

Impacto del tratamiento con bezafibrato en pacientes con hiperfibrinogenemia e infarto agudo del miocardio con elevación del ST

Alejandra Madrid-Miller,* Luis Antonio Moreno-Ruiz,* Gabriela Borrayo-Sánchez,** Eduardo Almeida-Gutiérrez,* Diana Fabiola Martínez-Gómez,*** Ricardo Jáuregui-Aguilar&

Resumen

Introducción: La hiperfibrinogenemia se considera predictora de eventos cardiovasculares en sujetos sanos y pacientes con cardiopatía isquémica. Como medida de prevención primaria, el bezafibrato disminuye el fibrinógeno sanguíneo y los eventos cardiovasculares, pero su efecto en el síndrome coronario agudo aún no se conoce.

Material y métodos: Ensayo clínico, aleatorizado, controlado con tratamiento convencional. Se incluyeron pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST y concentraciones de fibrinógeno > 500 mg/dl a las 72 horas de evolución. Se asignaron a recibir 400 mg de bezafibrato (grupo I) o tratamiento convencional (grupo II). Punto primario de evaluación: concentraciones de fibrinógeno; puntos secundarios: recurrencia de angina o infarto, falla ventricular izquierda y puntos finales combinados durante la estancia hospitalaria.

Resultados: Se incluyeron 25 pacientes por grupo. Las concentraciones de fibrinógeno al egreso hospitalario fueron significativamente menores en el grupo I (532.42 ± 129.6 versus 889 ± 127.32 mg/dl del grupo II, $p < 0.0001$). Los puntos secundarios se presentaron con mayor frecuencia en el grupo II que en el grupo I: angina (56 versus 4%, riesgo relativo 0.071 [0.010-0.503], $p < 0.0001$), falla ventricular (24 versus 4%, riesgo relativo 0.167 [0.022-1.286], $p = 0.049$) y puntos finales combinados (76 versus 8%, riesgo relativo 0.105 [0.027-0.405], $p < 0.001$).

Conclusiones: El tratamiento con bezafibrato fue seguro y logró reducir el fibrinógeno en pacientes con infarto agudo. Esta reducción se asoció con menor frecuencia de eventos cardiovasculares a corto plazo.

Palabras clave: Hiperfibrinogenemia, bezafibrato, infarto agudo del miocardio.

Abstract

Background: Hyperfibrinogenemia is a predictor of cardiovascular events in healthy subjects and in patients with chronic ischemic heart disease. Bezafibrate decreases fibrinogen levels and also the incidence of major cardiovascular events in primary prevention, but its effects in acute coronary syndrome are unknown.

Methods: This is a randomized, controlled clinical trial with conventional therapy. We included patients with acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) and fibrinogen concentration >500 mg/dl at 72 h of evolution. We randomized subjects into two groups: bezafibrate 400 mg (group I) and conventional therapy (group II). Primary end point was decrease of fibrinogen concentrations. Secondary end points were recurrence of angina or infarction, left ventricular failure and combined end points during hospitalization.

Results: We included 25 patients in each group. Fibrinogen concentrations were lower at hospital discharge in Group I than in Group II (532.42 ± 129.6 vs. 889 ± 127.32 mg/dl in group II, $p < 0.0001$). Secondary end points were more frequent in Group II than in Group I: angina (56% vs. 4%, RR 0.071 [0.010-0.503], $p < 0.0001$), left ventricular failure (24% vs. 4%, RR 0.167 [0.022-1.286], $p = 0.049$) and combined end points (76% vs. 8%, RR 0.105 [0.027-0.405], $p < 0.001$).

Conclusions: Bezafibrate treatment was a safe treatment and reduced fibrinogen levels in patients with STEMI and hyperfibrinogenemia. In the short term, this reduction was associated with a lower incidence of major cardiovascular events.

Key words: Hyperfibrinogenemia, fibrinogen, bezafibrate, acute myocardial infarction.

* Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares.

** División de Cardiología.

*** Residente de tercer año de la especialidad de Cardiología.

& Director General.

Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D. F.

Correspondencia:

Alejandra Madrid-Miller.

Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, 06725 México, D. F. Tel.: (55) 5627 6900, extensión 22100. E-mail: akmadrid@prodigy.net.mx

Recibido para publicación: 06-05-2009

Aceptado para publicación: 08-01-2010

Introducción

La cardiopatía isquémica constituye la principal causa de mortalidad en adultos en nuestro país desde la década de 1980.¹ Considerando el aumento de la esperanza de vida al nacer, la transición epidemiológica, la dieta occidental, la prevalencia de tabaquismo, sedentarismo, obesidad, diabetes, dislipidemia, hipertensión arterial y síndrome metabólico, se estima que el incremento en la mortalidad por enfermedad isquémica del corazón en América Latina de 1990 a 2020 sea de 144% en las mujeres y de 148% en los hombres.²

Existe clara evidencia en la literatura de que la inflamación desempeña un papel importante en el desarrollo de aterosclerosis y enfermedad arterial coronaria, ya que tanto en el desarrollo como en la inestabilidad de la placa aterosclerosa se ha encontrado gran infiltrado de células inflamatorias y concentraciones elevadas de marcadores séricos de inflamación, como la proteína C reactiva, factor de necrosis tumoral, fibrinógeno e interleucinas, en particular la IL6, principal inductora de la expresión génica en la respuesta de fase aguda.^{3,4} En la actualidad, el abordaje de los pacientes con síndrome coronario agudo se orienta hacia un tratamiento invasivo, por lo que es indispensable una estratificación pronóstica precoz. Es así como junto con los marcadores clásicos de riesgo, los reactantes de fase aguda han cobrado importancia en los últimos años.⁵

