



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLAS DE
HIDALGO**

**Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez”
División Estudios de Posgrado**

**Efectos del fenofibrato en el perfil de lípidos en pacientes con
Síndrome Metabólico y C-LDL en meta.**

TESIS

Para obtener el grado de:

MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTA:

MED.CIR.PART. SONIA MA. LOPEZ CORREA

DIRECTORA DE TESIS

D.C VIRGINIA A. ROBINSON FUENTES

Morelia Michoacán Junio 2010

El presente trabajo de investigación se llevó a cabo en la Clínica Médica Universitaria y en el Laboratorio de Desarrollo Analítico de la División de Estudios de Posgrado en la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez” bajo la tutoría y dirección de la D.C Virginia A. Robinson Fuentes.

***EFFECTOS DEL FENOFIBRATO EN EL PERFIL DE
LÍPIDOS EN PACIENTES CON SÍNDROME
METABÓLICO Y C-LDL EN META***

INDICE GENERAL

Índice de Figuras	5
Índice de Cuadros	7
Abreviaturas	8
Resumen	10
Summary	11
1.Introducción	12
2.Marco Teórico	16
2.1 Síndrome Metabólico	16
2.2 Farmacodinamia del fenofibrato	21
2.3 Farmacocinética del fenofibrato	22
2.4 Evaluación de la función endotelial	24
2.5 Evaluación del espesor de la Intima-Media Carotidea	25
3.Justificación	26
4.Objetivos	27
4.1 Objetivo General	27
4.2 Objetivos Particulares	27
5.Hipótesis	28
6.Materiales y Métodos	29
Cronograma de estudio	34
7.Resultados	39
8.Discusión	72
9.Resumen de resultados	78
10.Conclusiones	79
11.Perspectivas	80
12.Referencias	83
13. Anexos	84

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura Química del Fenofibrato	Pag. 23
Figura 2. Imagen Ultrasonográfica de la intima-media carotidea	Pag. 33
Figura 3. Cambios en el perfil de lípidos con los tratamientos estudiados	Pag. 44
Figura 4. Porcentajes de pacientes que alcanzaron la meta de TG con los tratamientos	Pag. 45
Figura 5. Cambios individuales en los niveles de TG	Pag. 46
Figura 6. Porcentaje de pacientes que alcanzaron la meta de C-HDL	Pag. 47
Figura 7. Cambios individuales en C-HDL	Pag. 48
Figura 8. Cambio inducido en los parámetros vasculares con los tratamientos establecidos	Pag. 49
Figura 9. Modificaciones individuales en la VDF	Pag. 50
Figura 10. Porcentaje de pacientes que mejoraron o empeoraron su función endotelial.	Pag. 51
Figura 11. Probabilidad de normalización de las anomalías lipídicas y vasculares de la población estudiada	Pag. 53
Figura 12. Dispersión de valores y línea de regresión de C-HDL y VDF tras el tratamiento con placebo	Pag. 55
Figura 13. Dispersión de valores y línea de regresión de TG y VDF tras el tratamiento con placebo.	Pag. 55
Figura 14. dispersión de valores y línea de regresión de TG y VDF tras el tratamiento con fenofibrato.	Pag. 56
Figura 15. Dispersión de valores y línea de regresión de C-HDL y VDF tras el tratamiento con fenofibrato.	Pag. 57

- Figura 16. Cambios en el perfil de lípidos respecto al control en los pacientes clasificados de acuerdo al grupo de tratamiento hipolipemiente recibido Pag. 61
- Figura 17. Efecto de los tratamientos sobre la función endotelial Pag. 62
- Figura 18. Efecto de los tratamientos expresados como deltas respecto al control en los pacientes clasificados por su sexo. Pag. 64
- Figura 19. Efecto de los tratamientos expresados como deltas en porcentaje sobre la VDF en los pacientes clasificados por su sexo Pag. 65
- Figura 20. Dispersión de valores y línea de correlación entre TG y VDF en mujeres tras el tratamiento con placebo Pag. 66
- Figura 21. Dispersión de valores y línea de correlación entre C-HDL y VDF en mujeres tras el tratamiento con placebo. Pag. 66
- Figura 22. Dispersión de valores y línea de correlación entre TG y VDF en mujeres tras el tratamiento con fenofibrato. Pag. 67
- Figura 23. Dispersión de valores y línea de correlación entre C-HDL y VDF en mujeres tras el tratamiento con fenofibrato. Pag. 68
- Fig. 24. Dispersión de valores y línea de correlación entre TG y VDF en hombres tras el tratamiento con placebo. Pag. 68
- Figura 25. Dispersión de valores y línea de correlación entre C- HDL y VDF en hombres tras el tratamiento con placebo. Pag. 69
- Figura 26. Dispersión de valores y línea de correlación entre TG y VDF en hombres tras el tratamiento con fenofibrato. Pag. 70
- Figura 27. Dispersión de valores y línea de correlación entre C-HDL y VDF en hombres tras el tratamiento con fenofibrato. Pag. 71

INDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Características basales de la población estudiada	Pag .40
Cuadro 2. Efecto de los tratamientos sobre la antropometría y la presión arterial	Pag. 42
Cuadro 3. Efectos de los tratamientos sobre el perfil de lípidos séricos	Pag. 44
Cuadro 4. Probabilidad de normalización de C-HDL, TG y función endotelial con el tratamiento con fenofibrato	Pag. 52
Cuadro 5. Coeficiente de correlación entre los valores de C-HDL y TG con la VDF	Pag. 54
Cuadro 6. Características basales de los pacientes clasificados por el tratamiento hipolipemiente recibido previo al estudio.	Pag. 58
Cuadro 7. Efecto de los tratamientos en ambos grupos de tratamiento hipolipemiente	Pag. 60
Cuadro 8. Características basales de los pacientes clasificados por sexo	Pag. 62
Cuadro 9. Efecto de los tratamientos en ambos sexos	Pag. 63

ABREVIATURAS

ATP III	tercer panel de tratamiento del adulto
C-HDL	colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
C-LDL	colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
CT	colesterol total
DE	desviación estándar
DM	diabetes mellitus
ECV	eventos cardiovasculares
ECZ	electroforesis capilar de zona
FID	federación internacional de diabetes
GAA	glucosa alterada en ayuno
HipoHDL	hipoalfalipoproteinemia
HMG-CoA reductasa	hidroximetilglutaril coenzima A reductasa
HTA	hipertensión arterial
IC95	intervalo de confianza del 95%
IMC	índice de masa corporal
I-MC	íntima-media carotídea
NCEP	Programa de Educación Nacional para el Colesterol
PA	presión arterial

PAD	presión arterial diastólica
PAS	presión arterial sistólica
RM	razón de momios
SM	síndrome metabólico
TG	triglicéridos
VDF	vasodilatación dependiente de flujo

RESUMEN

El síndrome metabólico por su elevada frecuencia a nivel nacional se ha convertido en un verdadero problema de salud pública, además de que aumenta el riesgo de desarrollar diabetes y eventos cardiovasculares.

Uno de sus componentes es la dislipidemia aterogénica la cual está constituida por hipoalfalipoproteinemia, hipertrigliceridemia y C-LDL en niveles variables incluso normales, sin embargo las guías internacionales señalan al C-LDL como el objetivo primario del tratamiento, lo que ocasiona que en la práctica clínica con frecuencia se omita corregir los niveles de TG y C-HDL lo que mantiene un riesgo residual en estos pacientes. Esto ha sido demostrado en pacientes coronarios pero no existe un estudio en pacientes con SM hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia y C-LDL en meta, es decir una fase más temprana, donde se evalúe su condición vascular y la respuesta al tratamiento con un fibrato.

Con el objeto de determinar el efecto del fenofibrato sobre el perfil de lípidos y el estado vascular de pacientes con SM y la dislipidemia descrita se incluyeron 12 pacientes en un estudio prospectivo, longitudinal, cruzado, doble ciego, controlado con placebo a base de fenofibrato 160 mg diarios durante 8 semanas. Se evaluaron perfil de lípidos séricos, función endotelial mediante vasodilatación dependiente de flujo y espesor de la íntima-media carotídea de control y al finalizar el tratamiento.

Resultados. El fenofibrato redujo significativamente los niveles de TG, incrementó los valores de C-HDL y mejoró la función endotelial en la mayor parte de los pacientes, esto se asoció significativamente con el descenso en los valores de TG. Este es el primer estudio que reporta estos cambios en este tipo de pacientes lo que sugiere que el fenofibrato puede ser una herramienta terapéutica que corrija la dislipidemia aterogénica y reduzca el riesgo cardiovascular en esta clase de enfermos.

SUMMARY

Metabolic syndrome (MS) has become a true public health problem due to its high prevalence and because it increases the risk of diabetes development and cardiovascular disease.

One of its components is the atherogenic dyslipidaemia which is constituted by hypoalphalipoproteinemia, hypertriglyceridaemia and C-LDL in variable or even normal levels, however the international guidelines point at C-LDL as treatment primary target which often results in clinical practice in failure to correct TG and C-HDL levels and this maintains a residual risk in these patients. This has been demonstrated in coronary patients but there are not studies in MS patients with hypoalphalipoproteinemia, hypertriglyceridaemia and C-LDL in goal that evaluate their cardiovascular state and the response to fibrate treatment.

In order to determine the effect of fenofibrate on lipid profile and vascular status of patients with MS and its dyslipidaemia 12 patients were included in a prospective, longitudinal, crossover, double blind, placebo-controlled study based on fenofibrate 160 mg daily during 8 weeks. We evaluated serum lipid profile, endothelial function by flow-dependent vasodilation and thickness of the carotid intima-media at control and after treatment.

Results. Fenofibrate significantly reduced TG levels, increased levels of C-HDL and endothelial function improved in most patients, this was associated significantly with the decrease in TG values. This is the first trial that reports these changes in these patients suggesting that fenofibrate may be a therapeutic tool to correct the atherogenic dyslipidaemia and reduce cardiovascular risk in this kind of subjects.

1. INTRODUCCION

El impacto que tiene el síndrome metabólico (SM) como problema de salud pública contrasta con lo poco que se conoce del componente de mayor riesgo que tiene: su dislipidemia. El SM afecta a más del 40% de la población mexicana mayor de 20 años, según los criterios del National Cholesterol Education Program (NCEP) y la Federación Internacional de Diabetes (FID), más del 70% de estos pacientes tienen hipertrigliceridemia y/o niveles de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) bajo, a lo que se le conoce también como hipoalfalipoproteinemia (Hipo HDL). Estas alteraciones frecuentemente coexisten con la formación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) de un fenotipo denso, pobres en colesterol y extraordinariamente aterogénicas. A esto se le conoce como la triada lipídica, reconocida por su alta capacidad de inducir aterosclerosis, esta última se sabe es la primera causa de muerte en nuestro país. La población mexicana tiene una alta predisposición para dislipidemias y ECV prematura esta población se encuentra subinvestigada en cuanto a subtipos de lipoproteínas sobre todo en las fases tempranas de desarrollo de estos eventos.

Para el diagnóstico de las alteraciones en el metabolismo de lípidos del SM, se sugiere en la práctica clínica la realización de un perfil de lípidos séricos que consta de mediciones de colesterol total (CT), triglicéridos (TG) y C-HDL; además del cálculo matemático del colesterol de las LDL (C-LDL). Estos cálculos pretenden que se infiera la cantidad de HDL y LDL a partir del contenido de colesterol en dichas lipoproteínas, mientras que los valores de TG indicarían también de manera indirecta la cantidad de lipoproteínas ricas en ellos, principalmente las de muy baja densidad (VLDL) producidas en el hígado.

Para el tratamiento de la dislipidemia del SM, se sugiere alcanzar valores meta sugeridos por las guías internacionales para TG, C-LDL y C-HDL, mediante recomendaciones alimentarias y de actividad física. Además de medicamentos que inhiben a la enzima hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) o también llamados estatinas para reducir el C-LDL, fibratos para reducir los TG y elevar C-HDL y niacina o ácido nicotínico para reforzar los efectos previamente mencionados.

A pesar de que aparentemente están bien establecidos los procedimientos diagnósticos y terapéuticos para la dislipidemia del SM, en realidad desde el

punto de vista diagnóstico el perfil de lípidos habitual es una imagen muy burda de lo que realmente ocurre con el metabolismo de las lipoproteínas en estos pacientes. Estas mediciones de laboratorio clínico no cuantifican ninguna lipoproteína ni sus apoproteínas, mucho menos identifican las subclases, y tampoco informan acerca de las funciones de cada una de ellas; es decir, en lo que se refiere a C-LDL no ofrecen información cuantitativa ni tampoco cualitativa. Esto ha cobrado relevancia al descubrirse que muchos de estos pacientes con perfiles de lípidos aparentemente dentro de los valores objetivo de C-LDL persisten con un riesgo residual elevado debido a que tienen alteraciones en las subclases de LDL, lo que permite un mayor depósito de colesterol y grasas en las paredes vasculares. Tampoco ofrecen información acerca de los subtipos de HDL por lo que no se puede conocer si estos pacientes tienen una reducción en su función fundamental que es la extracción tisular de colesterol y fosfolípidos, lo cual favorecería el depósito de lípidos en tejidos tan importantes como la pared arterial y por lo tanto el desarrollo de la temida aterosclerosis. Desde la perspectiva del tratamiento, no existe una recomendación específica de manejo de aquellos pacientes con SM, hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia y C-LDL en meta ya sea por

haberla alcanzado con el tratamiento con estatinas o de manera espontánea, ya que no existen estudios diseñados con este fin, y las recomendaciones más lógicas serían las de agregar un fibrato o niacina para corregir los niveles de TG y C-HDL pero no existen pruebas de esto sustentadas por la investigación clínica.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. El Síndrome Metabólico

El síndrome metabólico es un problema de salud pública en México (1) y está integrado por la conjunción de obesidad abdominal, alteraciones del metabolismo de la glucosa, dislipidemia aterogénica y elevación de la presión arterial. Aunque existen diversos criterios para diagnosticar SM los más utilizados actualmente son los del National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII) establecido por primera vez en 2001(2), dos nuevas definiciones fueron establecidas por expertos en 2005, una por la Asociación Americana del Corazón/Instituto Científico Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre (AHA/NHLBI) (3) y la otra por la Federación Internacional de Diabetes (FID) (4) finalmente el consenso internacional de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC/ESH) resumió la definición del SM como una asociación específica de tres componentes encontrados en cada una de las tres definiciones previas (5). La importancia de este SM radica en que además de su elevada prevalencia, representa un factor de riesgo para el desarrollo ulterior de diabetes y/o eventos cardiovasculares.

La dislipidemia predominante en el síndrome metabólico, se caracteriza por elevación de triglicéridos (TG), reducción del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), particularmente por reducción del subtipo de HDL₂, el más eficiente en el transporte reverso del colesterol, y cambio del fenotipo de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) a partículas más pequeñas, densas, con poco colesterol (LDLsd) y sumamente aterogénicas (6), esto independientemente de si los valores del colesterol unido a las LDL (C-LDL) se encuentran por arriba o por debajo de las metas recomendadas para el SM, es decir < 100 mg/dl ó 70 mg/dl para pacientes con antecedentes de eventos coronarios previos. Esto explicaría en parte el por qué pacientes con C-LDL < 100 mg/dl tienen un riesgo cardiovascular residual que persiste a pesar del tratamiento hipolipemiante (7).

La fisiopatogenia más aceptada del SM es resistencia a la insulina (8) e inflamación sistémica (9) generada por la lipotoxicidad del tejido adiposo que parece ser un factor importante (10), ya que el SM se asocia con obesidad abdominal (11) de cuyos adipocitos se liberan citocinas pro-inflamatorias, pro-oxidantes y ácidos grasos libres (AGL). Estos últimos son la fuente a partir de la cual el hígado produce lipoproteínas ricas en TG (12), particularmente lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) grandes. Dichas VLDL intercambian por efecto de la proteína transportadora de ésteres de colesterol

(PTEC), TG por colesterol esterificado con las HDL y las LDL. Esto produciría que tanto LDL como HDL fueran sustrato de la lipasa hepática, perdiendo fácilmente los TG y quedando reducidas a partículas densas, en el caso de las HDL de eliminación renal más fácil (13) y en el caso de las LDL transformándolas en las temidas LDL pequeñas y densas (LDLsd).

En la población mexicana, además de la elevada frecuencia con la que se presenta el SM, existen alteraciones genéticas que pueden favorecer su aparición, particularmente por predisponer a la obesidad abdominal, el déficit de producción pancreática de insulina y la formación de células espumosas propias de la aterosclerosis. Esto es debido a polimorfismos del gen que codifica para la proteína llamada ATP-Binding Cassette Transporter A1 (ABCA1). Esta proteína determina el transporte de colesterol y fosfolípidos de los tejidos hacia las HDL y sus mutaciones, especialmente el polimorfismo llamado variante B230C que se ha identificado en un elevado porcentaje de sujetos de diversos grupos étnicos mexicanos pudiera explicar la elevada frecuencia de hipoalfalipoproteinemia en nuestra población(14), así como también la acumulación de lípidos en adipocitos, la disfunción de células β pancreáticas y el depósito de grasa en los macrófagos vasculares dando lugar a las células espumosas patognomónicas de la aterosclerosis (15).

