exclusivamente en el grupo fumador.

## Conclusiones

En los pacientes con SM, el tratamiento a corto plazo con fenofibrato se asocia con efectos particularmente beneficiosos sobre el perfil de lípidos: mejora la glucemia en ayunas y reduce la hiperuricemia.

Además, el fármaco tiene otros efectos positivos, por ejemplo, induce la reducción marcada de los niveles de Fb en todos los pacientes y una inhibición parcial de la función plaquetaria (similar a la que se logra con aspirina) sólo en los individuos no fumadores.

El efecto más favorable del fenofibrato se constató en los sujetos no fumadores y diabéticos:

en ellos se comprobó la reducción de la concentración de Fb y la mejoría del sistema fibrinolítico (descenso del PAI-1). Sin embargo, concluyen los expertos, los resultados deben ser confirmados en estudios futuros que incluyan mayor número de pacientes.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010  
www.siicsalud.com

**Investigación+Documentación S.A.**  
Edificio Calmer, Avda. Belgrano 430  
(C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina  
Tel.: +54 11 4342 4901  
i+d@siicsalud.com  
www.siic.info

Los textos de este fascículo han sido seleccionados de la base de datos SIIC Data Bases por el laboratorio Química Montpellier. Los resúmenes fueron elaborados objetivamente por el Comité de Redacción Científica de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).

Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

**Artículos Seleccionados Montpellier** es una publicación de la editorial Investigación+Documentación S.A., registrada a su nombre.

Los conceptos expresados en los resúmenes son de exclusiva responsabilidad de los autores de los artículos fuente, no implicando en modo alguno que coincidan con las opiniones del laboratorio Química Montpellier ni de SIIC, quienes declinan toda responsabilidad por las interpretaciones que pudieran derivarse de su lectura.

Colección **Artículos Seleccionados Montpellier**, Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.