Uno de los marcadores de la respuesta inflamatoria es el fibrinógeno, la proteína de la coagulación más abundante en la circulación y precursora de la fibrina, que a su vez constituye el principal componente del trombo. La molécula de fibrinógeno está formada por tres pares de cadenas (α , β , γ) unidas por puentes de disulfuro, y los tres genes que codifican su síntesis se encuentran en el cromosoma 4.⁶ Se ha documentado, por estudios epidemiológicos, que cuando el fibrinógeno se encuentra elevado confiere mal pronóstico cardiovascular en sujetos sin enfermedad arterial coronaria pero con factores de riesgo cardiovascular. De igual forma, en pacientes con enfermedad coronaria estable e inestable, la hiperfibrinogenemia proporciona un riesgo adicional a los tres factores convencionales más importantes para mortalidad cardiovascular (hipercolesterolemia, hipertensión y tabaquismo). Existen ciertas condiciones que *per se* incrementan las concentraciones séricas de fibrinógeno, como la edad, el sexo, la diabetes y el tabaquismo, con un incremento del riesgo relativo hasta de 2.5 veces para muerte, angina o infarto.⁷ En los últimos años, diversos estudios epidemiológicos prospectivos han determinado un punto de corte de 450 mg/dl como nivel crítico a partir del cual se incrementa el riesgo de enfermedades cardiovasculares como infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, arteriopatía periférica y muerte por causa cardiovascular.⁸⁻¹⁰

Durante la fase aguda del infarto del miocardio, las concentraciones del fibrinógeno se elevan y su pico máximo se alcanza alrededor de las 72 horas. Durante la estancia hospitalaria, la hiperfibrinogenemia se asocia con mayor incidencia de angina posinfarto y falla ventricular izquierda, mientras que en el seguimiento a largo plazo se asocia con insuficiencia cardiaca, angina, reinfarto y muerte cardiovascular.¹¹ En el estudio GISSI (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza Nell'Infarto Miocardico*) se observó mayor incidencia de infarto en pacientes jóvenes con concentraciones de fibrinógeno ≥ 371 mg/dl, con un riesgo atribuible de 8%.¹² En nuestro hospital, los pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST y concentraciones de fibrinógeno > 500 mg/dl tuvieron mayor frecuencia de isquemia recurrente y falla ventricular izquierda que aquellos con concentraciones ≤ 500 mg/dl de fibrinógeno.^{13,14}

Los derivados del ácido fibríco, o fibratos, son los compuestos que han demostrado su efecto en la reducción del fibrinógeno y la IL6.¹⁵ Los mecanismos moleculares por los cuales se produce este efecto no están del todo esclarecidos. Diversos estudios han demostrado que los niveles basales de fibrinógeno plasmático son regulados por el receptor activado de la proliferación de los peroxisomas (PPAR, *peroxisome proliferator-activated receptor*) y, por lo tanto, la supresión de la expresión del fibrinógeno por los fibratos podría estar mediada a través de la activación de PPAR α .¹⁶⁻¹⁸

El propósito de nuestro estudio fue determinar si el tratamiento con bezafibrato, aunado al tratamiento antiisquémico convencional, disminuye las concentraciones de fibrinógeno en los pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del ST e hiperfibrinogenemia y si esta reducción se asocia con menor incidencia de eventos cardiovasculares mayores durante la estancia hospitalaria.

Material y métodos

Entre julio de 2007 y agosto de 2008 se realizó este ensayo clínico, aleatorizado, comparado con tratamiento estándar. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares del Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, por diagnóstico de síndrome coronario agudo con elevación del ST e hiperfibrinogenemia, dentro de las 72 horas de iniciados los síntomas.

El diagnóstico de infarto agudo del miocardio se consideró por la elevación de marcadores de necrosis miocárdica, CPK total mayor a 150% de su valor basal normal o troponina I ≥ 1 ng/ml, más uno de los siguientes criterios: dolor precordial de tipo isquémico mayor a 30 minutos de duración, acompañado o no de disnea; diaforesis, náusea o

vómito; o desnivel positivo del segmento ST igual o mayor de 1 mm en dos o más derivaciones que vean la misma región electroanatómica; o bloqueo de la rama izquierda del haz de His de reciente aparición. Se consideró hiperfibrinogenemia a concentraciones de fibrinógeno mayores de 500 mg/dl a las 72 horas del evento agudo.

A todos los pacientes se les solicitó firmar la carta de consentimiento informado para ser incluidos en el estudio.

Se excluyeron pacientes con alergia conocida al bezafibrato, antecedente de tratamiento previo con fibratos, pacientes en choque cardiogénico, falla hepática o renal, antecedente de enfermedad neoplásica, enfermedad inflamatoria crónica o proceso infeccioso activo, tratamiento previo con antiinflamatorios o inmunosupresores, fibrinólisis con estreptocinasa y pacientes con concentraciones de triglicéridos > 150 mg/dl.

Se formaron dos grupos de tratamiento:

- Grupo I, pacientes que recibieron una dosis de 400 mg de bezafibrato cada 24 horas, además del tratamiento antiisquémico convencional.
- Grupo II: pacientes que recibieron únicamente el tratamiento antiisquémico convencional.

La asignación de los pacientes a los grupos de tratamiento se realizó mediante tablas de números aleatorios. La terapia farmacológica antiisquémica convencional incluyó antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, vasodilatadores, betabloqueadores, calcioantagonistas, etcétera, de acuerdo con las necesidades médicas de cada caso. Se realizó electroencefalograma de 12 derivaciones diariamente y en caso de evento isquémico recurrente. Los exámenes de laboratorio incluyeron enzimas cardíacas, perfil de lípidos y proteína C reactiva.

El punto inicial por evaluar fue determinar si el bezafibrato aunado a la terapia antiisquémica convencional disminuye los niveles de fibrinógeno. Los puntos clínicos finales primarios fueron la recurrencia de evento isquémico como reinfarto o angina posinfarto y falla ventricular izquierda. Los puntos finales secundarios fueron muerte, necesidad de revascularización y puntos clínicos combinados que se presentaran después de la aleatorización y antes del egreso hospitalario.