El SM, la obesidad y la diabetes frecuentemente cursan con valores subnormales de C-HDL y concentraciones altas de TG (16). Se ha demostrado que esta dislipidemia también incluye una disminución en el tamaño de las HDL resultante de las concentraciones menores de HDL grandes y aumento de las HDL pequeñas (17). También se ha informado que estas partículas de HDL tienen una composición anormal, con aumento en el contenido de triglicéridos y disminución de los ésteres de colesterol (18). El tratamiento recomendado para la dislipidemia del síndrome metabólico incluye a las estatinas como primera elección, ya que la meta principal es la reducción del C-LDL (19). Las estatinas producen cambios favorables cuantitativos y cualitativos de las lipoproteínas y reducen el riesgo de eventos cardiovasculares. Sin embargo, sus efectos no son suficientes para corregir adecuadamente la dislipidemia en una proporción significativa de los pacientes. En los casos con persistencia de elevación de TG y/o de C-HDL bajo o solo con estas alteraciones sin elevación de C-LDL se debe indicar o agregar un fibrato o ácido nicotínico. Recientemente se ha descrito que en pacientes con cardiopatía coronaria establecida, tratados con estatinas y en meta de C-LDL, pero que tenían TG altos y C-HDL bajo, presentan anormalidades tanto en la composición química y en la distribución de subclases de HDL, como en el tamaño y oxidabilidad de las LDL. (7). Estas

alteraciones se asocian a disfunción de las HDL y a mayor riesgo cardiovascular. Es probable que el mayor número de eventos coronarios en pacientes con C-HDL bajo y C-LDL menor a 80 mg/dl, observado en el estudio de tratamiento para lograr nuevas metas (TNT) (20) pueda deberse, al menos en parte a anormalidades cualitativas en las partículas de HDL y LDL.

En varios estudios (21,22,23) se ha demostrado que los fibratos y el ácido nicotínico además de mejorar las concentraciones de TG y de C-HDL, influyen favorablemente en la funcionalidad de las HDL y en los subtipos generales de HDL. Los pacientes con síndrome metabólico frecuentemente presentan un patrón de dislipidemia caracterizado por elevación de TG, reducción del C-HDL y C-LDL por encima de las metas recomendadas para reducir el riesgo cardiovascular. Aún cuando se les prescriben estatinas las alteraciones en TG, C-HDL, los subtipos y funcionalidad de las HDL y las LDL no se corrigen. Por lo tanto se sugiere agregar al tratamiento un fibrato como el fenofibrato que no tiene interacciones peligrosas con las estatinas, o bien niacina a pesar de su alta frecuencia de efectos indeseables que produce, con el fin de mejorar la distribución y la función de las subclases de lipoproteínas.

2.2 Farmacodinamia del Fenofibrato

El fenofibrato del cual su metabolito activo se denomina ácido fenofíbrico es un agonista de los receptores activados proliferadores de peroxisomas (PPAR α), el ácido fenofíbrico incrementa la lipólisis y la eliminación de partículas ricas en triglicéridos del plasma mediante la activación de una enzima llamada lipoproteína lipasa y reduciendo la producción de Apo C-III (un inhibidor de la actividad de la lipoproteína lipasa) el resultado de este mecanismo es el descenso de los niveles de triglicéridos produciendo una alteración en el tamaño y composición de las LDL de ser partículas pequeñas y densas muy susceptibles de oxidación, se convierten en partículas grandes las cuales poseen mayor afinidad por los receptores de colesterol y así son más rápidamente catabolizados, la activación de PPAR α también induce un incremento en la síntesis de apoproteínas AI, AII y HDL.

2.3 Farmacocinética del Fenofibrato

El fenofibrato es bien absorbido en el tracto gastrointestinal, los niveles pico de ácido fenofíbrico ocurren después de 6 a 8 horas de su administración, se elimina un 60% por la orina y un 25% por las heces. La absorción del fenofibrato se incrementa cuando se acompaña de algún alimento. La

distribución en voluntarios sanos alcanza el estado estacionario a los 5 días de administración sin acumulación de niveles séricos con el tratamiento crónico. El 99% del fenofibrato se une a proteínas plasmáticas tanto en sujetos normales como en sujetos dislipidémicos. El fenofibrato es rápidamente metabolizado en el hígado mediante la acción de esterasas a su metabolito activo el ácido fenofíbrico, de modo que no hay niveles detectables del fenofibrato en la sangre. El fenofibrato es conjugado en su mayor parte con ácido glucurónico y eliminado de esta manera por vía renal. Ni el fenofibrato ni su metabolito son sujetos de metabolismo oxidativo por enzimas del citocromo P450 de manera significativa. El ácido fenofíbrico tiene una vida media de eliminación de 20 horas lo que permite su administración cada 24 horas (24)

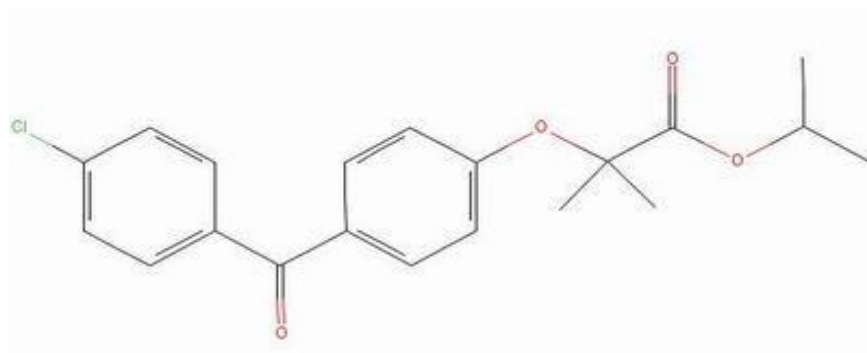


Figura 1. Estructura química del fenofibrato

2.4 Evaluación de la Función Endotelial

La función endotelial es reconocida como un factor importante en la patogénesis de la aterosclerosis (25). La disfunción del endotelio vascular es por una parte, un marcador temprano de enfermedad vascular y por la otra un proceso facilitador del desarrollo de aterosclerosis (26). Algunos estudios previos han demostrado que la evaluación de la función endotelial mediante la infusión intra-arterial de vasodilatadores dependientes del endotelio como la acetilcolina en arterias coronarias o periféricas es capaz de identificar personas con un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares (27, 28, 29, 30, 31).

Sin embargo, debido a la naturaleza invasiva de esos estudios el uso de esas técnicas ha sido limitado a pequeños ensayos clínicos y no tenemos estudios epidemiológicos con grandes muestras de individuos. Por lo tanto la evaluación de la función endotelial mediante la vasodilatación dependiente de flujo en la arteria humeral ha sido propuesta como un buen marcador del riesgo cardiovascular (32, 33, 34). Un estudio reciente demostró que una disminución en la vasodilatación dependiente de flujo se asocio con eventos cardiovasculares en el estudio multiétnico del norte de Manhattan (35). Por esta razón la medición Ultrasonográfica de la vasodilatación dependiente de flujo en la arteria humeral se ha convertido en el método más utilizado para evaluar la parte vasomotora de la función endotelial.

2.5 Evaluación del Espesor de la Intima-Media Carotidea.

El síndrome metabólico está relacionado a un incremento del daño vascular (36), la morbilidad y la mortalidad cardiovascular (37, 38, 39). Al revisar la literatura reciente se calcula que el síndrome metabólico incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular aproximadamente dos veces tanto en hombres como en mujeres con SM (37). Las técnicas no invasivas de ultrasonido carotideo han sido usadas para demostrar la validez de la relación entre el SM y el riesgo cardiovascular en una etapa preclínica mucho más temprana (40). Además estas mediciones tempranas de enfermedad cardiovascular pueden ser utilizadas en la evaluación de tratamientos hipolipemiantes con fines de prevención de la aterosclerosis (41). Por lo tanto el método clínico más usado para evaluar aterosclerosis carotidea es la medición ultrasonográfica del espesor de la Íntima-Media de dicha arteria.

3. JUSTIFICACIÓN

No existe hasta la fecha un estudio que evalúe el perfil lipídico y las subclases de HDL y LDL en pacientes con la dislipidemia propia del síndrome metabólico, es decir, TG elevados, C-HDL disminuido y C-LDL por debajo de la meta, tanto en condiciones basales, ni después de recibir tratamiento con un fibrato. Tampoco existen datos acerca de la influencia que dichos cambios tienen sobre la función endotelial y el espesor de la íntima-media carotídea (IMC) como indicadores de la función y la estructura vascular en este tipo de pacientes. Por lo tanto es necesaria la realización de un ensayo clínico que indique cuál es el efecto sobre el perfil lipídico, la estructura y la función vascular del tratamiento de este tipo de pacientes con un fibrato, para poder contar con evidencias sólidas que permitan la recomendación clínica de manejo de la dislipidemia aterogénica del síndrome metabólico cuando el C-LDL se encuentra en meta.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

Determinar el patrón lipídico y el estado vascular de pacientes con la dislipidemia del síndrome metabólico antes y después del tratamiento con 160 mg de fenofibrato.

4.2 Objetivos Particulares

1. Establecer el efecto del fenofibrato en el perfil de lípidos séricos en pacientes con síndrome metabólico, con hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia y C-LDL en meta.
2. Determinar la relación entre los cambios en el perfil de lípidos y las subpoblaciones de HDL y LDL con la función endotelial y la aterosclerosis carotídea.

5. HIPÓTESIS

El tratamiento con 160 mg de fenofibrato mejora el perfil de lípidos y la función endotelial en pacientes con síndrome metabólico, TG altos, C-HDL bajo y C-LDL en meta.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

Sitio del Estudio:

Laboratorio de Desarrollo Analítico de la División de Estudios de Posgrado y Clínica Cardiometabólica de la Clínica Médica Universitaria, ambas de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez” en Morelia Michoacán.

Pacientes:

Hombres y mujeres con SM de acuerdo al NCEP, no diabéticos, con TG \geq 150 mg/dl, C-HDL \leq 40 mg/dl y colesterol-LDL \leq 100 mg/dl, y fueron integrados al estudio, se dividieron en dos grupos: aquellos con C-LDL en meta sin tratamiento hipolipemiente y con C-LDL en meta bajo tratamiento con estatina.

Diseño Experimental

Tipo de estudio. Prospectivo, Cruzado, Comparativo, Longitudinal, Doble ciego, controlado contra placebo. Este tipo de diseño tiene la ventaja de

reducir el número de sujetos que se requieren para el estudio, ya que cada sujeto sirve tanto como caso experimental así como caso control. Además disminuye la variabilidad biológica inherente a las comparaciones entre sujetos distintos, ya que compara cada sujeto contra sí mismo (42).

Periodo del estudio. Septiembre 2009 – Abril 2010.

Criterios de inclusión

Pacientes con edad entre 18 y 70 años edad que cumplieron con los criterios diagnósticos de Síndrome Metabólico de acuerdo a los criterios del NCEP aunado a tener colesterol LDL \leq 100 mg/dl ya sea bajo tratamiento hipolipemiante o sin él, triglicéridos \geq 150 mg/dl, C-HDL \leq 40 mg/dl, que cumplieron con los requisitos para integrar un expediente clínico de manera completa y que aceptaron por escrito participar en el estudio.

Criterios de exclusión

Pacientes con diabetes mellitus, con enfermedades cardiovasculares, hepáticas y renales inestables o seriamente descompensadas, que tomaran medicamentos hipolipemiantes diferentes a las estatinas. Pacientes con niveles de TG \geq 400

mg/dl. Historia de alcoholismo reciente o de consumo de drogas. Antecedente de hipersensibilidad a las estatinas o al fenofibrato.

Criterios de eliminación

Los pacientes que tuvieran un cumplimiento del tratamiento menor al 80% o mayor al 120%. Pacientes con eventos adversos graves. Aquellos pacientes que presentaran descontrol significativo en el perfil de lípidos y que a juicio del investigador pusiera en riesgo seriamente su estado de salud. Pacientes que no regresasen a sus consultas de seguimiento o que mostraran falta de disposición para realizarse las tomas de muestras sanguíneas y/o realización de ultrasonidos vasculares.

Muestra

Secuencial, se incluyeron en el estudio a 12 pacientes con síndrome metabólico, que cumplieron con los criterios de inclusión, estos pacientes acudieron a consulta en la Clínica Cardiometabólica de la Clínica Médica Universitaria de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. “Ignacio Chávez”.

Procedimientos

El estudio clínico se realizó en la Clínica Médica Universitaria con pacientes a quienes se les diagnosticó Síndrome Metabólico de acuerdo a los criterios del NCEP (32), los cuales incluyen: cintura \geq de 90 cm para los hombres y \geq 80 cm en caso de ser mujer, glucosa en ayuno \geq de 100 mg/dl o más sin llegar a 126 mg/dl o estar bajo tratamiento hipoglucemiante, presión arterial \geq a 130 mm Hg para la presión sistólica y 85 mm Hg para la diastólica, TG \geq de 150 mg/dl en ayuno y C-HDL \leq 40 mg/dl, o bien estar bajo tratamiento hipolipemiante; después del protocolo establecido en la Clínica Cardiometabólica. Después de aceptar la invitación y firmar consentimiento informado, se realizó a cada uno de los pacientes un interrogatorio clínico y se les registró: sexo, edad, peso, talla, Índice de Masa Corporal (IMC), perímetro abdominal, presión arterial (PA), sistólica y diastólica, en 3 ocasiones en posición sedente, historia de factores de riesgo cardiovascular, comorbilidades y sus tratamientos. Se realizó un perfil cardiometabólico el cual incluye perfil de lípidos completo, aunado a la medición del espesor de la intima media carotídea (I-MC) a un centímetro de su bifurcación, y la evaluación de la función endotelial a través de medir el calibre de la arteria humeral antes y después de estimular mecánicamente su endotelio, cabe mencionar que dichos procedimientos fueron realizados por un mismo radiólogo certificado, con más

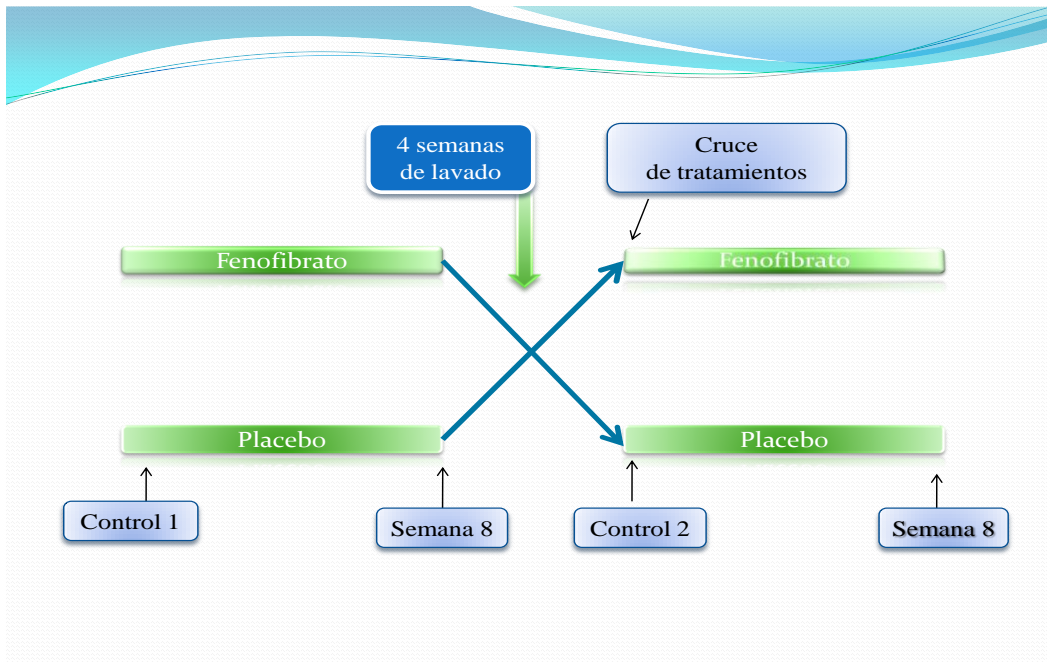
de cinco años de experiencia de realizar este tipo de mediciones, los ultrasonidos se realizaban entre nueve y diez de la mañana, encontrándose los pacientes en ayuno de por lo menos 12 horas a una temperatura que osciló de 18 a 22°C. Estos procedimientos se realizaron de control al inicio del estudio y a la 8ª semana después de recibir el tratamiento con 160 mg de fenofibrato o placebo una vez al día después de la cena, por vía oral. Se hizo un periodo de lavado de 4 semanas antes de cruzar los tratamientos. A todos los pacientes se les hicieron recomendaciones alimentarias, escritas y estandarizadas acerca de restringir la ingesta de carbohidratos simples y grasas saturadas, reducir almidones, preferir vegetales y lácteos descremados; además de recomendaciones de caminata diaria de por lo menos 20 minutos a una hora.

Medición de lípidos. Previo ayuno de 12 horas, reposo en posición sedente por 10 minutos (43), colocación de un torniquete suave durante menos de un minuto, se hizo punción de la vena antecubital para extraer 4 ml de sangre venosa, las muestras se colectaron en tubos BD™ con EDTA y tubos secos BD™, los cuales se centrifugaron inmediatamente a 1500 g por 10 min para obtener el plasma y suero respectivamente, las muestras se almacenaron a -70°C para posterior análisis. Por otra parte se extrajo una tercera muestra para la medición de colesterol total, triglicéridos y colesterol-HDL mediante un método enzimático colorimétrico de la casa Roche® en el laboratorio

central con el que se trabajó en conjunto a lo largo de todo el estudio. El colesterol de las LDL se calculó mediante la Fórmula de Friedewald:

$$\text{C-LDL} = \text{CT} - (\text{C-HDL} + \text{TG}/5).$$

CRONOGRAMA DE ESTUDIO (41)



Mediciones Ultrasonográficas.