Determinación de fibrinógeno

De cada paciente se obtuvieron 4.5 ml de sangre mediante punción venosa en una de las extremidades superiores (vena basílica, cefálica o cualquiera de sus tributarias), colectados en un tubo *Vacutainer*[®] (Becton Dickinson, Franklin Lakes NJ) con 0.5 ml de buffer de citrato de sodio (9:1) 0.129 M 3.8% (tapa azul). El mismo procedimiento se realizó al

egreso hospitalario o a los siete días en caso de estancia prolongada. Se utilizó el kit PT-Fibrinogen HS Plus (Beckman Coulter, Brea, CA), que contiene tromboplastina cálcica de alta sensibilidad para la determinación del tiempo de protrombina y del fibrinógeno, y para la evaluación de la vía extrínseca de la coagulación en plasma humano citratado en el autoanalizador ACL-8000 (Cobas, Roche Diagnostics Indianapolis, IN), donde se determinan los niveles de fibrinógeno por turbidimetría. La correlación de la medición de la prueba es de $r = 0.95$. Las unidades en que se informa el fibrinógeno son mg/dl y se considera como control normal 273 mg/dl, con una linealidad de 700 mg/dl.

Análisis estadístico

Las variables continuas se describieron de acuerdo con su distribución (promedio \pm desviación estándar, mediana y percentiles). Las características demográficas de la población se expresaron en porcentajes de frecuencia. Para el análisis bivariado de variables continuas y comparación de los grupos se empleó *t* de Student para aquellas con distribución normal y *U* de Mann-Whitney para las de distribución no normal, así como la prueba de Wilcoxon para la diferencia de concentración de fibrinógeno intragrupo. Las variables dicotómicas se probaron con χ^2 y prueba exacta de Fisher dependiendo de los valores esperados. Se calculó riesgo relativo e intervalo de confianza de 95% (IC 95%).

Para el análisis se empleó el programa estadístico de computadora SSPS versión 16.0. Se consideró significativo un valor de $p \leq 0.05$.

Resultados

Se incluyeron 50 pacientes, la edad promedio fue de 61.24 ± 2.04 años en el grupo I *versus* 66 ± 1.9 años en el grupo II ($p = ns$). Las características demográficas como la frecuencia de factores de riesgo, historia cardiovascular previa, tipo y localización del infarto agudo del miocardio motivo de su ingreso, así como la terapia farmacológica recibida al momento de la aleatorización no mostraron diferencias significativas entre los grupos, como se muestra en el cuadro I. El 58% ($n = 29$) de los pacientes incluidos fue sometido a procedimiento de perfusión (angioplastia primaria o trombólisis) en las primeras seis horas del síndrome coronario agudo, el procedimiento fue exitoso en 87.2% ($n = 24$), sin diferencias entre ambos grupos.

El promedio de las concentraciones de colesterol total en el grupo de tratamiento con bezafibrato fue de 180 mg/dl contra 154 mg/dl del grupo control ($p = 0.043$). Otros valores de lipoproteínas y PCR fueron similares en ambos grupos

Cuadro I. Características demográficas basales de los dos grupos de estudio

	Grupo de tratamiento	
	Bezafibrato n = 25 (%)	Convencional n = 25 (%)
Edad (años)*	61.24 ± 2.04	66 ± 1.9
Hombres	20 (80)	15 (60)
Diabetes	8 (32)	12 (48)
Hipertensión	13 (52)	18 (72)
Tabaquismo	19 (76)	17 (68)
Dislipidemia	8 (32)	7 (28)
Infarto previo	4 (16)	4 (16)
Localización del infarto actual		
Inferior	13 (52)	12 (48)
Anterior	9 (36)	8 (32)
Lateral	2 (8)	2 (8)
Inferior + VD	1 (4)	3 (12)
FEVI (%)**	40 (25-55)	40 (25-50)
Reperusión (ACTP o TBL)	16 (64)	13 (52)
Reperusión exitosa	12 (75)	12 (92)
Angioplastia primaria + stent	5 (100)	6 (100)
Fibrinólisis	7 (63)	6 (85)
Tratamiento al momento de la aleatorización		
AAS	25 (100)	25 (100)
Clopidogrel	25 (100)	25 (100)
Inhibidores IIb/IIIa	11 (44)	8 (32)
Heparina no fraccionada	14 (56)	13 (52)
Enoxaparina	11 (44)	12 (48)
Betabloqueador	24 (96)	21 (84)
Estatinas	25 (100)	25 (100)

*Los valores se muestran como media ± DE.

**Mediana (valor mínimo-máximo). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. VD = ventrículo derecho, FEVI = fracción de expulsión, ACTP = angioplastia coronaria transluminal percutánea, TBL = trombólisis, AAS = ácido acetilsalicílico.

(HDL 37.52 ± 1.76 mg/dl *versus* 39.6 ± 1.69 mg/dl, LDL 102 [60-146] mg/dl *versus* 93 [49-177] mg/dl, VLDL 32 [14-63] mg/dl *versus* 23 [12-60] mg/dl, triglicéridos 134.16 ± 7.95 *versus* 119.56 ± 6.79 mg/dl y PCR 3.6 [0.4-20.4] mg/dl *versus* 3.6 [0.18-25] mg/dl, del grupo I en comparación con el grupo II).

Las concentraciones de fibrinógeno al momento de la aleatorización fueron de 730.21 ± 140.5 mg/dl en el grupo

I y de 711.65 ± 145.36 mg/dl en el grupo II (p = 0.759). Al egreso hospitalario fueron 532.42 ± 129.6 mg/dl *versus* 889 ± 127.32, respectivamente (p < 0.0001) (figura 1). Se observó disminución promedio de 197.79 mg/dl en los niveles de fibrinógeno en sangre en los pacientes que recibieron bezafibrato, lo que representó una reducción de 27.01% (p < 0.0001). En el grupo con tratamiento convencional se presentó un incremento promedio de estas concentraciones

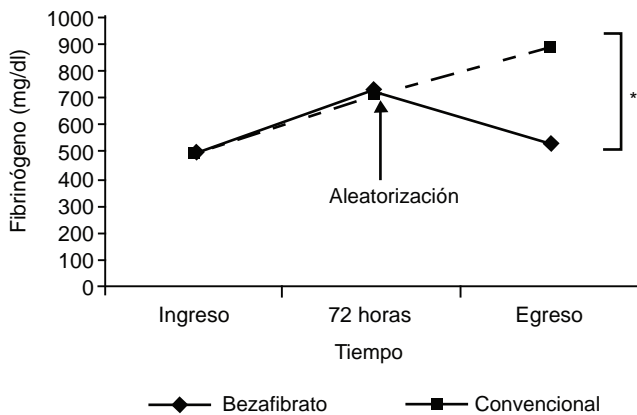


Figura 1. Curso temporal de los niveles de fibrinógeno al ingreso hospitalario, durante la aleatorización a las 72 horas del infarto y al egreso hospitalario en los dos grupos de estudio. Al egreso hospitalario, los niveles de fibrinógeno fueron significativamente menores en el grupo que recibió bezafibrato. Los valores se presentan como medias. * $p < 0.0001$ (t de Student).

de 177.35 mg/dl (aumento de 24.9%, $p < 0.0001$) (figura 2). La incidencia de angina inestable posinfarto en el grupo I fue de 4% en comparación con 56% del grupo II (RR = 0.071 [IC 95% = 0.010-0.503], $p < 0.0001$); mientras que la frecuencia de falla ventricular izquierda fue de 4 versus 24% (RR = 0.167 [IC 95% = 0.022-1.286], $p = 0.049$), respectivamente. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en la frecuencia de reinfarto, muerte o necesidad de procedimientos de revascularización. Los puntos finales combinados (angina, falla ventricular izquierda, reinfarto o muerte) se presentaron con menor frecuencia en el grupo I que en el grupo II: 8 versus 76% (RR = 0.105 [IC 95% = 0.027-0.405], $p < 0.0001$) (figura 3).

De los 29 pacientes sometidos a reperusión (trombólisis y angioplastia primaria), en 24 el procedimiento fue exitoso: ningún paciente del grupo I ($n = 12$) presentó eventos cardiovasculares mayores durante su estancia intrahospitalaria, mientras que del grupo II ($n = 12$) ocho (66%) pacientes presentaron recurrencia de angina y, además, uno con falla ventricular izquierda, $p = 0.001$ (figura 4A). De los 26 pacientes no reperfundidos (incluyendo pacientes con trombólisis fallida o que no recibieron procedimiento de reperusión), dos del grupo I ($n = 13$) presentaron eventos cardiovasculares mayores (uno angina y uno falla ventricular izquierda) en comparación con 11 (seis con angina, cuatro con reinfarto, cinco con falla ventricular izquierda y cuatro muertes) del grupo II ($n = 13$), $p = 0.001$ (figura 4B).

Todas las angioplastias primarias fueron exitosas ($n = 11$), solo tres pacientes del grupo II presentaron angina posinfarto, dos de ellos con enfermedad de múltiples vasos en quienes solo se había trabajado la arteria responsable del infarto y

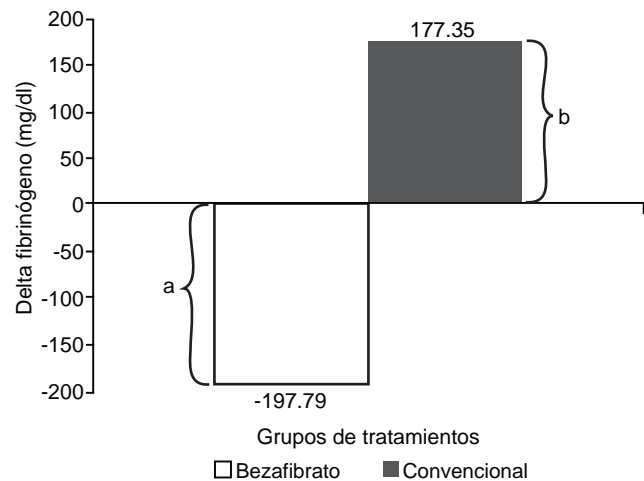


Figura 2. Diferencia de los niveles séricos de fibrinógeno al inicio del tratamiento y al egreso hospitalario en ambos grupos. Reducción significativa de las concentraciones de fibrinógeno en el grupo I: a) fibrinógeno a las 72 horas > al egreso, $p < 0.0001$ (Wilcoxon); en el grupo II: b) fibrinógeno a las 72 horas < al egreso, $p < 0.0001$ (Wilcoxon).

una paciente con enfermedad de un vaso a quien se le realizó prueba inductora de isquemia, la cual indicó ausencia de isquemia residual.

Se observó mayor incidencia de eventos de angina recurrente y falla ventricular izquierda en el grupo II, en los pacientes que fueron sometidos a fibrinólisis y que tuvieron criterios indirectos de reperusión ($p = 0.005$), pero sin diferencia en la incidencia de puntos finales secundarios entre los grupos (figura 5A). De los 18 pacientes que recibieron trombólisis, cinco no presentaron criterios indirectos de reperusión (cuatro del grupo I y uno del grupo II); no se observaron diferencias significativas en la incidencia de puntos finales primarios o secundarios entre los grupos (figura 5B). La necesidad de procedimientos de revascularización entre los grupos fue similar. No se registraron eventos adversos secundarios al uso de bezafibrato.

Discusión

El fibrinógeno es una molécula que actúa en la encrucijada de las vías de la coagulación e inflamación, ya que su síntesis depende de la IL6, principal inductora de los reactantes de fase aguda. Por otro lado, al convertirse en fibrina forma parte fundamental del fenómeno trombótico.¹⁷⁻²³ Más aún, Ericsson y colaboradores,²⁰ así como Tatli y colaboradores,²⁴ informaron que existía una asociación entre las concentraciones elevadas de fibrinógeno con mayor severidad de enfermedad arterial coronaria, incluso en pacientes jóvenes.