Se realizó la evaluación de la función endotelial por vasodilatación dependiente de flujo y la medición del espesor de la íntima-media carotídea (I-MC) mediante el uso de un equipo de ultrasonido Doppler de alta resolución marca LG modelo Logic 9 con transductores lineales de 14 mega Hertz, de acuerdo a los lineamientos del American College of Cardiologists (32). Posterior a cinco minutos de reposo en decúbito supino, se localizó la arteria humeral derecha por ultrasonido, se colocó el transductor a 60 grados en relación con el eje longitudinal del vaso, y se identificó la interface luz-íntima, se midió el diámetro de la arteria humeral y se marcó la piel del brazo para la recolocación del transductor posteriormente en la misma posición. Se ocluyó la arteria humeral durante cinco minutos con un brazalete de esfigmomanómetro y tras liberarle, inmediatamente se medía la velocidad del flujo. Al minuto se volvía a congelar la imagen y se repetía la medición del diámetro arterial. Para la medición de la íntima-media carotídea se utilizó un transductor lineal ultrasonográfico de alta resolución de 14 mega Hz. Posteriormente se localizó la bifurcación de la carótida primitiva y a un

centímetro de manera longitudinal se realizó la medición del espesor de la íntima y la media carotídea. Cabe mencionar que estas mediciones fueron realizadas por un solo investigador independiente quien se encontró ciego a la identidad y al estado medicamentoso de los pacientes a lo largo del estudio.

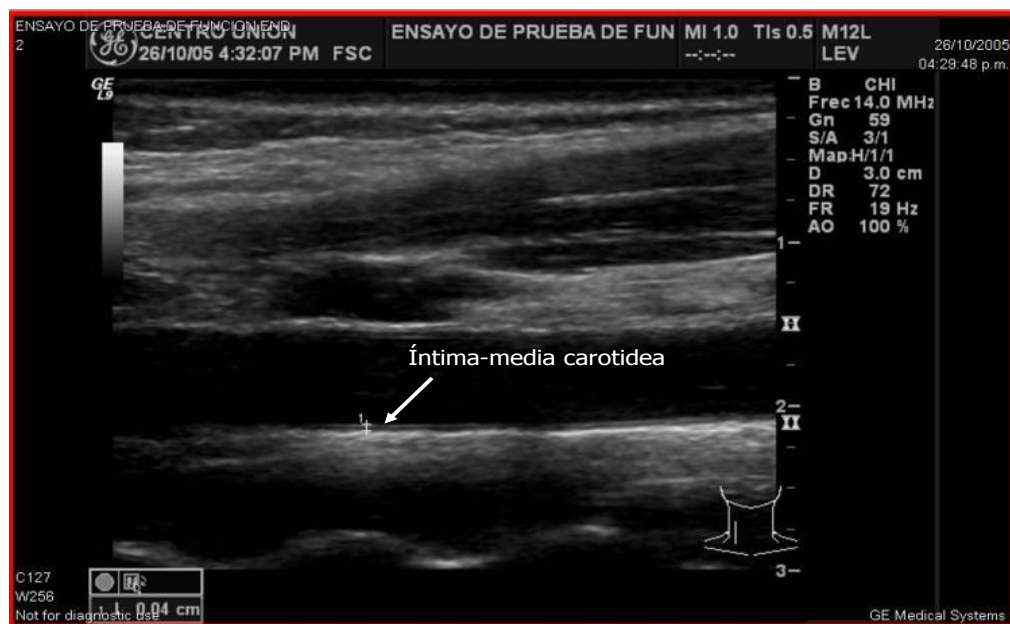


Fig. 2 Imagen Ultrasonográfica de la Intima Media Carotídea

Variables de estudio.

Perfil de lípidos: Colesterol Total, Triglicéridos, Colesterol-HDL y Colesterol-LDL.

Íntima-Media carotídea.

Vasodilatación dependiente de flujo.

Unidades de medidas y escalas de clasificación.

Colesterol, Triglicéridos, C-LDL y C-HDL en mg/dl.

Arteria humeral pre y post estímulo e Íntima-Media Carotídea en mm.

Vasodilatación dependiente de flujo en porcentaje de cambio en el diámetro de la arterial humeral tras el estímulo endotelial.

7. RESULTADOS

De un total de 66 pacientes que acudieron a la Clínica Cardiometabólica de la Clínica Médica Universitaria de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez” entre el 1° de septiembre y el 18 de diciembre del 2009, se identificaron a 45 con SM de acuerdo al NCEP, de ellos se descartaron 12 por tener diabetes mellitus, y de los 33 restantes hubo 3 con hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia y C-LDL mayor de 100 mg a los que se les inició tratamiento con una estatina y al cabo de 8 semanas se les repitió la medición de lípidos y fueron excluidos ya que normalizaron todo su perfil lipídico; de los 30 finales solo 12 pacientes con SM cumplieron con los criterios de inclusión: no diabéticos, con $TG \geq 150$ mg/dl, $C-HDL \leq 40$ mg/dl y $colesterol-LDL \leq 100$ mg/dl, y fueron integrados al estudio, se dividieron en dos grupos: aquellos con C-LDL en meta sin tratamiento hipolipemiente y con C-LDL en meta bajo tratamiento con estatina; cabe mencionar que todos los pacientes que ingresaron al estudio lo terminaron y cumplieron a cabalidad con todos los procedimientos del mismo.

Características	Control 1	Control 2
Hombres/mujeres	6/6	6/6
Peso (kg)	77.26±11.5	76.6±12.06
Talla (m)	1.60±0.11	1.60±0.11
IMC (peso/talla ²)	29.9±2.3	29.5±2.6
Cintura (cm)	98.5±7.02	97.5±6.8
PAS (mm Hg)	122.4±8.09	130.2±14.03*
PAD (mm Hg)	73.4±5.8	74.7±8.6
CT (mg/dl)	153.08±23.2	160.08±34.3
TG (mg/dl)	240.5±62.4	200.6±61.4
C-HDL (mg/dl)	32.3±8.06	39.7±9.6
C-LDL (mg/dl)	75.6±17.02	80.2±27.8
I-M C (mm)	0.59±0.16	0.65±0.14
VDF (%)	9.4±9.7	13.8±9.5

Cuadro 1. Características basales de la población estudiada

DE = desviación estándar, IMC = índice de masa corporal, PAS = presión arterial sistólica, PAD = presión arterial diastólica, I-MC = Íntima-media carotídea, VDF = vasodilatación dependiente de flujo. * p < 0.05 vs control 1.

En el cuadro 1 se muestran las características de los pacientes estudiados, 6 hombres y 6 mujeres con una edad promedio de 53.6±12.05 años (desviación estándar), todos con SM, como lo constatan su cintura, niveles de TG y C-HDL; además de que 8 de los 12 pacientes eran hipertensos bajo tratamiento farmacológico; todos tenían un IMC superior a 25 y siete por encima de 30, lo que corresponde a valores de sobrepeso y obesidad de acuerdo a la OMS. Ocho pacientes recibían alguna estatina, 5 tomaban metformina para manejo de resistencia a la insulina, los antihipertensivos que tomaban algunos de los pacientes pertenecían al grupo de los betabloqueadores, calcio antagonistas,

tiazidas, antagonistas de angiotensina II (ARAII), e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), 5 tomaban aspirina a dosis antiplaquetaria (100 mg) y 4 alguna benzodiacepina. Todos estos tratamientos se mantuvieron sin cambios a lo largo del estudio. Todos los pacientes tuvieron un cumplimiento farmacológico del 100% determinado por un cálculo matemático que tomaba en cuenta el número de cápsulas ingeridas entre el número de días transcurridos desde su última visita médica, no hubo abandonos del tratamiento ni eventos adversos serios. Después del lavado farmacológico se realizó el segundo control (control 2) y no hubo diferencias respecto al primero salvo que hubo un incremento de la PAS que fue estadísticamente significativo pero clínicamente sin importancia ya que el promedio de las cifras de PA se mantuvo dentro de la normalidad. Después de este periodo de lavado 3 pacientes normalizaron sus cifras de TG, 5 incrementaron las cifras de C-HDL y hubo 4 pacientes que elevaron su nivel de C-LDL por arriba de 100 mg/dl.

Variable	Control	Placebo	Control	Fenofibrato
Peso (kg)	76.8±11.9	76.5±12.1	77.08±11.6	76.4±12.5
Talla (m)	1.60±0.11	1.60±0.11	1.60±0.11	1.60±0.11
IMC	29.6±2.4	29.6±2.6	29.7±2.4	29.3±2.4
Cintura (cm)	98.08±7.4	97.1±6.9	98.08±6.4	97.3±7.4
PAS (mmHg)	125.2±9.3	134.9±15.3*	127.4±14.3	126.9±12.4
PAD (mmHg)	76.2±7.4	79.1±9.1*	71.9±6.6⁺	75.3±8.7

Cuadro 2. Efecto de los tratamientos sobre la antropometría y la presión arterial.

* = $p < 0.05$ vs su control, ⁺ = $p < 0.05$ vs el otro control.

En el Cuadro 2 se muestra que ninguno de los tratamientos modificó el peso, el IMC ni la cintura de los pacientes. Hubo un incremento significativo tanto de la PAS como de la PAD durante el tratamiento con placebo, sin embargo este aumento no fue de importancia clínica ya que el promedio de la PA se mantuvo dentro de los límites normales.

En el cuadro 3 se muestra el efecto de los tratamientos sobre el perfil de lípidos y las condiciones vasculares de los pacientes. En él es notable el descenso que el fenofibrato produce en el nivel de TG, ya que se alcanza un nivel promedio inferior a 150 mg/dl, la meta recomendada, y solamente dos pacientes se mantuvieron por encima de este valor; contrario a lo que ocurrió con el placebo, tratamiento con el cual solo cuatro pacientes alcanzaron la meta en TG. También es claro el incremento que el fibrato causó en el C-

HDL, en este parámetro nueve pacientes alcanzaron la meta de tener niveles superiores a 40 mg/dl, mientras que con placebo solo cuatro alcanzaron este objetivo. También el fenofibrato provocó un descenso significativo en el promedio de CT, de modo que todos los pacientes llegaron a un nivel inferior a los 200 mg/dl, mientras que con placebo hubo uno que se mantuvo por encima de dicho nivel. Ninguno de los tratamientos provocó cambios sobre el promedio de C-LDL; sin embargo, con fenofibrato solo un sujeto presentó niveles superiores a los recomendados de 100 mg/dl, lo que contrasta con cuatro pacientes que durante el tratamiento con placebo superaron dichos valores. En cuanto a la I-MC carotídea ninguno de los tratamientos provocó cambios estructurales, cabe señalar que los valores de este parámetro de entrada se encontraban dentro de lo normal. En cuanto a la VDF, como indicador de la función endotelial, hubo una tendencia a la mejoría, más notable con el fenofibrato, pero que en su promedio no alcanzó significancia estadística.

Variable	Control	Placebo	Control	Fenofibrato
CT (mg/dl)	152.2±29.6	161.6±27.7	160.9±28.7	135.4±26.3*
TG (mg/dl)	193.7±61.1	193±67.7	247.4±56.7 ⁺	114.1±30.5*
C-HDL (mg/dl)	36.5±11.8	36.6±9.3	35.5±6.7	42.4±10.8*
C-LDL (mg/dl)	80.1±20.8	86.4±20.8	75.8±25.1	70.1±23
I-MC (mm)	0.62±0.16	0.6±0.11	0.61±0.15	0.64±0.16
VDF (%)	13.4±11.05	15.2±12.6	9.7±8.1	14.2±7.09

Cuadro 3. Efectos de los tratamientos sobre el perfil de lípidos séricos.

* = $p < 0.05$ vs su control, ⁺ = $p < 0.05$ vs el otro control.

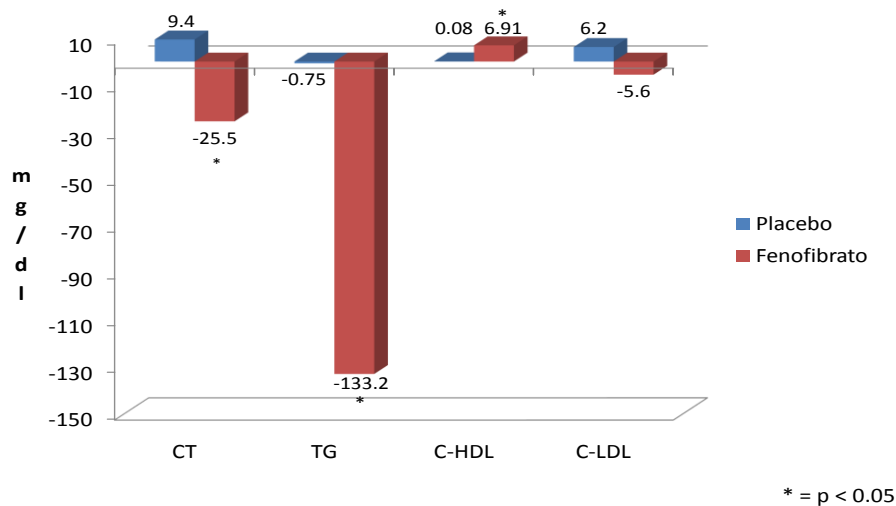


Figura 3. Cambios en el perfil de lípidos con los tratamientos estudiados.

* = $p < 0.05$ vs placebo.

En la figura 3 se muestra las diferencias que los tratamientos produjeron sobre el perfil de lípidos, en ella se observa como el fenofibrato provocó descensos significativos en TG y CT, con un incremento también estadísticamente significativo en el C-HDL.

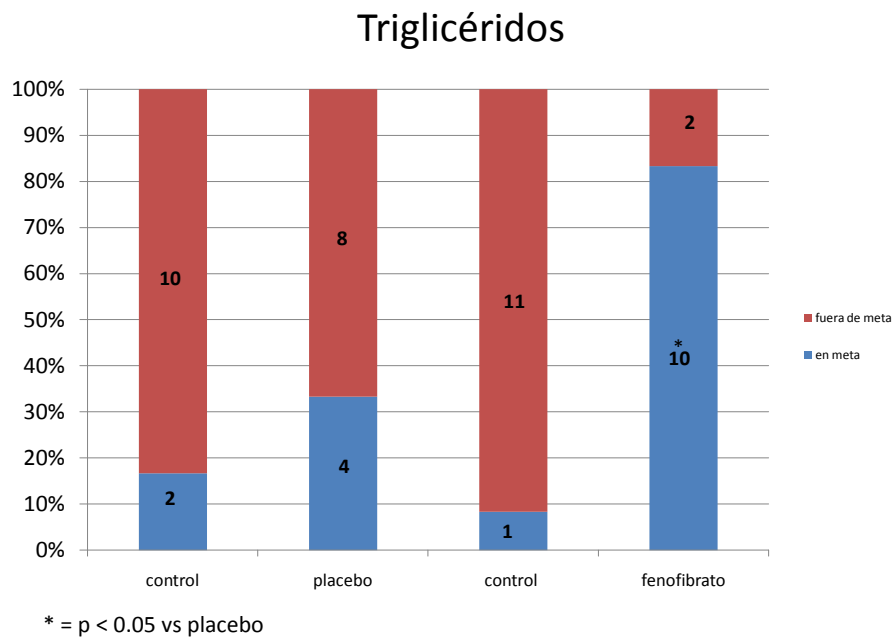


Figura 4. Porcentaje de pacientes que alcanzaron la meta de TG con los tratamientos.

En la figura 4 se muestra como con el tratamiento con fenofibrato más del 80% de los pacientes alcanzan la meta en el nivel de TG, lo que solo se logra en un 30% con el placebo. Esta diferencia fue estadísticamente significativa mediante la aplicación de la prueba de Xi cuadrada. Los cambios de cada paciente en los niveles de TG se muestran en la figura 5.

Es evidente que todos los pacientes redujeron los TG con el fenofibrato, mientras que con placebo aunque hay pacientes que mejoran, la intensidad de la reducción es menor y solo cuatro de ellos llegan a la meta, aunque dos ya estaban por debajo de 150 mg al comenzar el tratamiento. Más aún los pacientes que alcanzaron la meta durante el placebo tuvieron reducciones de TG mayores cuando recibieron el fenofibrato.