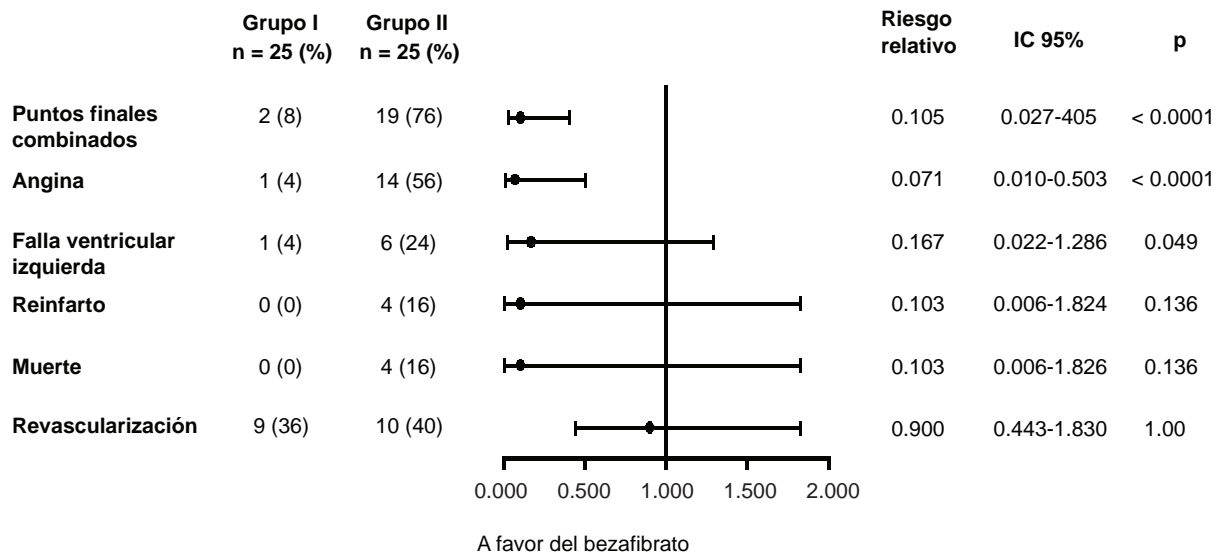


Figura 3. Desenlaces cardiovasculares mayores y su riesgo relativo durante la estancia hospitalaria en ambos grupos. Mayor incidencia de angina recurrente y de puntos finales combinados en el grupo II (tratamiento convencional) después de la aleatorización, pero sin diferencias significativas en falla ventricular, reinfarto, muerte o necesidad de revascularización, entre los dos grupos de tratamiento.

Se sabe que el fibrinógeno no solo desempeña un papel central en los mecanismos de la formación del trombo, también está involucrado en el daño endotelial generado por la respuesta inflamatoria, en la respuesta al daño vascular, y en la progresión y ruptura de la placa aterosclerosa.¹⁹⁻²⁵

Sin embargo, hasta el momento no se ha logrado esclarecer cómo la elevación de las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno es un epifenómeno de la severidad del daño vascular. También se conoce que el nivel alto de fibrinógeno es un factor independiente de riesgo asociado con mayor

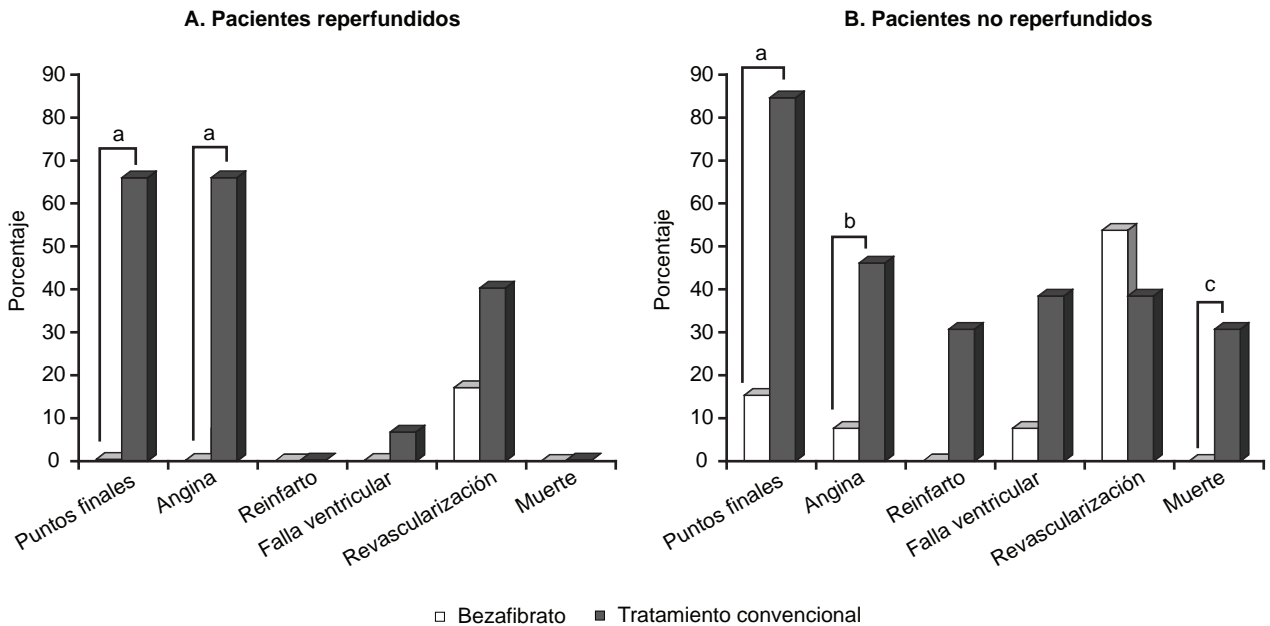


Figura 4. Incidencia de eventos cardiovasculares mayores en los pacientes. A) Reperfundidos (fibrinólisis y angioplastia primaria exitosa). B) No reperfundidos (sin procedimiento de perfusión y fibrinólisis fallida) después de la aleatorización en ambos grupos. La incidencia de fundidos. Se presentó mayor mortalidad en pacientes no sometidos a perfusión en el grupo de pacientes de tratamiento convencional. Valor de p: a < 0.001, b = 0.037, c = 0.048 (χ^2).