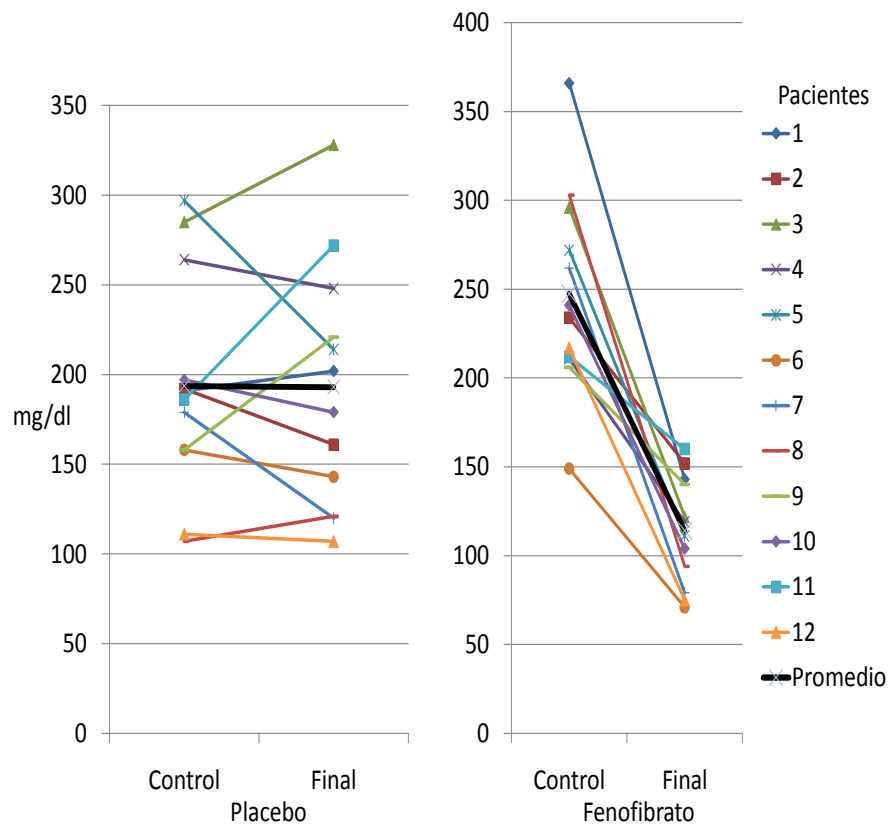


Figura 5. Cambios individuales en los niveles de TG

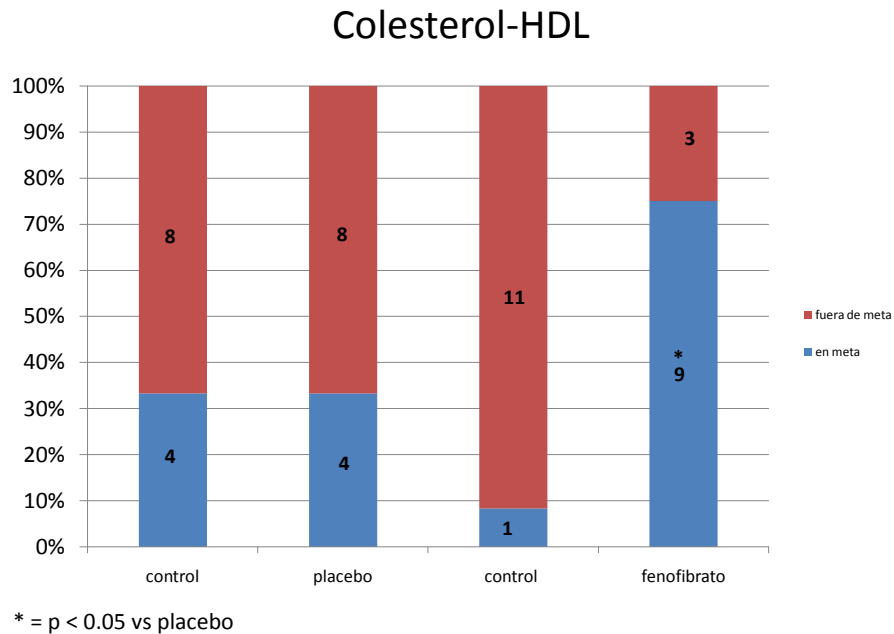


Figura 6. Porcentaje de pacientes que alcanzaron la meta de C-HDL.

La figura 6 muestra como el tratamiento con fenofibrato logra que un 75% de los pacientes alcancen la meta de C-HDL, mientras que esto solo se consiguió en poco más del 30% durante el tratamiento con placebo, también estos cambios son estadísticamente significativos con la χ^2 . Las modificaciones individuales observadas en los niveles de C-HDL se muestran en la figura 7.

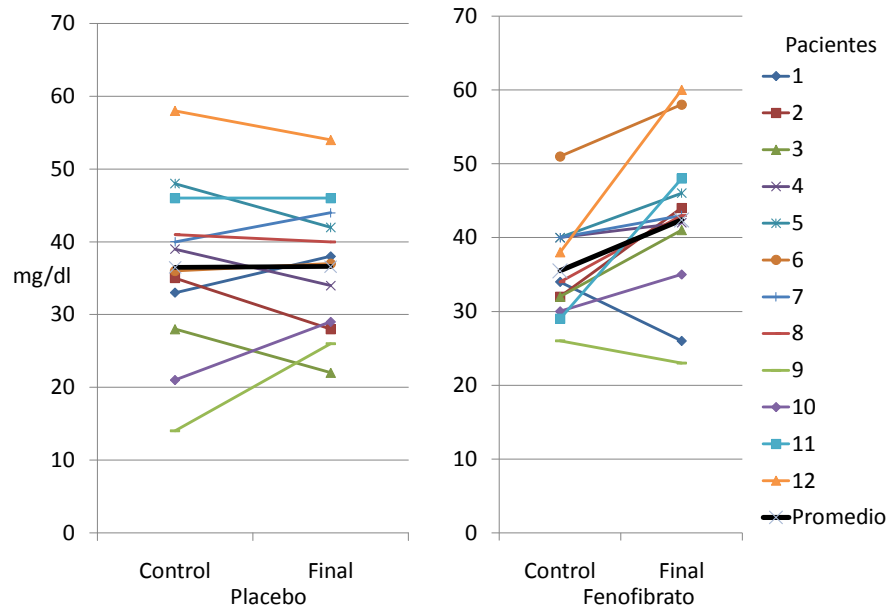


Figura 7. Cambios individuales en C-HDL.

Sobre el C-HDL el tratamiento con fenofibrato permitió que solamente 3 pacientes se mantuvieran con niveles de C-HDL por debajo de la meta, mientras que con placebo aunque hay 4 pacientes que mejoran sus niveles, solo uno de ellos alcanza la meta recomendada. Los pacientes 1, 9 y 10 persistieron por debajo de 40 mg/dl de C-HDL con ambos tratamientos.

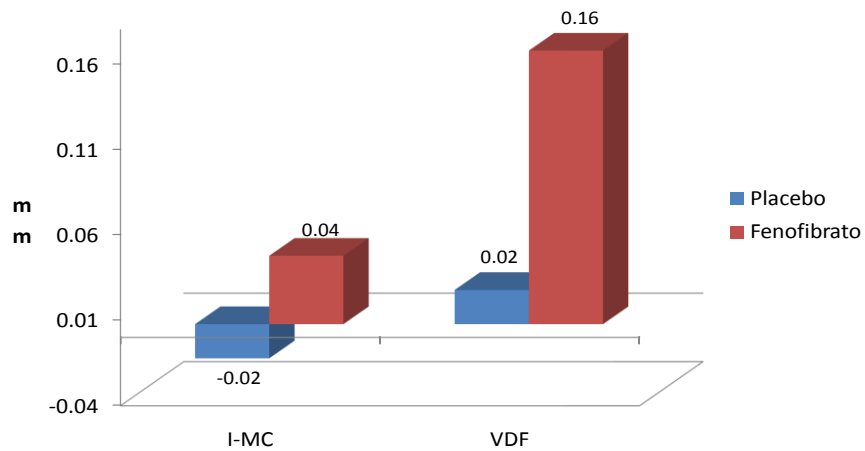


Figura 8. Cambio inducido en los parámetros vasculares con los tratamientos establecidos.

En la figura 8 se muestra el cambio que provocaron los tratamientos sobre los parámetros vasculares evaluados, en ella se observa como sobre el espesor de la I-MC no hubo prácticamente modificaciones con ninguno de los tratamientos, mientras que en la función endotelial con el tratamiento con placebo se mejoró la VDF un 12.6% en contraste con un 46.05% de mejoría con el fenofibrato en la dilatación dependiente del endotelio, esta diferencia es importante aunque no alcanzó significancia estadística al analizar los promedios de cambio en porcentaje de dilatación arterial. Los cambios individuales encontrados en la VDF se muestran en la figura 9.

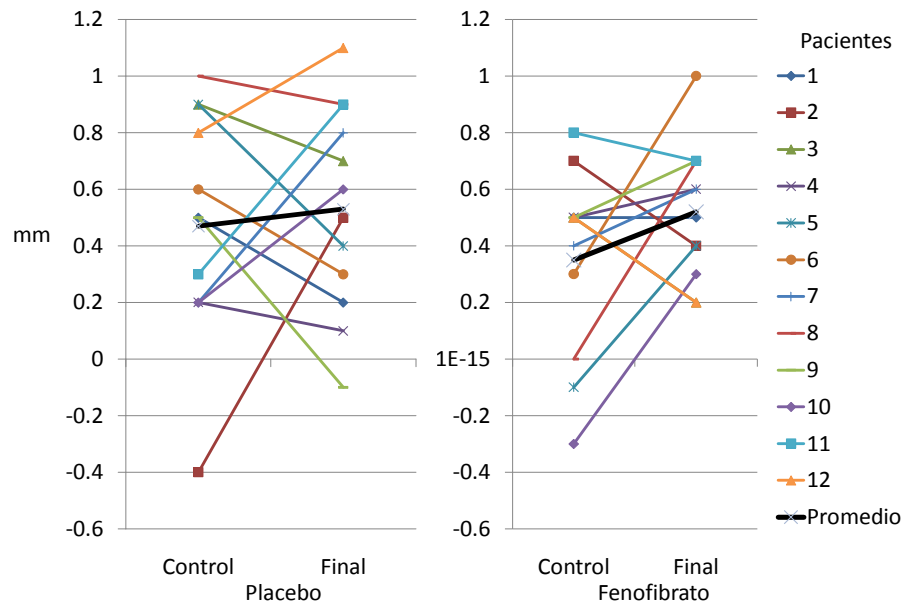


Figura 9. Modificaciones individuales en la VDF.

Este hecho se ilustra mejor en la figura 10 donde se muestra como el fenofibrato mejora la función endotelial en dos tercios de los pacientes, comparado con un tercio que se normalizan con placebo, es decir solo con los cambios en el estilo de vida y aunque al aplicar la prueba de χ^2 cuadrada el valor de p es de 0.06 y no alcanza la significancia estadística predeterminada de menos de 0.05 la diferencia en proporciones de mejoría en la función endotelial a favor del fenofibrato es evidente.

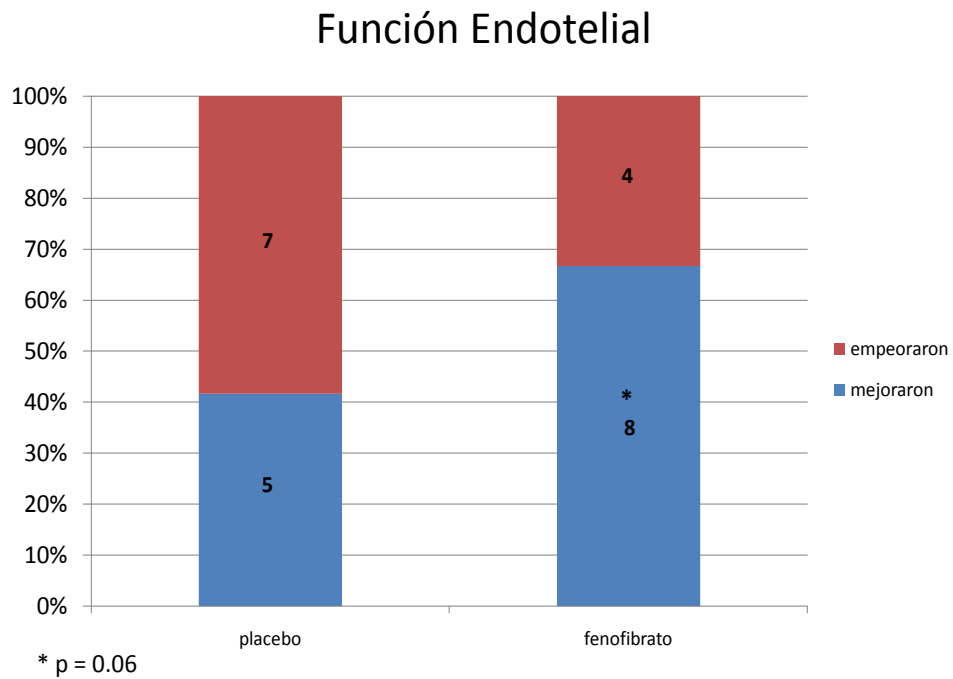


Figura 10. Porcentaje de pacientes que mejoraron o empeoraron su función endotelial.

Al analizar el efecto de los tratamientos sobre la normalización de la hipertrigliceridemia, la hipoalfalipoproteinemia y la disfunción endotelial (Cuadro 4), se encontró que el fenofibrato incrementó en más de tres veces la posibilidad alcanzar las metas respecto al placebo en los parámetros lipídicos.

Variable	RM	IC95
C-HDL	3.69	0.77 - 4.69
TG	3.56	0.64 - 4.56
VDF	3.61	0.69 - 4.61

Cuadro 4. Probabilidad de normalización de C-HDL, TG y función endotelial con el tratamiento con fenofibrato.

En la figura 11, se muestra gráficamente la probabilidad de que el tratamiento con fenofibrato normalice tanto los niveles de TG por debajo de 150 mg/dl, los de C-HDL por arriba de 40 mg/dl y la función endotelial evaluada mediante VDF y considerando normalidad a una dilatación superior al 10% respecto del diámetro basal de la arteria humeral. Se muestra también como el IC95 de las tres mediciones se encuentra siempre a la derecha de la unidad lo que nos indica la probabilidad de que en por lo menos 95 de cada 100 estudios semejantes al aquí reportado mostraran una probabilidad de mejoría con el fenofibrato respecto al placebo.

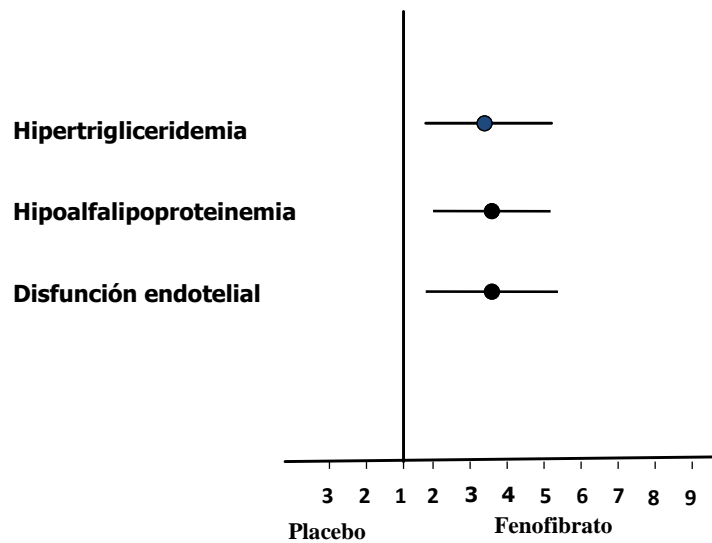


Figura 11. Probabilidad de normalización de las anomalías lipídicas y vasculares de la población estudiada. Se expresa como RM e IC95

En el Cuadro 5 se muestra que los valores de r obtenidos al aplicar el Coeficiente de Correlación de Pearson y el cálculo de la t correspondiente, hubo una correlación positiva y significativa entre los valores de C-HDL y la función endotelial y una inversa, pero también significativa entre los valores de TG y la mencionada función endotelial durante el tratamiento con placebo. Mientras que con el tratamiento con fenofibrato la relación directa, negativa y significativa se observó entre los valores de TG y la función endotelial.

Variable	Placebo		Fenofibrato	
	C-HDL	TG	C-HDL	TG
r	0.34	-0.36	-0.002	-0.42
t	3.16*	8.4*	-1.16	-3.16*

* = p < 0.01

Cuadro 5. Coeficiente de correlación entre los valores de C-HDL y TG con la VDF.

Estas asociaciones se aprecian mejor en la figuras 12 y 13, donde es claro que tras el tratamiento con placebo, los valores de C-HDL mayores, se asocian con una mejor VDF como indicador de la función endotelial y de manera inversa a mayores valores de TG menor respuesta vasodilatadora endotelial. Sin embargo, hay que destacar que con este tratamiento la mayor parte de los pacientes se encontraban con valores de C-HDL inferiores a 40 mg/dl, es decir en niveles de hipoalfalipoproteinemia, y con niveles de TG en valores \geq a 150 mg/dl a pesar de lo cual persiste la relación directa con la dilatación de la arteria humeral, lo que habla de asociación entre hipoalfalipoproteinemia, hipertrigliceridemia y disfunción endotelial.