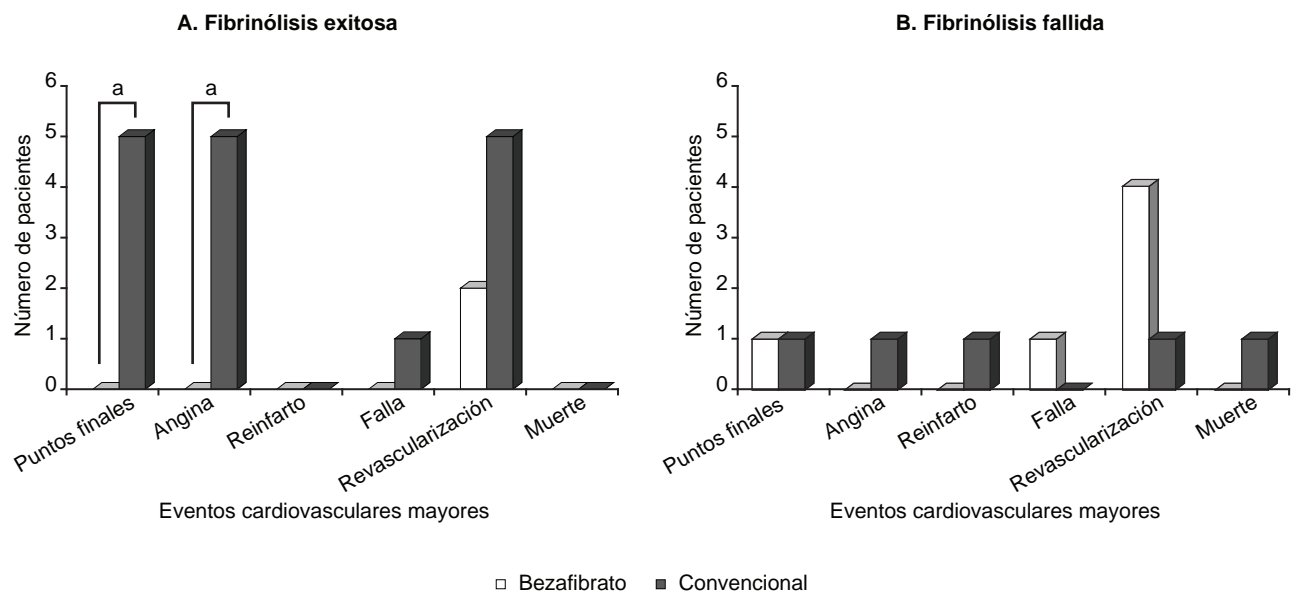


Figura 5. Incidencia de eventos cardiovasculares mayores en pacientes de ambos grupos sometidos a fibrinólisis de acuerdo con su respuesta: A) Exitosa. B) Fallida. La incidencia de angina y puntos finales combinados fueron significativamente mayores en el grupo II en los pacientes con fibrinólisis exitosa, sin embargo, no hubo diferencias significativas en los pacientes con fibrinólisis fallida. Valor de p: a = 0.005 (χ^2).

incidencia de eventos cardiovasculares, por lo que se sugiere que al disminuir las concentraciones de éste disminuye el estado inflamatorio y protrombótico de los pacientes en riesgo.²²⁻²³

Uno de los tratamientos propuestos para favorecer la reducción de los niveles de fibrinógeno es la inhibición de la síntesis del mismo; los fármacos más utilizados con este fin son los fibratos, y de ellos el bezafibrato por su múltiple mecanismo de acción. Partiendo de este enfoque, uno de los mecanismos farmacodinámicos por el cual el bezafibrato reduce las concentraciones de fibrinógeno ha sido estudiado en modelos de animales *knock out* y en experimentos *in vivo*. Se ha demostrado que a través de la unión con el receptor activador de la proliferación de los peroxisomas (PPAR) actúa inhibiendo la transcripción génica de los detonadores de la respuesta inflamatoria aguda, particularmente de la IL6.¹⁷⁻²³

Existen tres subtipos bien definidos de receptores PPAR: alfa (α), gamma (γ) y beta/delta (β/δ). PPAR α incrementa la síntesis de colesterol HDL y disminuye las concentraciones de triglicéridos e inhibe la síntesis de la IL6; PPAR γ favorece la sensibilidad a la insulina; PPAR β/δ ha sido asociado con reducción de la adiposidad en modelos animales. El uso de agonistas de PPAR α y PPAR β disminuye la resistencia a la insulina y mejora la dislipidemia; por su parte, los agonistas de PPAR β y PPAR δ favorecen la reducción ponderal.²³

El bezafibrato es un derivado del ácido fibrico, se conoce que es un agonista de los receptores PPAR α , β y γ/δ y, por tanto, tiene una actividad múltiple.²³ Diferentes estudios

han demostrado que el tratamiento con fibratos, específicamente bezafibrato, reduce las concentraciones de fibrinógeno en pacientes con enfermedad coronaria estable en prevención primaria y secundaria.¹⁶⁻²² Nosotros obtuvimos resultados similares pero en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST e hiperfibrinogenemia, con inicio del tratamiento en la etapa aguda, a una dosis de 400 mg de bezafibrato al día.

Behar y colaboradores,²² así como Ericsson y colaboradores,²⁰ informaron que el tratamiento con 600 mg de bezafibrato al día tres meses después de un infarto disminuyó las concentraciones de fibrinógeno, triglicéridos, así como la progresión de la placa aterosclerosa coronaria en un seguimiento de dos a cinco años. En el ensayo clínico BIP realizado en 3090 pacientes con infarto antiguo o angina estable, el tratamiento con 400 mg de bezafibrato al día se asoció con reducción en la incidencia de muerte súbita, así como de infarto fatal y no fatal, en pacientes con triglicéridos > 200 mg/dl, en un seguimiento a 6.2 años.²¹ De Maat y colaboradores,¹⁹ con fármacos análogos como el ciprofibrato y el gemfibrozil, demostraron que se lograba una reducción de 7.2 y 10.1% de las concentraciones de fibrinógeno después de seis meses de tratamiento. Nosotros encontramos una reducción de 28% de los niveles de fibrinógeno a la semana de iniciado el tratamiento con bezafibrato. Consideramos que esta reducción temprana pudiera deberse al efecto tanto en la reducción de la síntesis del fibrinógeno como en la respuesta inflamatoria, durante esta fase

aguda del infarto. Por su parte, Goldenberg y colaboradores²⁶ registraron que en pacientes con enfermedad arterial coronaria, las diferencias en la reducción de riesgo de eventos cardiovasculares mayores en el grupo de paciente que recibieron bezafibrato a largo plazo (8.2 años) se atenuaron debido a que un mayor porcentaje de pacientes que recibieron placebo también había recibido estatinas, probablemente secundario al efecto pleiotrópico de estos fármacos sobre la respuesta inflamatoria. En nuestro estudio no observamos este fenómeno ya que ambos grupos de pacientes estaban recibiendo estatinas desde el ingreso hospitalario, lo que sugiere que los fibratos podrían estar generando un efecto antiinflamatorio aditivo.

A diferencia de lo descrito por Ziakas y colaboradores,¹¹ quienes refieren diferencias significativas en el incremento de los niveles de fibrinógeno de las 48 a las 72 horas del infarto agudo del miocardio, pero sin diferencias significativas hacia el séptimo día del evento, nuestros resultados muestran un incremento significativo de estas concentraciones hasta los siete días, principalmente en los pacientes con tratamiento antiisquémico convencional. El estudio ETIAM,^{13,14} llevado a cabo en nuestro hospital, indicó mayor incidencia de angina y falla ventricular izquierda en pacientes con hiperfibrinogenemia. Nuestros resultados son consistentes con estos hallazgos: los pacientes con niveles altos de fibrinógeno tuvieron mayor incidencia de angina, falla ventricular izquierda y puntos finales primarios en comparación con aquellos en quienes se logró la reducción de los niveles de fibrinógeno con bezafibrato.

Madsen,²⁷ Pierard,²⁸ Anzai,²⁹ Kloner,³⁰ y sus respectivos colaboradores, informaron que los pacientes con infarto agudo no sometidos a reperfusión (falla en el diagnóstico oportuno) tuvieron peor pronóstico que quienes fueron identificados y reperfundidos oportunamente. Según observamos, en nuestros pacientes no reperfundidos también hubo mayor incidencia de eventos cardiovasculares mayores en comparación con los reperfundidos; sin embargo, los pacientes no reperfundidos que recibieron bezafibrato presentaron menor incidencia de eventos cardiovasculares mayores.

Bennermo y colaboradores³¹ describieron el valor pronóstico del fibrinógeno y la proteína C reactiva en 222 pacientes con infarto agudo del miocardio tratados con trombólisis; encontraron fuerte correlación ($r = 0.60$, $p < 0.001$) entre las concentraciones de fibrinógeno y proteína C reactiva en el infarto agudo del miocardio. Después de realizar un análisis de regresión de Cox, las concentraciones de fibrinógeno medidas durante la fase aguda estuvieron asociadas con mayor incidencia de muerte de causa cardiovascular o nuevo infarto ($p < 0.05$). Nosotros encontramos que los pacientes sometidos a fibrinólisis exitosa y con concentraciones persistentemente elevadas de fibrinógeno tuvieron mayor incidencia de angina posinfarto y puntos finales combinados,

lo que se observó en el grupo de tratamiento antiisquémico convencional, no así con los pacientes del grupo I en quienes se logró reducir los niveles de fibrinógeno.

Se requieren futuras investigaciones que permitan esclarecer si las concentraciones elevadas de fibrinógeno en los pacientes con infarto agudo del miocardio son la expresión de un epifenómeno de la severidad del daño vascular, la respuesta inflamatoria-trombótica y la ruptura de la placa como fases finales de la progresión de la aterosclerosis.³² Al respecto, Barbier y colaboradores³³ han señalado que PPAR α y PPAR γ regulan la expresión de proteínas involucradas en la aterogénesis, tales como el reclutamiento de monocitos y linfocitos en la pared arterial, la formación de células espumosas, la inflamación y la trombosis; por tanto, es de suponer que el bezafibrato, como agonista pan-PPAR, puede tener efectos pleiotrópicos además de inhibir la síntesis de la IL6 y, consecuentemente, del fibrinógeno.

Finalmente queremos mencionar que éstos son los resultados de la primera etapa de nuestro estudio. La segunda etapa incluirá un mayor tamaño de muestra y la determinación de marcadores séricos de inflamación (IL6 y PCR) y antiinflamación (IL10), que permitan establecer la causa del efecto tan temprano del tratamiento con bezafibrato en los pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST; además, se dará seguimiento a mediano y largo plazo para determinar si estas diferencias se mantienen al continuar el tratamiento con bezafibrato.

Conclusiones

El tratamiento con 400 mg de bezafibrato al día aunado a la terapia convencional en pacientes con infarto agudo del miocardio, con elevación del segmento ST e hiperfibrinogenemia, fue seguro y logró reducir el fibrinógeno a corto plazo; esta reducción se asoció con menor frecuencia de eventos cardiovasculares mayores (angina recurrente y falla ventricular izquierda).

Agradecimientos

A Francisco Blanco Favela y Luis Chávez Sánchez, de la Unidad de Investigación en Inmunología, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, por el apoyo proporcionado para la realización de las determinaciones séricas de reactantes inflamatorios.