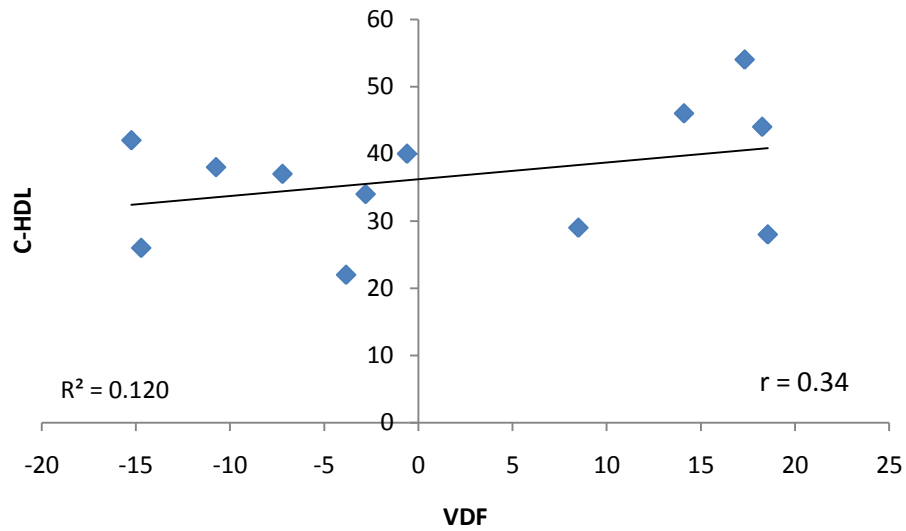


Figura 12. Dispersión de valores y línea de regresión de C-HDL y VDF tras el tratamiento con placebo.

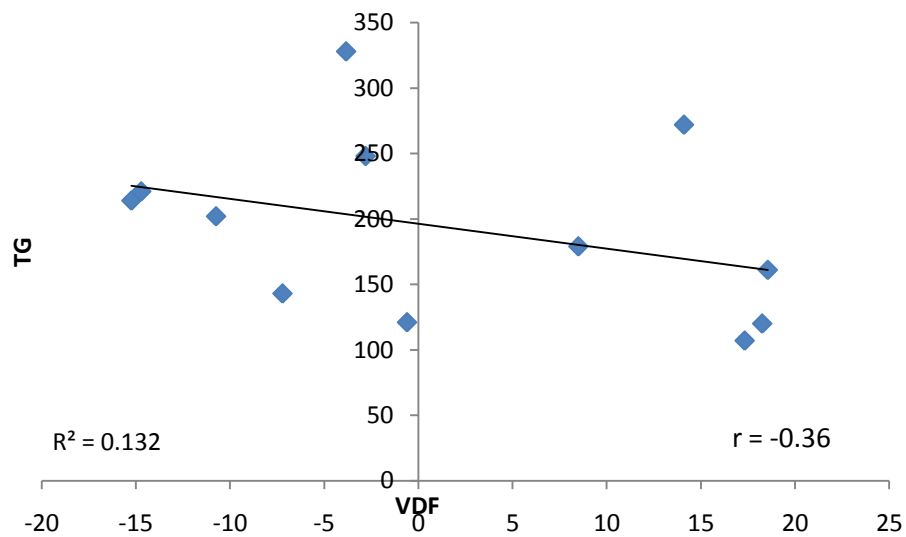


Figura 13. Dispersión de valores y línea de regresión de TG y VDF tras el tratamiento con placebo.

En la figura 14 se ilustra como después del tratamiento con fenofibrato existe una relación inversa entre los valores de TG y la VDF; es decir, a menores niveles de TG séricos se observó una mejor respuesta vasomotora endotelial, además de que a diferencia de lo que ocurrió con el placebo, la mayor parte de los pacientes tenían niveles de TG inferiores a 150 mg/dl y esto mostró una relación inversa con el porcentaje de cambio en la VDF. Esta asociación sugiere que por lo menos en 42% la mejoría de la función endotelial de nuestros pacientes depende de la reducción de TG.

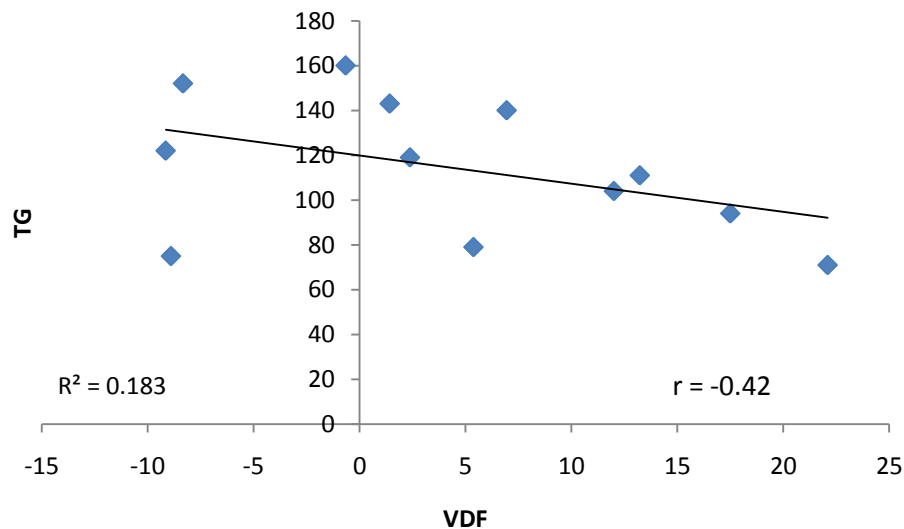


Figura 14. Dispersión de valores y línea de regresión de TG y VDF tras el tratamiento con fenofibrato

La Figura 15 se ilustra como aunque la mayoría de los pacientes alcanzaron la meta en niveles de C-HDL este cambio no se asoció de manera significativa con la VDF,

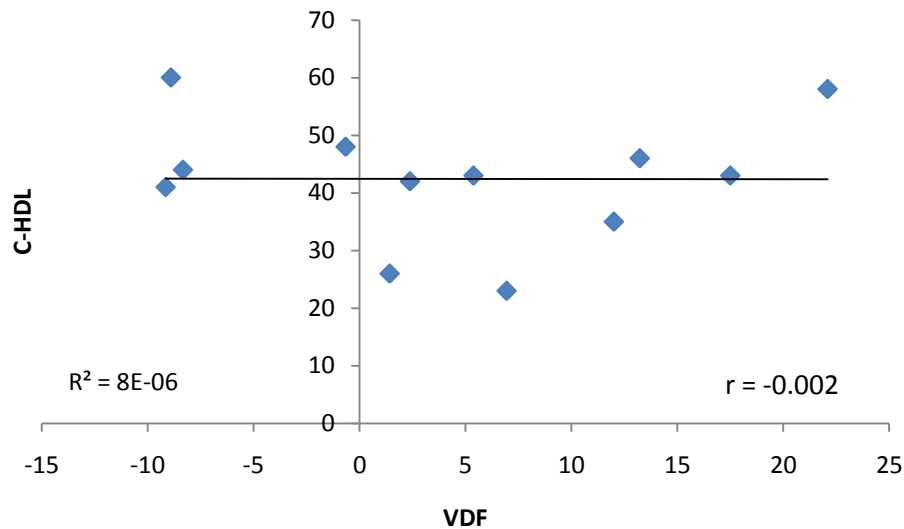


Figura 15. Dispersión de valores y línea de regresión de C-HDL y VDF tras el tratamiento con fenofibrato

Se realizó otro análisis de los resultados obtenidos dividiendo la muestra en dos grupos: los que recibían alguna estatina, y los que tenían los criterios de selección en cuanto a lípidos séricos sin recibirla. De los 12 pacientes, 4 no recibían ningún tratamiento hipolipemiante previo al estudio, de ellos 2 eran hombres y 2 mujeres, con una edad promedio de 51 ± 16.7 años; los restantes 8

eran 4 mujeres y 4 hombres con una edad promedio de 55 ± 10.05 años, sin diferencia significativa con el grupo sin estatina. En el cuadro 6 se muestran los datos de control de estos dos grupos de pacientes. En él se observa que salvo en la VDF del control previo al tratamiento con fenofibrato en el grupo sin estatina respecto al control previo al placebo del mismo grupo, y de la PAD del control previo al fenofibrato del grupo con estatina respecto al control previo al placebo del mismo grupo, no hubo mayores diferencias entre ambas clases de sujetos.

Variable	Sin Estatina (n = 4)		Con Estatina (n =8)	
	Control Placebo	Control Fenofibrato	Control Placebo	Control Fenofibrato
Peso (kg)	74.77±6.4	73.8±6.8	77.9±14.2	78.7±13.5
IMC (peso/talla ²)	28.06±2.06	27.3±1.65	30.5±2.3	30.9±1.9
Cintura (cm)	94.5±2.04	93.8±1.54	99.8±8.5	100.1±6.9
PAS (mm Hg)	117.1±7.4	126.3±10.09	129.2±7.6 ⁺	128.09±16.6
PAD (mm Hg)	74.3±6.9	70.9±9.5	77.2±7.9	72.5±5.3 ^{**}
CT (mg/dl)	159.8±14.3	178.3±26.3	148.5±35.3	152.2±27.2
TG (mg/dl)	186.7±75.1	247.2±71.1	197.2±58.4	247.5±53.8
C-HDL (mg/dl)	31.5±8.8	36.7±9.6	39.1±12.9	34.8±5.4
C-LDL (mg/dl)	90.9±14.6	92.05±22.8	74.8±22.1	67.6±23.2
I-M C (mm)	0.6±0.18	0.57±0.15	0.63±0.16	0.63±0.15
VDF (%)	17.9±10.4	4.03±8.9 [*]	11.2±11.3	12.6±6.5

Cuadro 6. Características basales de los pacientes clasificados por el tratamiento hipolipemiante recibido previo al estudio. * = $p < 0.05$ vs control placebo sin estatina.

** = $p < 0.05$ vs control placebo con estatina. ⁺ = $p < 0.05$ vs su homólogo sin estatina.

En el cuadro 7 se muestra el efecto de los tratamientos sobre las mediciones antropométricas, la PA, el perfil de lípidos y los parámetros vasculares de los pacientes clasificados de acuerdo a su tratamiento hipolipemiente, en él se observa que el tratamiento con fenofibrato reduce significativamente los niveles de TG en ambos grupos, pero solo incrementa de manera significativa los valores de C-HDL en el grupo sin estatina. Mientras que en el grupo con estatina la reducción del C-LDL es significativa en contraste con lo que ocurre en el grupo sin estatina en donde no hubo modificaciones. Otra diferencia fue que el IMC de los pacientes sin estatina fue estadísticamente menor que el de los pacientes con estatina después de recibir tanto placebo como fenofibrato.

	Sin Estatina		Con Estatina	
Variable	Placebo	Fenofibrato	Placebo	Fenofibrato
Peso (kg)	73.05±5.6	74±7.3	78.3±14.3	77.6±14.8
IMC (peso/talla ²)	27.4±2.2	27.1±1.08	30.08±2.2 ⁺	30.4±2.17 ⁺
Cintura (cm)	91.6±4.3	92.8±3.1	99.8±6.5 ⁺	99.5±8.1
PAS (mm Hg)	130.1±21.2	126.6±10.6	137.3±12.5	127.1±14
PAD (mm Hg)	77.7±12.3	74.05±3.5	79.8±8	75.9±10.7
CT (mg/dl)	165.2±25.9	146.5±23.5	159.8±30.1	129.8±27.2
TG (mg/dl)	192.7±93.2	97.7±21.2*	193.1±58.9	122.3±32.2**
C-HDL (mg/dl)	32±8.12	44.2±9.7*	39±9.4	41.5±11.9
C-LDL (mg/dl)	94.7±17.6	82.7±24.5	82.3±22.2	63.9±20.9**
I-M C (mm)	0.55±0.12	0.65±0.12	0.62±0.1	0.63±0.19
VDF (%)	17.1±7.9	14.6±11.2	14.3±14.9	14.05±4.9

Cuadro 7. Efecto de los tratamientos en ambos grupos de tratamiento hipolipemiante. * = p<0.05 vs placebo sin estatina. ** = p<0.05 vs placebo con estatina. ⁺ = p<0.05 vs su homólogo sin estatina.

En la figura 16 se muestra el efecto de los tratamientos expresados como diferencias respecto al control en cada grupo de acuerdo a su tratamiento hipolipemiante. En ella se aprecia como aunque en los dos grupos donde hay fenofibrato se produjeron reducciones significativas en el CT y TG, es en el grupo de fenofibrato sin estatina donde el perfil de efectos es el que parece más favorable, con reducciones de CT, TG y C-LDL e incremento en el C-HDL.

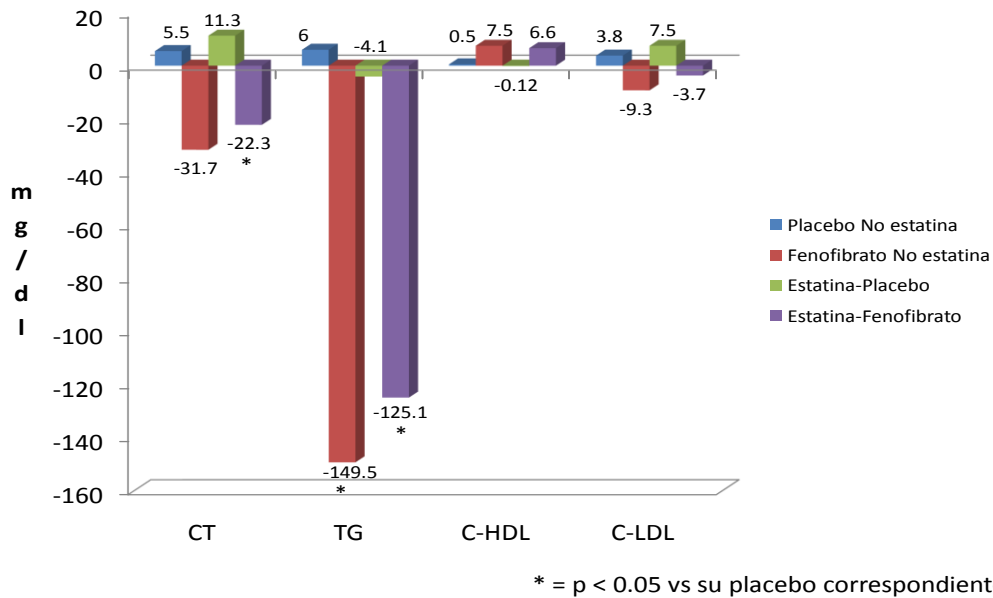
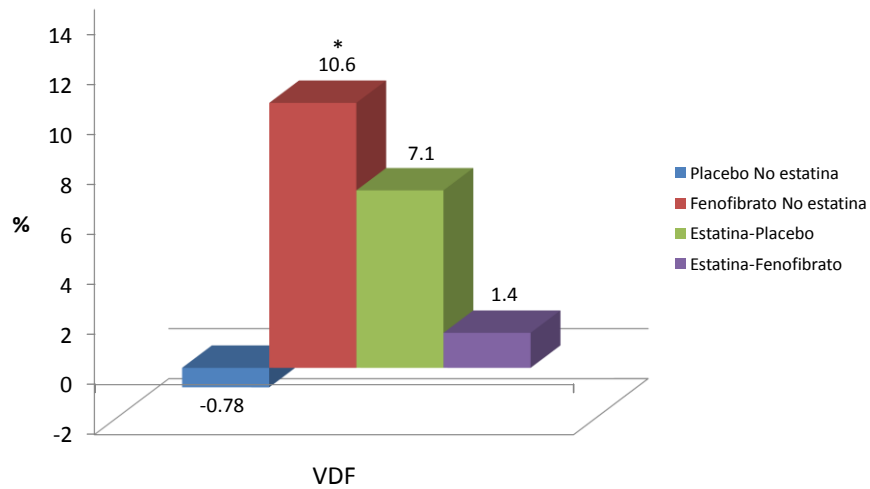


Figura 16. Cambios en el perfil de lípidos respecto al control en los pacientes clasificados de acuerdo al grupo de tratamiento hipolipemiante recibido.

En la figura 17 se ilustra el efecto que tuvieron los diferentes tratamientos sobre la VDF expresada en diferencias en mm de diámetro de la arteria humeral respecto al valor pre-estimulación endotelial. En ella se observa como sólo en el grupo donde no hay ningún tratamiento hipolipemiante no hay una respuesta de vasodilatación, mientras que la mejor respuesta endotelial se encontró en el grupo de fenofibrato sin estatina incluso significativamente diferente a la del grupo de estatina y fenofibrato



* = p < 0.05 vs Estatina-Fenofibrato

Figura 17. Efecto de los tratamientos sobre la función endotelial

Variable	MUJERES		HOMBRES	
	Control Placebo	Control Fenofibrato	Control Placebo	Control Fenofibrato
Peso (kg)	71.4±10.2	71.5±9.6	82.2±11.8	82.6±11.5
IMC (peso/talla ²)	29.9±1.49	29.9±1.83	29.5±3.34	29.6±3.2
Cintura (cm)	95.5±6.7	95.6±6.1	100.6±7.7	100.5±6.2
PAS (mm Hg)	125.4±12.3	131±18.6	125±6.3	124±8.5
PAD (mm Hg)	77±8.4	71.1±6.8	75.4±7.05	72.7±6.8
CT (mg/dl)	145.7±13.7	168.8±22.6	158.8±40.6	153±33.8
TG (mg/dl)	198±65.5	250.2±75.5	189.5±62.3	244.7±36.9
C-HDL (mg/dl)	39±10.2	39.1±6.6	34.1±13.8	31.8±4.8
C-LDL (mg/dl)	73.5±16.5	79.6±24.3	86.7±23.9	71.9±27.5
I-M C (mm)	0.65±0.17	0.58±0.14	0.6±0.16	0.65±0.16
VDF (%)	15.6±9.3	12.9±3.03	11.2±12.9	6.5±10.6

Cuadro 8. Características basales de los pacientes clasificados por sexo.