Referencias

1. Olaiz G, Rojas R, Barquera S. Encuesta Nacional de Salud 2000. Tomo 2. La salud de los adultos. Cuernavaca, Morelos,

- México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2003. pp. 18-21, 36-46.
2. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases. I: General considerations, the epidemiologic transition, risk factors and impact of urbanization. *Circulation* 2001;104:2746-2753.
 3. Bodí V, Facila L, Sanchis J, Llacer A, Núñez J, Mainar L, et al. Pronóstico a corto plazo de los pacientes ingresados por probable síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Papel de los nuevos marcadores de daño miocárdico y de los reactantes de fase aguda. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:823-830.
 4. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Additive value of immunoassay-measured fibrinogen and high-sensitivity C-reactive protein levels for predicting incident cardiovascular events. *Circulation* 2006;114:381-387.
 5. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease (FRISC). *Circulation* 1997;96:4204-4210.
 6. Gervois P, Vu-Dac N, Kleemann R, Kockx M, Dubois G, Laine B, et al. Negative regulation of human fibrinogen gene expression by peroxisome proliferator-activated receptor agonists via inhibition of CCAAT Box/enhancer-binding protein. *J Biol Chem* 2001;276:33471-33477.
 7. Revert JM, Martínez-Lahuerta JJ, Ginés EA. Relación de la concentración plasmática de fibrinógeno con la edad, sexo y otros factores de riesgo cardiovascular. *Semergen* 2003;23:471-475.
 8. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, Chakrabarti R, Miller GJ. Fibrinolytic activity, clotting factors and long-term incidence of ischemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1993;342:1076-1079.
 9. Kannel WB, Wolf OA, Castelli WP, D'agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1987;258:1183-1186.
 10. Ernst E, Resch K. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993;118:956-963.
 11. Ziakas A, Gavriliadis S, Giannoglou G, Souliou E, Gemitzis K, Kalamalika D, et al. In-hospital and long-term prognostic value of fibrinogen, CRP, and IL6 levels in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Angiology* 2006;57:283-293.
 12. Marchioli R, Bomba E, Di Pasquale A, Geraci E, Giannuzzi P, Marfisi RM, et al. A nome dei Ricercatori GISSI-Prevenzione. La carta del rischio post-IMA: Risultati dei primi 18 mesi di follow-up del GISSI-Prevenzione. *G Ital Cardiol* 1998;28:416-433.
 13. Borrayo SG, Almeida GE, Benitez PC, Madrid MA, Reyes HA, Velazco LG, et al. Estratificación temprana en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del ST. Estudio ETIAM-ST. Primera fase. *Rev Mex Cardiol* 2007;18:17-23.
 14. Borrayo SG, Contreras RA, Antezana CJ, Madrid MA, Reyes HA, Vélez TM, et al. Pronóstico de hiperfibrinogenemia en síndromes coronarios agudos. *Rev Mex Cardiol* 2004;15:151-194.
 15. Gervois P, Kleemann R, Pilon A, Percevault F, Koenig W, Staels B, et al. Global suppression of IL6-induced acute phase response gene expression after chronic in vivo treatment with the peroxisome proliferator-activated receptor- α activator fenofibrate. *J Biol Chem* 2004;279:16154-16160.
 16. Lindal B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139-1147.
 17. Kockx M, Gervois PP, Poulain P, Derudas B, Peters JM, González FJ, et al. Fibrates suppress fibrinogen gene expression in rodents via activation of PPAR- α . *Blood* 1999;93:2991-2998.
 18. Staels B, Koenig W, Habib A, Merval R, Lebret M, Torra IP, et al. Activation of human aortic smooth muscle cells is inhibited by PPAR- α but not by PPAR- γ activators. *Nature* 1998;393:790-793.
 19. De Maat MP, Knipscheer HC, Kastelein JJP, Kluft C. Modulation of plasma fibrinogen levels by ciprofibrate and gemfibrozil in primary hyperlipidaemia. *Thromb Haemost* 1997;77:75-79.
 20. Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, Faire U. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet* 1996;347:849-853.
 21. Anon. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:21-27.
 22. Behar S, for the BIP Study Group. Lowering fibrinogen levels: clinical update. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999;10:S41-S43.
 23. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ. Dual and pan-peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) co-agonism: the bezafibrate lessons. *Cardiovasc Diabetol* 2005;4:14.
 24. Tatli E, Ozelik F, Aktöz M. Plasma fibrinogen level may predict critical coronary artery stenosis in young adults with myocardial infarction. *Cardiol J* 2009;16:317-320.
 25. Patterson CC, Smith AE, Yarnell JW, Rumley A, Ben-Shlomo Y, Lowe GD. The associations of interleukin-6 (IL6) and downstream inflammatory markers with risk of cardiovascular disease: The Caerphilly Study. *Atherosclerosis* (2009), doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.030. [En prensa].
 26. Goldenberg I, Benderly M, Goldbourt U; BIP Study Group. Secondary prevention with bezafibrate therapy for the treatment of dyslipidemia: an extended follow-up of the BIP trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:459-465.
 27. Madsen JK, Thomsen BL, Sorensen JN, Kjeldgaard KM, Kromann AB. Risk factors and prognosis after discharge for patients admitted because of suspected acute myocardial infarction with and without confirmed diagnosis. *Am J Cardiol* 1987;59:1064-1070.
 28. Pierard LA, Dubois C, Smeets JP, Boland J, Carlier J, Kulbertus HE. Prognostic significance of angina pectoris before first acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988;61:984-998.
 29. Anzai T, Yoshikawa T, Asakura Y, Abe S, Akaishi M, Mitamura H. Preinfarction angina as a major predictor of left ventricular function and long-term prognosis after a first Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:319-327.
 30. Kloner RA, Muller J, Davis V. Effects of previous angina pectoris in patients with first acute myocardial infarction not receiving thrombolytics. MILIS Study Group. Multicenter Investigation of the Limitation of Infarct Size. *Am J Cardiol* 1995;75:615-616.
 31. Bennermo M, Held C, Hamsten A, Strandberg LE, Ericsson CG, Hansson LO, et al. Prognostic value of plasma C-reactive protein and fibrinogen determinations in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *J Intern Med* 2003;254:244-250.
 32. Maresca G, Di Blasio A, Marchioli R, Di Minno G. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1368-1377.
 33. Barbier O, Torra IP, Duguay Y, Blanquart C, Fruchart JC, Glineur C, et al. Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:717-726.