Al clasificar los pacientes de acuerdo a su sexo encontramos que hubo seis hombres con un promedio de edad de 54.5 ± 11.1 años y seis mujeres con una edad de 52.8 ± 13.9 años, en ambos grupos hubo cuatro pacientes recibiendo estatina y dos sin tratamiento hipolipemiente alguno, en el cuadro 8 se muestran sus condiciones basales antropométricas, de presión arterial, lipídicas y vasculares y se observa que no había ninguna diferencia entre ellos.

Variable	MUJERES		HOMBRES	
	Placebo	Fenofibrato	Placebo	Fenofibrato
Peso (kg)	70.6±10.07	70.3±11.1	82.5±11.6	82.5±11.4
IMC (peso/talla ²)	29.7±1.9	29.4±1.5	29.5±3.4	29.3±3.2
Cintura (cm)	93.8±5.9	93.5±5.9	100.4±6.6	101.1±7.2
PAS (mm Hg)	141.7±16.2	129.1±15.1	128.1±12.01	124.8±10.1
PAD (mm Hg)	82.02±8.5	76.5±11.7	76.3±9.5	74.1±5.4
CT (mg/dl)	158.3±25.1	129.5±15.1*	165±32.1	141.3±35.4
TG (mg/dl)	191.3±85.4	101.5±30.2*	194.7±52.6	126.8±27.4*
C-HDL (mg/dl)	38.1±10.6	45±12.5*	35.1±8.4	39.8±9.3*
C-LDL (mg/dl)	82±19.8	64.2±14.7	90.9±22.7	76.1±29.3
I-M C (mm)	0.61±0.11	0.55±0.17	0.58±0.1	0.73±0.10
VDF (%)	17.5±15.6	15.1±8.7	13±9.7	13.3±5.6

Cuadro 9. Efectos de los tratamientos en ambos sexos.*=
p<0.05 vs Placebo

En el cuadro 9 se muestra el efecto de los tratamientos sobre las variables estudiadas en los pacientes clasificados de acuerdo a su sexo, en el se observa como el fenofibrato en el grupo de las mujeres provocó una reducción significativa en el promedio de CT y TG, mientras que causó un incremento significativo en el C-HDL. En el grupo de hombres el fenofibrato provocó un decremento significativo en los valores de triglicéridos y un

incremento en los C-HDL. Con el placebo no hubo ningún cambio significativo ni en hombres ni en mujeres.

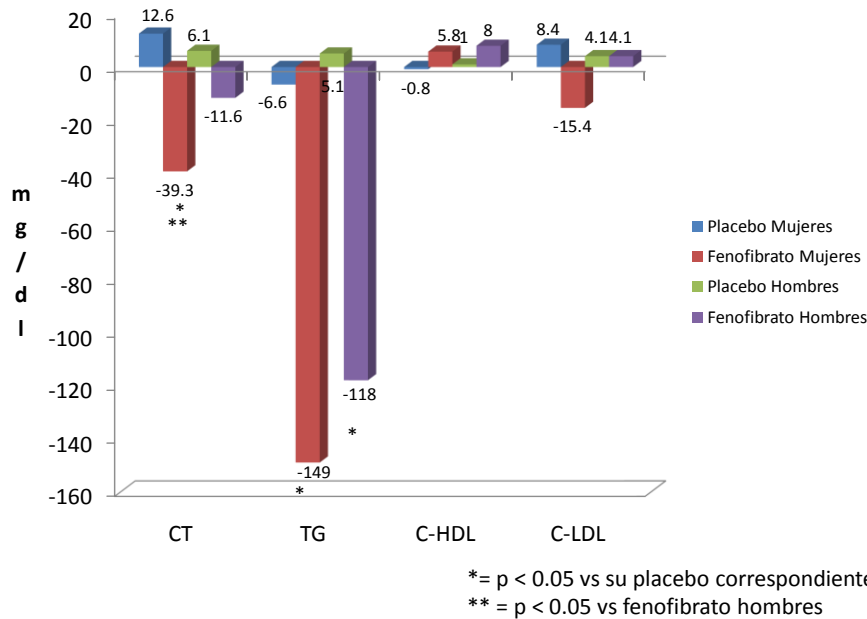


Figura 18. Efecto de los tratamientos expresado como deltas respecto al control en los pacientes clasificados por su sexo.

En la figura 18 se ilustra el efecto de los tratamientos sobre el perfil de lípidos expresado como deltas o diferencias en cuanto al control, en ella se observa que en el CT el tratamiento con placebo mostró una tendencia al incremento, mientras que el fenofibrato causó lo contrario, es decir una reducción que fue significativa solo en el grupo de mujeres. Sobre los niveles de TG el placebo no causó ninguna modificación mientras que el fibrato provocó reducciones estadísticamente significativas en ambos sexos. Sobre los niveles de C-HDL el placebo no indujo cambio alguno mientras que el fenofibrato mostro una

tendencia al incremento que no alcanzo significancia estadística en los 2 sexos. Sobre los niveles de C-LDL solamente el grupo de fenofibrato en las mujeres mostró una tendencia a la reducción que no fue estadísticamente significativa, mientras que el placebo en ambos sexos y el fenofibrato en hombres no modificaron sus valores.

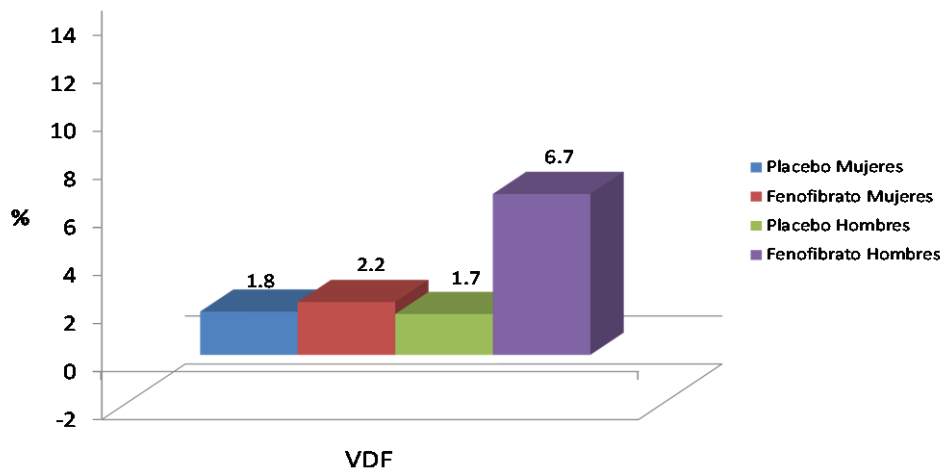


Figura 19. Efectos de los tratamientos expresados como deltas en porcentaje sobre la vasodilatación dependiente de flujo en los pacientes clasificados por su sexo

En la figura 19 se muestra el efecto de los tratamientos expresado como deltas en porcentaje sobre la función endotelial en ambos sexos, en ella se aprecia como los tratamientos con fenofibrato mostraron una tendencia a provocar mayor vasodilatación que los tratamientos con placebo, especialmente en los hombres, sin embargo estos cambios no fueron estadísticamente significativos.

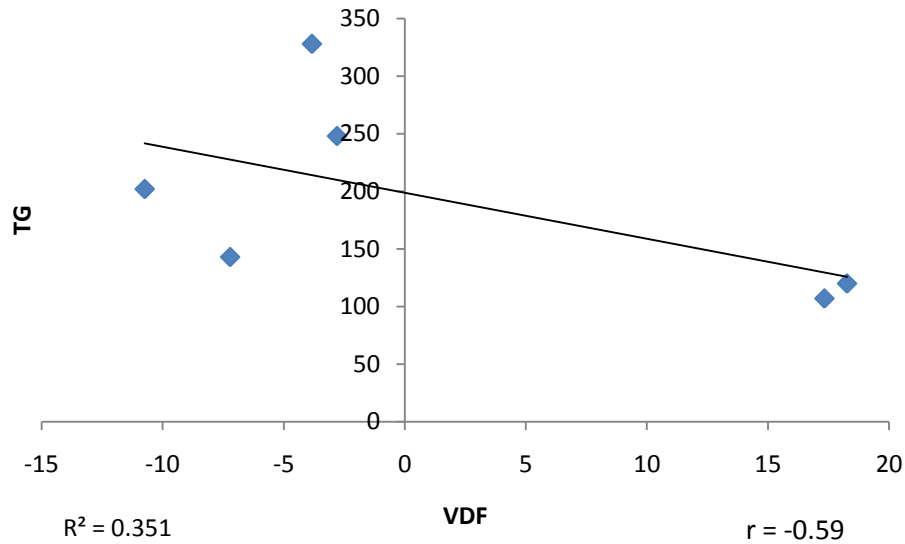


Figura 20. Dispersión de valores y línea de correlación entre TG y VDF en mujeres tras el tratamiento con placebo.

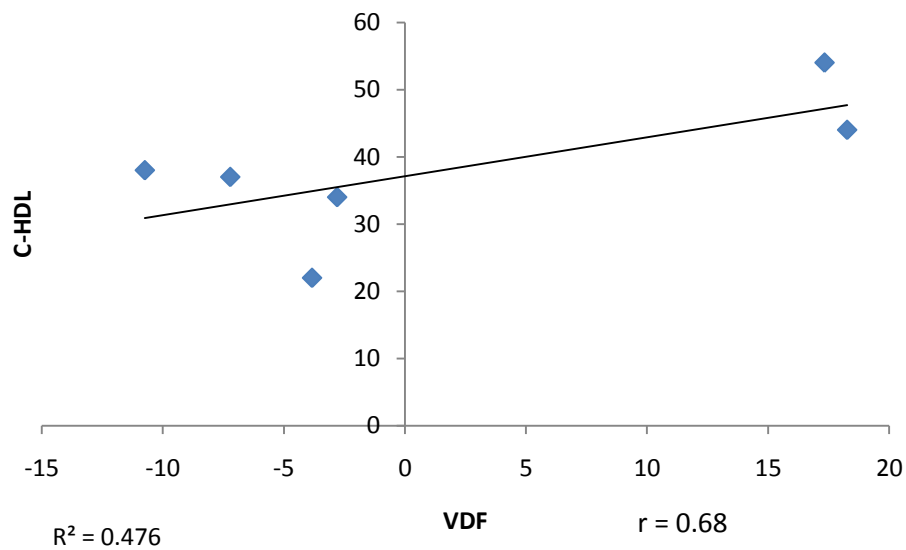


Figura 21. Dispersión de valores y línea de correlación entre C-HDL y VDF en mujeres tras el tratamiento con placebo.

Hubo una correlación inversa entre la función endotelial y los niveles de TG y directa entre ella y los valores de C-HDL en el grupo de mujeres tras el

tratamiento con placebo (figuras 20 y 21). Estas correlaciones aunque mantuvieron su tendencia, perdieron fuerza después de recibir el tratamiento con fenofibrato (figuras 22 y 23).

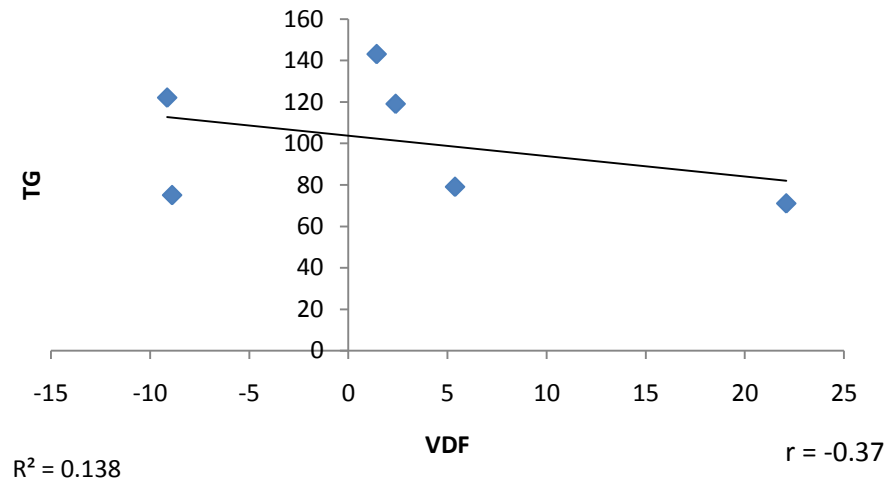


Figura 22. Dispersión de valores y línea de correlación entre TG y VDF en mujeres tras el tratamiento con fenofibrato.

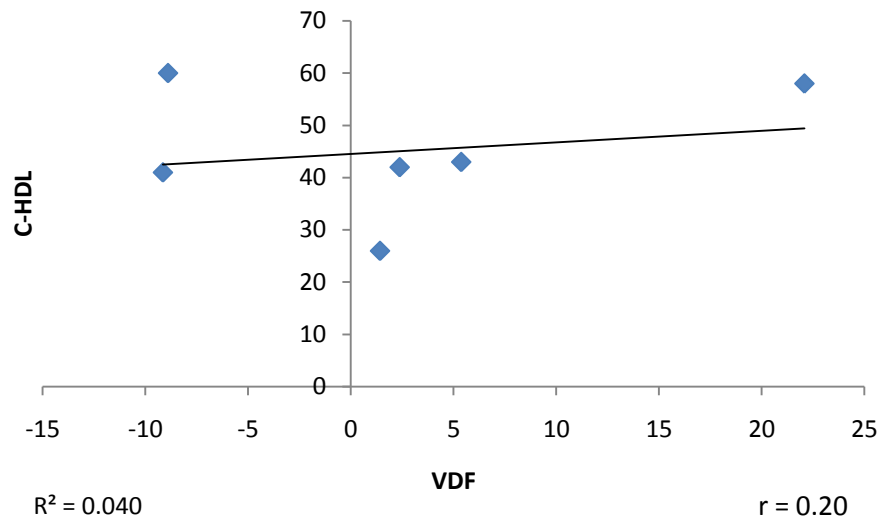


Figura 23. Dispersión de valores y línea de correlación entre C-HDL y VDF en mujeres tras el tratamiento con fenofibrato.

En contraste, en el grupo de hombres, tras recibir el tratamiento con placebo no hubo correlación entre la función vasomotora endotelial y los niveles de TG ni C-HDL (figuras 24 y 25).

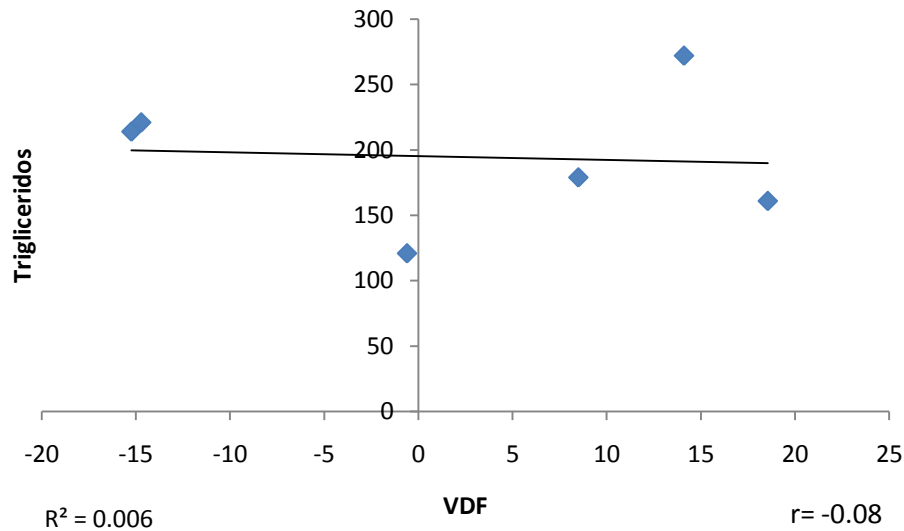


Figura 24. Dispersión de valores y línea de correlación entre TG y VDF en hombres tras el tratamiento con placebo.

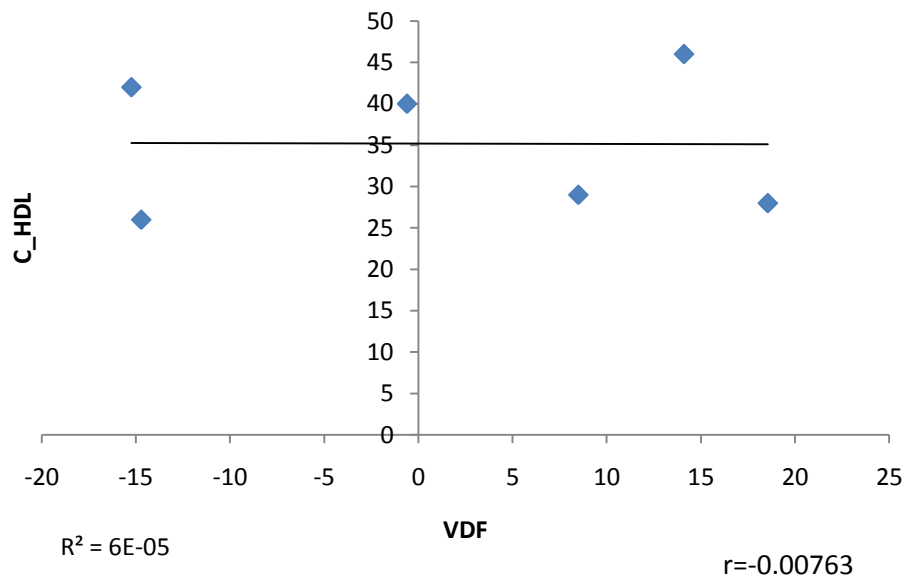


Figura 25. Dispersión de valores y línea de correlación entre C-HDL y VDF en hombres tras el tratamiento con placebo.

Tras el tratamiento con fenofibrato en el grupo de hombres la correlación entre el nivel de TG y la función endotelial se hace inversamente significativa (figura 26), mientras que no sucede así con el C-HDL que no mostró asociación significativa con la VDF como medida de la función vasomotora endotelial (figura 27).

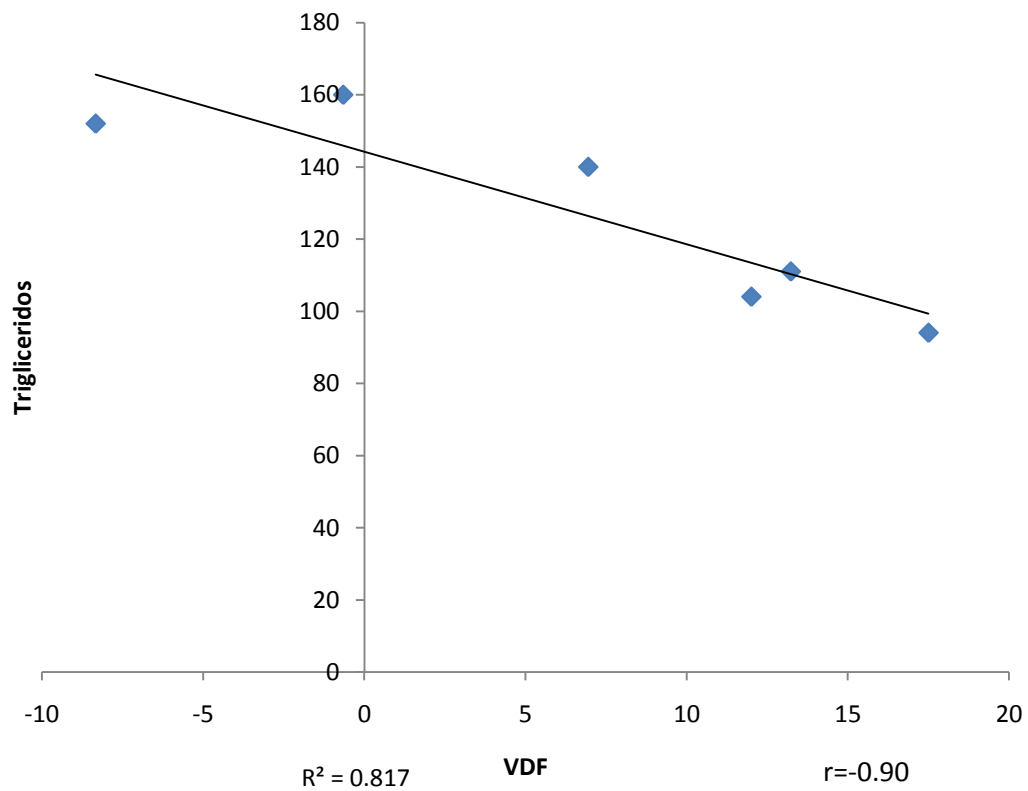


Figura 26. Dispersión de valores y coeficiente de correlación entre TG y VDF en hombres tras el tratamiento con fenofibrato.

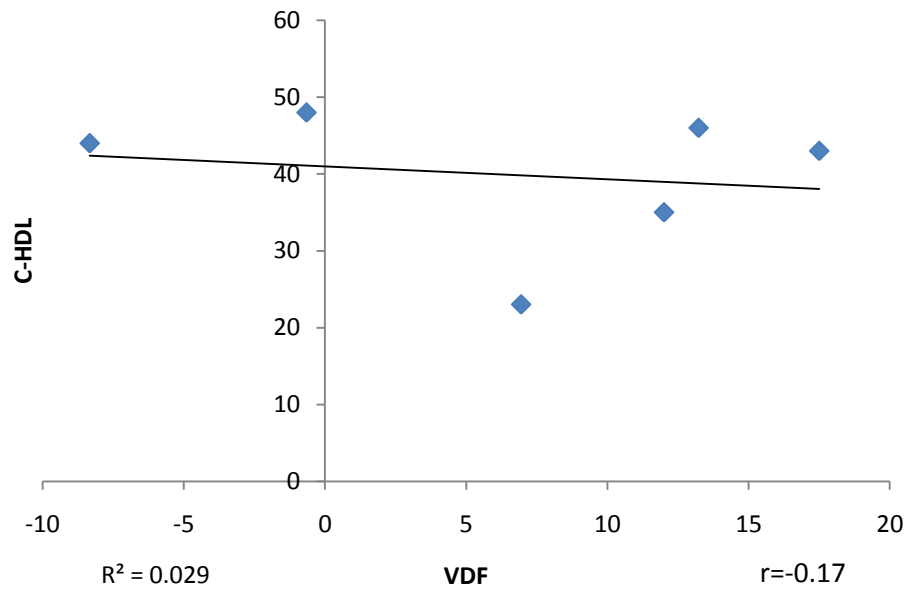


Figura 27. Dispersión de valores y línea de correlación entre C-HDL y VDF en hombres tras el tratamiento con fenofibrato.

8. DISCUSIÓN

El efecto del fenofibrato sobre el perfil de lípidos que se reporta en este estudio es el primero en pacientes con la dislipidemia del síndrome metabólico y C-LDL en meta. Se obtuvo un descenso en el nivel de TG del 53.8%, muy semejante al reportado por Lena Vega y Cols. del 52.6% en pacientes con hiperlipidemia mixta y SM pero sin control en el C- LDL (46), pero inferior al obtenido por Kwang Kon Kog que fue del 61.2% cuyo criterio de inclusión fue hipertrigliceridemia y que mostraron niveles basales de triglicéridos de 354 mg/dl superior al nivel basal de nuestros pacientes lo que explicaría un mayor porcentaje de reducción en respuesta al tratamiento (47).

En los valores de C-HDL se obtuvo un incremento del 19.4% muy similar al obtenido por Lena Vega de 22.8% y de nuevo inferior al Kwang Kon Kog quien obtuvo un valor de 28.5%, esto último posiblemente explicado por el hecho de que la mayor parte de los pacientes recibían previamente tratamiento con estatinas las cuales, al reducir el aporte de colesterol a los tejidos, causan una disminución de la captación tisular de este esterol por las HDL, y esto puede reducir los niveles séricos de C-HDL tanto en las condiciones basales como en respuesta al tratamiento con fenofibrato. Este efecto de las estatinas ya ha sido previamente descrito en pacientes mexicanos por Carranza y cols.

quienes encontraron un descenso del C-HDL del 6.8 % en dislipidémicos de **Morelia?** (48). Los cambios en el perfil de lípidos inducidos por el fenofibrato se explican por el mecanismo de acción de los fibratos de los cuales el principal es activar uno de los grupos de receptores nucleares llamados receptores activadores proliferadores de peroxisomas (PPAR), específicamente los alfa (49). La activación de los PPAR-alfa modula la expresión de varios genes involucrados en el metabolismo de las lipoproteínas, estos genes son los que codifican para los receptores para HDL, CLA-1/SRB-I y ABCA1, el receptor para Apo B48 en macrófagos y el receptor para ApoA-1 en hepatocitos (50). Los fibratos incrementan la actividad de la lipasa lipoprotéica lo que lleva a un aumento en la depuración de las lipoproteínas ricas en TG. También se inhibe la síntesis de apoC-III, y se sabe que la apoC-III inhibe la lipasa lipoproteica por lo que la reducción de los niveles de apoC-III provoca un incremento en la depuración de las lipoproteínas ricas en triglicéridos como son las VLDL. En sujetos con hipertrigliceridemia se encuentra aumentada la síntesis de apoC-III, por lo tanto la reducción de la expresión del gen que codifica para esta apoproteína causada por los agonistas PPAR-alfa produce tanto una disminución en la producción como un incremento en la degradación de las VLDL ricas en TG (51, 52, 53). Los fibratos también incrementan la producción de HDL

mediante la inducción de la transcripción de las principales apolipoproteínas de las HDL, la apoAI y la apoAII (54) y también aumentan el transporte reverso del colesterol mediante una elevación en la síntesis de la proteína transportadora de colesterol ABC-A1 (adenosine triphosphate binding cassette-1) y del receptor barredor SR-BI/CLA-1. Esto explicaría la reducción de los niveles de TG observados y en algunos casos del incremento paradójico del C-LDL que no es un cambio perjudicial sino que refleja la modificación en el fenotipo de las LDL a subclases más grandes, abundantes en colesterol pero menos aterogénicas (55). Por otra parte, el incremento de la proteína ABC-A1 pudiera ser el mecanismo por el cual el fenofibrato incrementó los niveles del C-HDL, esto es relevante ya que en la población estudiada existe una elevada frecuencia de polimorfismos genéticos asociados a un déficit de dicha proteína, lo que explicaría la elevada frecuencia de hipoalfalipoproteinemia en México (14).

Al analizar el efecto que el fenofibrato tiene sobre el aspecto vasomotor de la función endotelial se encontró que se obtuvo una mejoría en la VDF del 46.3% lo cual está por encima del 26.8% reportado por Kwang Kon Kog en hipertrigliceridemicos y del 37.6% que el mismo autor reporta con dislipidemia mixta (56); sin embargo, sus pacientes tenían un valor de VDF basal muy inferior al de los enfermos de este estudio, esto refleja un estado

de mayor disfunción endotelial inducida por hipertrigliceridemia mas grave en ellos o bien un efecto benéfico endotelial de la estatina que tomaban la mayor parte de estos sujetos desde antes de incluirlos en este estudio. La mejoría más ostensible en los pacientes puede ser explicada por el hecho de que se alcanzaron nivel inferiores de TG a los reportados por los autores arriba mencionados y que correlacionaron directa y significativamente con la mejoría de la función endotelial. Existe un antecedente en nuestro medio Morelia? con resultados similares que es el estudio de García Jara y cols. quienes en pacientes con SM encontraron una mejoría de la función endotelial del 43.2% en pacientes hipertrigliceridemicos, con Hipo-HDL e HTA con el tratamiento de bezafibrato y estatina (57).

En estos resultados no se encontró ninguna modificación en el espesor de la I-MC con el tratamiento de fenofibrato, esto coincide con los datos reportados en pacientes diabéticos por Hiukka y cols. durante un seguimiento de 5 años (58) y con los reportados por Zhu y cols. en hipertensos esenciales quienes encontraron que el fenofibrato no indujo ningún cambio en el espesor de la I-MC tras 24 meses de tratamiento (59); en ambos casos, se trato de pacientes con un promedio de I-MC superior a 0.8 mm; es decir valores de franca aterosclerosis, mientras que los pacientes de este estudio tenían un valor promedio basal de 0.61 mm lo que refleja un espesor normal. Otra explicación

a esto es la corta duración del estudio; sin embargo, existen datos en nuestro medio acerca de reducción del espesor de la I-MC con tratamiento hipolipemiante en pacientes diabéticos en un lapso de 8 semanas (60). Sin embargo, estos pacientes también tenían un valor basal de I-MC superior a 0.9 mm susceptible de reducción con el tratamiento.

Al analizar los subgrupos del estudio se encontró que en los pacientes que recibían alguna estatina, el tratamiento con fenofibrato provocó un mayor descenso en el C-LDL comparado con aquellos que solo recibieron el derivado del ácido fibríco. Mientras que por el contrario estos últimos fueron los únicos que presentaron un incremento significativo en el C-HDL esto se debe probablemente al efecto de la reducción tisular del colesterol causado por las estatinas con su consecuente reducción en su captación por las HDL (61) y por otra parte puede reflejar el incremento en la captación de LDL por sus receptores hepáticos inducido por los fibratos (62). Además, los pacientes que recibieron únicamente el fenofibrato fueron los que mejoraron significativamente la función endotelial a diferencia de los que recibieron la combinación con estatina en quienes no hubo un cambio significativo en la VDF. Esto pareciera contradecir la gran cantidad de información que hay respecto a la mejoría en la función endotelial que producen las estatinas; sin embargo, diversos estudios han demostrado que esta mejoría de la función

endotelial no se debe a un aumento en la producción de NO sino que obedece a otras acciones de las estatinas, lo cual puede verse reflejado en estos resultados ya que la VDF depende directamente de la liberación endotelial de NO (63, 64, 65).

Al dividir la muestra por sexo se encontró que la mejoría en la función endotelial inducida por fenofibrato y su asociación con el descenso de triglicéridos depende fundamentalmente de los cambios que el tratamiento indujo en el grupo masculino en el cual fueron más intensos y consistentes con respecto a los efectos encontrados en las mujeres. Lo cual sugiere que la VDF está sujeta a otras influencias en el sexo femenino tales como el estado funcional ovárico y la etapa del ciclo menstrual lo que explicaría las diferencias encontradas (66, 67).

A pesar del pequeño número de pacientes incluidos y la corta duración del estudio este reporte representa la primera evidencia generada por la investigación clínica acerca de la utilidad del fenofibrato para corregir la dislipidemia del SM en pacientes con C-LDL en meta. Y es un fundamento racionalmente sólido para sugerir esta intervención terapéutica con la idea de corregir el perfil de lípidos, mejorar la función endotelial y reducir el riesgo cardiovascular de este tipo de pacientes.

9. RESUMEN DE RESULTADOS

El fenofibrato reduce significativamente los niveles de TG e incrementa los de C-HDL en pacientes con SM, hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia y C-LDL en meta. El fibrato también provocó una mejoría significativa en la función endotelial medida por VDF, dicha mejoría se asoció de manera directa y significativa con el descenso de TG. No hubo cambios en el espesor de la I-MC con ninguno de los tratamientos. Se tienen muestras de suero y plasma congelados para realizar un análisis posterior de las subpoblaciones de lipoproteínas por alguna modalidad de electroforesis capilar.

10. CONCLUSIONES

1. El fenofibrato reduce los niveles de TG y aumenta los del C-HDL en pacientes con SM y C-LDL en meta.
2. La mejoría del perfil lipídico inducido por el fenofibrato se asocia a mejoría de la función endotelial en estos pacientes.
3. La mejoría de la función endotelial y la corrección de la dislipidemia del SM en estos pacientes sugiere que el fenofibrato reduce su riesgo cardiovascular.
4. Es conveniente la separación e identificación de lipoproteínas para dilucidar si hay cambios en sus subclases después del tratamiento con fenofibrato.

11. PERSPECTIVAS

Se han desarrollado técnicas de separación y medición de lipoproteínas que permiten una adecuada valoración de sus alteraciones en pacientes con Eventos Cardiovasculares (ECV); sin embargo, hasta el momento dichas técnicas no se han aplicado en pacientes con la dislipidemia del SM por lo que es importante lograr tales mediciones. Estas técnicas permitirían una evaluación correcta de la eficacia de las intervenciones terapéuticas, mostrando con exactitud las alteraciones cuantitativas y cualitativas tanto de LDL como de HDL y aseguraría que dichas intervenciones realmente ofrecen una reducción en el riesgo cardiovascular de estos enfermos. De estas técnicas destaca la electroforesis capilar (EC), utilizada en varias modalidades, esta técnica promete ser una herramienta diagnóstica en la detección y manejo de las alteraciones en las lipoproteínas de los pacientes con SM.

Impacto Poblacional. Con base a los resultados que se obtuvieron en este estudio, con un grupo pequeño, se requiere de un estudio posterior en un mayor número de pacientes y con mayor tiempo de seguimiento. Se puede establecer un plan de difusión a través de presentaciones en foros médicos científicos y de publicaciones en revistas médicas de tiraje importante, que permitirán hacer llegar la recomendación de iniciar tratamiento con fenofibrato a los pacientes con síndrome metabólico y dislipidemia aterogénica. Esto permitirá reducir el riesgo cardiovascular a un gran número de pacientes si se considera que más del 40% de la población mexicana mayor de 20 años de edad tiene el síndrome metabólico lo que corresponde a aproximadamente 16 millones de personas de los que alrededor del 70% tienen la dislipidemia propia del síndrome. Entonces, se podrá beneficiar a más de 11 millones de mexicanos con un tratamiento farmacológico que además de normalizar su perfil de lípidos, normalice su función endotelial y de manera efectiva reduzca su riesgo de padecer eventos cardiovasculares.

2. Subclases de Lipoproteínas. Aunque hasta el momento no se ha hecho la separación e identificación de las subpoblaciones de HDL y LDL, el hecho de tener almacenadas bajo congelación muestras de suero y plasma de los pacientes participantes en el estudio permitirá continuar la búsqueda de la técnica más apropiada para su análisis. Lo anterior permitirá identificar el patrón cualitativo de LDL y HDL en pacientes con síndrome metabólico, hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia y C-LDL en meta. Además, se podrá determinar el efecto del tratamiento con fenofibrato sobre dicho perfil y se podrá analizar la influencia que tienen los cambios cualitativos de las lipoproteínas en la normalización de la función endotelial y la reducción del riesgo cardiovascular correspondiente en estos pacientes. Estas contribuciones originales serán de gran relevancia para tener un mayor conocimiento a nivel molecular de la fisiopatogenia y terapéutica de la dislipidemia del síndrome metabólico.

12. REFERENCIAS

1. Córdoba JA, Barquera S, Campos I, Hernández M, Rosas M, Aguilar-Salinas CA, Barrigüete A, Lara A, Durazo R, Cooper R. Análisis de Conglomerados de factores de riesgo para enfermedades crónicas en adultos mexicanos. Draft. 2007.
2. Executive summary of the third report of the national education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). JAMA 2001;285:2486-97
3. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/ National Heart, lung and blood institute scientific statement. Circulation 2005; 112:2735-52
4. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome a new worldwide definition. Lancet 2005; 366:1059-62
5. Mancia G, De Baker G, Dominiczak A, et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC), J Hypertension 2007;25:1105-87.
6. Ascaso J, González P, Hernández A, et al. Management of Dyslipidemia in Metabolic Syndrome. Recommendations of the Spanish HDL-Forum. Am J Cardiovasc Drugs 2007;7:39-58.
7. Posadas-Romero C, Posadas-Sánchez R, Juárez-Rojas JG, et al, Alteraciones de las lipoproteínas de alta y baja densidad en pacientes coronarios con C-LDL en meta pero C-HDL y triglicéridos anormales. Arch Cardiol Mex 2008; 78:30-39.
8. Reaven GM, Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-607.
9. Gonzalez AS, Guerrero DB, Soto MB, et al, Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers C-reactive protein and ferritin. Eur J Clin Nutr 2006; 60:802-809.

10. Dominguez J, Wu P, Packer CS, et al, Lipotoxic and inflammatory phenotypes in rats with uncontrolled metabolic syndrome and nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293: F670-679.
11. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am Clin J Nutr* 1956;4:20-34.
12. Carr D.B, Utachneider KM, Hull RL et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for metabolic syndrome. *Diabetes* 2004; 53: 2087-2094.
13. Dandona P, Aljada A, Chaudhury A, et al, Metabolic Syndrome. A comprehensive Perspective Base on Interactions Between Obesity, Diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005;111:1448-1454.
14. Villareal-Molina MT, Aguilar-Salinas CA, Rodríguez-Cruz M, et al. The ATP-Binding Casette Transportes A1 R230C Variant Affects HDL Cholesterol Levels and BMI in the Mexican Population. Association with obesity and obesity-related comorbidities. *Diabetes* 2007;56:1881-1887.
15. Aguilar CA, Canizales S, Rojas R, et al. Colaboraciones exitosas entre tres instituciones mexicanas en el estudio de las dislipidemias, la obesidad y la diabetes. *Gac Méd Méx* 2007;143:355-364.
16. Bhalodkar NC, Blum S, Rana T, Kitchappa R, Bhalodkar AN, Enas EA . Comparison of high-density and low-density lipoprotein cholesterol subclasses and sizes in Asian Indian women with Caucasian women from the Framingham Offspring Study. *Clin Cardiol* 2005;28:247-251.
17. Garvey WT, Kwon S, Zheng D, Shaughnessy S, Wallace P, Hutto A, Pugh K et al. Effects of insulin resistance and type 2 diabetes on lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance. *Diabetes* 2003;52:453-462
18. Festa A, Williams K, Hanley JGA, Otvos DJ, Goff CD, Wagenknecht EL et al. Nuclear magnetic resonance lipoprotein abnormalities in prediabetic subjects in the insulin resistance. Atherosclerosis study. *Circulation* 2005;111:3465-3472.
19. Grundi SM, Cleeman JI, Daniela SR et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Síndrome. An American Heart Association/National Heart,

Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* published on line Sep 12, 2005.

20. Barter P, Gotto A, La Rosa J, Grundy S, Kastelein J, Bittner V, et al: On-treatment levels of HDL-C and the ratio of LDL-C/HDL-C as predictors of cardiovascular events in the treating to new targets (TNT) study. *ACC 55th Annual Scientific 2006 (Abstract):* 914-203.

21. Packard CJ: Overview of fenofibrate. *Eur Heart J* 1998, 19:A62–A65.

22. Elisaf M: Effects of fibrates on serum metabolic parameters. *Curr Med Res Opin* 2002, 18:269–276.

23. Mussoni L, Mannucci L, Sirtori C, et al.: Effects of gemfibrozil on insulin sensitivity and on haemostatic variables in hypertriglyceridemic patients. *Atherosclerosis* 2000, 148:397–406.

24. Fenofibrate oficial FDA information. Drug information online. *Drugs.Com.* pp 1-17.

25. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362(6423):801–809.

26. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115–126.

27. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002;106(6):653–658.

28. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104(22):2673–2678.

29. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001;104(2):191–196.

30. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101(16):1899–1906.

31. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;101(9):948–954.

32. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(2):257–265.
33. Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(10):1769–1775.
34. Vita JA, Keaney JF Jr. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? *Circulation* 2002;106(6):640–642.
35. Shimbo D, Grahame-Clarke C, Miyake Y, et al. The association between endothelial dysfunction and cardiovascular outcomes in a population-based multi-ethnic cohort. *Atherosclerosis* 2007;192(1):197–203.
36. Olijhoek JK, van der Graaf Y, Banga JD et al: The metabolic syndrome is associated with advanced vascular damage in patients with coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J* 2004,25:342-348.
37. Ford ES: Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005, 28:1769-1778.
38. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001, 24:683-689.
39. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002,288:2709-2716.
40. Pollex RL, Al-Shali KZ, House AA et al. Relationship of the metabolic syndrome to carotid ultrasound traits. *Cardiovascular Ultrasound* 2006, 4:28-46.
41. Rajaram V, Pandhya S, Patel S et al. Role of surrogate markers in assessing patients with diabetes mellitus and the metabolic syndrome and in evaluating lipid-lowering therapy. *Am J Cardiol* 2004, 93:32C-48C.

42. Mahmoud F. Fathalia (2004) Planning the research *in A Practical Guide For Clinical Researchers*. WHO Regional Publications, Eastern Mediterranean Series 30. World Health Organization, Regional Office for the Eastern Mediterranean, Cairo. Pp 43-64.
43. Sánchez GJ, Rivera CA et al. Lp(a) y lípidos séricos: influencia de los cambios en el volumen plasmático inducidos por la postura y ejercicio físico máximo. *Rev Mex Patol Clin* 1997;44:28-34.
44. Mahmoud F. Fathalia. Describing and analysing research results *in A Practical Guide For Clinical Researchers*. WHO Regional Publications, Eastern Mediterranean Series 30. World Health Organization, Regional Office for the Eastern Mediterranean, Cairo. 2004., Pp 87-105.
45. Trisha Greenhalgh. *Las Bases de la Medicina Basada en Evidencias. Como leer un documento*. BMJ Publishing Group, 2001, 2a ed. Española.
46. Lena Vega G, Patrick TS, Nilo BC, Fillpchuk N, Meguro S, García-García AB and Grundy SM. (2009). Effects of Adding *Fenofibrate* (200 mg/day) to *Simvastatin* (10 mg/day) in Patients With Combined Hyperlipidemia and Metabolic Syndrome. *Am J Cardiol* 91:956-960.
47. Kon Koh K, Yeal Ahn J, Hwan Han S et al (2004). Effects of fenofibrato on lipoproteins, vasomotor function, and serological markers of inflammation, plaque stabilization, and hemostasis. *Atherosclerosis* 174:379-383.
48. Carranza Madrigal J. Herrera Cortes A, Lemus Colunga. Efectos de la combinación de ezetimiba mas estatinas sobre los lípidos en pacientes mexicanos. *Med Int Mex* 2007; 23: 280-285.
49. Réjane Paumelle, Bart Staels. Cross-talk Between Statins and PPAR α in Cardiovascular Diseases: Clinical Evidence and Basic Mechanisms. *TrendsCardiovasc Med* 2008;18:73–78
50. Lefebvre P, Chinetti G, Fruchart JC, Staels B. Sorting out the roles of PPAR alpha in energy metabolism and vascular homeostasis. *J Clin Invest* 2006;116:571-580.
51. Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. *J Lipid Res* 1996;37:907-925.

52. Wang CS, McConathy WJ, Kloer HU, Alaupovic P. Modulation of lipoprotein lipase activity by apolipoproteínas. Effect of apolipoprotein C-III. *J Clin Invest* 1985;75:384-390.
53. Wolfe BM, Kane JP, Havel RJ et al. Mechanism of the hypolipidemic effect of clofibrate on postabsorptive man. *J Clin Invest* 1973;52:2146-2159.
54. Vu-Dac N, Schoonjans K, Kosykh V et al. Fibrates increase human apolipoprotein A-II expression through activation of the peroxisome proliferator-activated receptor. *J Clin Invest* 1995;96:741-750.
55. Davignon J. Fibrates: a review of important issues and recent findings. *Can J Cardiol* 1994;10:61B.
56. Kon Koh K, Qoun MJ, Hwan SH et al. Additive beneficial effects of fenofibrate combined with atorvastatin in the treatment of combined hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1649-1653.
57. García Jara E, Carranza Madrigal J, Álvarez Aguilar C et al. Efectos del bezafibrato combinado con simvastatina o con ezetimibe en la función endotelial y el perfil de lípidos de pacientes hipertensos con hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia y colesterol-LDL límite. *Med Int Mex* 2007;23:371-375.
58. Hiukka A, Westerbacka J, Leinonen ES et al. Long term effects of fenofibrate on carotid intima-media thickness and augmentation index in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2190-2197.
59. Zhu S, Su G, Meng QH. Inhibitory effects of micronized fenofibrato on carotid atherosclerosis in patient with essential hypertension. *Clinical Chemistry* 2006; 52:2036-2042.
60. Carranza Madrigal J, Botello Gamiño G, Vega Gómez HE. Efecto de la simvastatina y la ezetimiba en el perfil de lípidos, la función endotelial y el espesor de la intima a la media carotídea en pacientes con diabetes tipo 2 y C-LDL por arriba del valor objetivo. *Med Int Mex* 2008; 24:334-337.
61. Gonzalez CA, Rubio Guerra AF, Pavia et al. Effectiveness and safety of ezetimibe added to statin therapy in patient with primary dyslipidaemia not achieving the LDL-C treatment goal on statin monotherapy. *Clin Drug Invest* 2007;27:333-337.

62. Kourimate S, Le may C, Langhi C et al. Dual mechanism for the fibrate-mediated repression of proprotein convertase subtilisin/Kexin type 9. *Journal Of Biological Chemistry* 2008; 283:9666-9673.
63. Fichtlscherer S, Schmidt-Lucke C, Bojunga S et al. Differential effects of short-term lipid lowering with ezetimibe and statins on endothelial function in patient with CAD: clinical evidence for “pleiotropic”, functions of statin therapy. *Eur Heart J* 2006; 27:1182-1190.
64. Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC et al. Relationships between low density lipoprotein particle size, plasma lipoprotein, and progression of coronary artery disease: Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Circulation* 2003;107:1733-1737.
65. Van Venrooij FV, van de Ree MA, Bots ML et al. Aggressive lipid lowering does not improve endothelial function in type 2 diabetes: the Diabetes Atorvastatin lipid Intervention (DALI) Study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2002; 25:1211-1216.
66. Williams JK, Adams MR, Klopffentein Hs et al. estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 1990; 81:1680-1687.
67. Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A et al. Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation in post-menopausal women. *Ann Inter Med* 1994; 121:936-941.

13. ANEXOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se le ha invitado a participar en un estudio de investigación denominado : MEDICIÓN DE LOS SUBTIPOS DE HDL Y LDL EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO, HIPERTRIGLICERIDEMIA, HIPOALFALIPOPROTEINEMIA Y C-LDL EN META, Y SU MODIFICACIÓN CON FENOFIBRATO, MEDIANTE ELECTROFORESIS CAPILAR. El objetivo del estudio es medir en su sangre las concentraciones de grasas llamadas lipoproteínas, tanto las que se miden habitualmente en los laboratorios de análisis clínicos como unas subfracciones que se medirán con un novedoso método llamado electroforesis capilar. Esto se hará en pacientes que como usted, tienen elevados los triglicéridos, disminuido el colesterol-HDL, factores ambos de riesgo cardiovascular por favorecer el depósito de grasa en el interior de las arterias, fenómeno llamado aterosclerosis. Para tratar esto se utilizará un medicamento llamado fenofibrato el cual recibirá durante 8 semanas a dosis de 160 mg diarios en administración oral por la noche después de cenar. También recibirá tratamiento con placebo, es decir una cápsula idéntica al fenofibrato pero sin tener medicamento alguno, esto se hará también durante 8 semanas y ni usted ni la Dra. Sonia López Correa, responsable del estudio sabrán en que orden recibirá los tratamientos. Entre ambos tratamientos habrá un periodo de descanso de 4 semanas en las que no recibirá ningún medicamento para las grasas pero sí su dieta y ejercicio. Al iniciar y al terminar cada tratamiento se le hará una toma de sangre venosa, de aproximadamente 12 ml, para medir el perfil de grasas en la sangre y las subfracciones de las lipoproteínas, esto se hará en 4 ocasiones y además se le realizarán en los mismos tiempos estudios de ultrasonido de la arteria carótida, la arteria del cuello, para medir si se le ha acumulado grasa en dicha arteria es decir saber si tiene aterosclerosis, también se le hará un ultrasonido de la arteria del brazo, antes y después de ocluirle la arteria durante 5 minutos con un brazalete de los que se usan para medir la presión arterial, esto es para saber

como están funcionando arterias tan importantes de su organismo como las coronarias que llevan la sangre al corazón.

Los beneficios potenciales del estudio para usted será que podremos saber a ciencia cierta el beneficio que tiene el fenofibrato como el tratamiento para su problema de los lípidos y así saber si se le puede recomendar de manera definitiva como un medicamento que le beneficiará para prevenir o reducir la aterosclerosis y mejorar la función de sus arterias.

Los efectos adversos del fenofibrato son poco frecuentes (2 a 4% de los casos) e incluyen trastornos digestivos, gástricos o intestinales de tipo ardor y mala digestión. Elevación de las concentraciones de transaminasas (enzimas que indican que el hígado se ha inflamado). Reacciones alérgicas de la piel y dolor muscular. Las punciones en sus venas pueden causar el dolor habitual y moretones que son pasajeros. El ultrasonido de la arteria del brazo causa solo adormecimiento y hormigueo además de coloración violácea durante los 5 minutos de oclusión con el brazalete, posteriormente se recupera totalmente.

En todo momento los investigadores participantes conservarán la confidencialidad de los datos obtenidos durante el estudio y en ningún momento se mencionará su nombre ni otros datos que permitan dilucidar su identidad sin su consentimiento. Además de que permanentemente estarán al pendiente de su seguridad y usted podrá comunicarse las 24 horas del día con la Dra. Sonia López Correa al teléfono 4431550667.

Usted tendrá la libertad de abandonar en estudio en el momento que lo desee sin menoscabo en la atención médica que seguirá recibiendo en la Clínica Cardiometabólica bajo la responsabilidad del Dr. Jaime Carranza Madrigal.

Este estudio ha sido revisado y aprobado por el Comité de Investigación y la Comisión de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez” de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Cualquier duda acerca de su seguridad u otro aspecto ético del estudio usted puede consultarla con el Dr. Arturo Rivera García, Presidente de la Comisión de Bioética al teléfono 312-05-10 ext 275.

HOJA DE FIRMAS DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído el presente consentimiento y se me han aclarado todas las dudas que al respecto tenía, por lo que de manera libre y en pleno uso de mis facultades consiento en participar en el estudio: MEDICIÓN DE LOS SUBTIPOS DE HDL Y LDL EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO, HIPERTRIGLICERIDEMIA, HIPOALFALIPOPROTEINEMIA Y C-LDL EN META, Y SU MODIFICACIÓN CON FENOFIBRATO, MEDIANTE ELECTROFORESIS CAPILAR.

_____	_____	_____
Nombre del paciente	Firma	Fecha

Testigo 1

_____	_____	_____
Nombre	Firma	Fecha

_____	_____
Domicilio	Relación con el paciente

Testigo 2

_____	_____	_____
Nombre	Firma	Fecha

_____	_____
Domicilio	Relación con el paciente

Obtuvo el consentimiento:

_____	_____	_____
Nombre	Firma	Fecha



**FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS Y BIOLOGICAS
"DR. IGNACIO CHAVEZ"**

COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

DR. LUIS MANUEL LARA DÍAZ
SECRETARIO ACADÉMICO DE LA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y
BIOLÓGICAS "DR. IGNACIO CHÁVEZ"

Estimado Dr. Lara:

Informo a USTED que tras la revisión del protocolo del proyecto:
"MEDICIÓN DE LOS SUBTIPOS DE HDL Y LDL EN PACIENTES CON
SÍNDROME METABÓLICO, HIPERTRIGLICERIDEMIA,
HIPOALFALIPOPROTEINEMIA Y C-LDL EN META, Y SU
MODIFICACIÓN CON FENOFIBRATO, MEDIANTE ELECTROFORESIS
CAPILAR" que presenta la candidata a la Maestría en Ciencias de la Salud
Sonia María López Correa, el Comité de Investigación ha decidido que el
proyecto en cuestión HA SIDO APROBADO como protocolo de tesis de
maestría.

Morelia, Michoacán, marzo 19 del 2009.

ATENTAMENTE



DR. JAIME CARRANZA MADRIGAL
COORDINADOR DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN