

INSTITUTO DE ANGIOLOGIA

Evaluación del efecto hipolipemiante del clofibrato a corto plazo

Por:

Dr. JOSE I. FERNANDEZ MONTEQUIN, Lic. GLORIA HERNANDEZ AGUILERA, Lic. CARMEN R. VICTORIA GARCIA-VINIEGRAS, Téc. MARTHA APECHEA COFFIGNI, Téc. JULIA ZAPATA VINENT

Fernández Montequin, J. I. y otros. *Evaluación del efecto hipolipemiante del clofibrato a corto plazo*. Rev Cub Med 23: 1, 1984.

El clofibrato es una droga hipolipemiante de uso muy discutido: basado en ese antecedente se decidió explorar sus efectos sobre el colesterol total, triglicéridos v HDL/colesterol en pacientes hiperlipidémicos y conocer sus efectos en un período de 6 semanas, comparándolo con los de un grupo a quienes se administró placebo. A los resultados obtenidos se les aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar el principio de normalidad y el de homocedasticidad fue evaluado mediante la prueba de Bartlett. Las variaciones encontradas fueron analizadas a través del *test* "t" de Behrens-Fischer o a través del *test* de rangos señalados y pares igualados de Wilcoxon. Se encontraron reducciones significativas en las cifras de colesterol total y triglicéridos, para $p < 0,01$, así como una elevación en los HDL/colesterol para $p < 0,05$. Se hace la observación de que estos efectos sólo se mantuvieron en el mayor porcentaje de los pacientes durante 8 semanas. Se acotan efectos contralaterales obtenidos de los pacientes sometidos a estudio.

INTRODUCCION

El hecho de que en la actualidad la asociación de la aterosclerosis a las alteraciones de los lípidos sea más que una sospecha un hecho incuestionable, ha significado para los diferentes investigadores un inagotable caudal de experiencias. En este sentido, los estudios de *Framingham* han establecido una correlación más estrecha y positiva entre el colesterol aumentado y el riesgo de desarrollo de enfermedad coronaria.

Especialista de I grado en angiología. Departamento de angiopatía diabética. Instituto de Angiología.

||@|Wb|UXU`Yb`V]cei`a`|W|GYW|C|XY`d|Xcg"8YdUfUa`Yb|c`XY`6]cei`a`|W|Z`b|g|
h`|c`XY`5b|`|c`c`|`|U`

|||A`Y|c`X|C|c`|U`8YdUfUa`Yb|c`XY`a`Y|c`X|c`c`|`|U`XY`U`|b|Y|g|`|U|C|b`|`b|g|h`|c`XY`5b|`|c`c`|`|U`

|||Técnica de la sección de lípidos. Departamento de Bioquímica. Instituto de Angiología.

Para el tratamiento de niveles lipídicos se ha ensayado con diversidad de drogas. Existe en este campo un amplio debate sobre el empleo de éstas; sus efectos positivos y secundarios. Para su estudio y utilización se han dividido en dos grupos: drogas no absorbibles y drogas absorbibles. Dentro de las segundas se encuentra ubicado el clofibrato, medicamento cuyo ensayo terapéutico ha sido eje de nuestra investigación. Ampliamente discutido y utilizado, inclusive con abuso, el etilclorafenoxi-isobutirato (clofibrato) ha sido utilizado desde 1926 para reducir la síntesis intrahepática de los triglicéridos, así como para disminuir la síntesis de los ácidos grasos. Por su efecto lipolítico al nivel del tejido, reduce la síntesis intrahepática de los triglicéridos, así como eleva la eliminación del colesterol en forma de grasas neutras, por lo que moviliza el colesterol hístico.

Fueron los objetivos trazados para nuestra investigación, evaluar el efecto hipolipidémico del clofibrato, en la reducción de las cifras de colesterol total y los triglicéridos, así como determinar si el mismo es capaz de elevar las lipoproteínas de alta densidad del plasma.

MATERIAL Y METODO

Para nuestro estudio se tomó una muestra opinática constituida por los pacientes afectados de hiperlipoproteinemias que asistieron a la consulta de lípidos del Instituto de Angiología, durante un período de seis meses a partir de octubre de 1980. El total de pacientes, cuyos casos se estudiaron, fue 62; de éstos, 45 pertenecían al sexo femenino y 17 al masculino; sus edades oscilaron entre la quinta y sexta década de la vida. Treinta y dos de ellos fueron sometidos a tratamiento con clofibrato y 30 a placebo. Para dar uniformidad a los grupos se les sometió a tratamiento dietético durante 6 semanas, asignándose a *posteriori*, en forma aleatoria a cada grupo. A cada paciente le fue realizado examen de colesterol total, triglicéridos, y HDL/colesterol, pre y postratamiento correspondiente.

Para la determinación del colesterol total se utilizó la técnica de Abell y Kendall, y se tomó como cifra normal hasta 250 mg. Para los triglicéridos se aplicó la técnica de Graffnetter, aceptándose como cifra normal hasta 150 mg. El dato de las HDL/colesterol se obtuvo por el método de precipitación con heparina más cloruro de manganeso (Burnstein).

Tanto el grupo con clofibrato como el grupo con placebo fueron tratados durante seis semanas. La dosis utilizada de clofibrato fue de 2 g diarios.

Para el análisis estadístico se compararon los valores obtenidos antes del tratamiento para el nivel de colesterol sérico, los triglicéridos y las HDL/colesterol con los valores obtenidos después del tratamiento, así como los valores de estas tres variables antes y después de la administración del placebo. El principio de normalidad fue analizado mediante la prueba de *Kolmogorov-Smirnov* y el de homocedasticidad a

través de la prueba de *Bartlett*.² Las variaciones encontradas fueron analizadas a través del *test* de Behners-Fischer,^{3,4} o a través del *test* de rangos señalados y pares igualados de *Wilcoxon* según el cumplimiento de los principios antes señalados en cada pareja de muestras por comparar.

ANALISIS DE LOS RESULTADOS

En los cuadros I y I-A analizamos los niveles promedios de lípidos sanguíneos en pacientes con hiperlipidemias combinadas antes y después del clofibrato encontrando que la reducción obtenida en las cifras de colesterol total y triglicéridos fue significativa para $p < 0,01$.

CUADRO I

NIVELES PROMEDIO DE COLESTEROL SERICO EN PACIENTES CON HIPERLIPIDEMIA COMBINADA ANTES Y DESPUES DEL CLOFIBRATO Y EN CONTROLES

	N	Antes $\bar{x}_g \pm SD$	Después $\bar{x}_g \pm SD$	Significación*
Clofibrato	32	276,62 \pm 68,49	236,78 \pm 37,22	$p < 0,01$
Placebo	30	264,15 \pm 61,98	252,36 \pm 49,38	NS

* *Test* de Wilcoxon.

CUADRO I-A

NIVELES PROMEDIOS DE TRIGLICERIDOS EN PACIENTES CON HIPERLIPIDEMIA COMBINADA ANTES Y DESPUES DEL CLOFIBRATO Y EN CONTROLES

	N	Antes $\bar{x}_g \pm SD$	Después $\bar{x}_g \pm SD$	Significación*
Clofibrato	30	265,87 \pm 29,85	150,31 \pm 25,66	$p < 0,01$
Placebo	24	171,79 \pm 24,14	175,66 \pm 24,37	NS

* *Test* de Wilcoxon.

En el cuadro II observamos cómo en los pacientes hipercolesterolémicos obtenemos una reducción significativa, para $p < 0.01$; al igual que cuando observamos los valores promedios de las HDL en el grupo de hipercolesterolémicos sometidos a tratamiento con la droga, se encuentra una elevación que resultó significativa (cuadro III).

Los cuadros III y IV nos sirven para estudiar la influencia que ejerció el clofibrato sobre los triglicéridos, a la vez que para conocer la influencia sobre las HDL en este tipo de paciente específicamente, encontrando reducción significativa en la cifra de triglicéridos y aumento muy significativo ($p < 0,05$) en el valor promedio de las HDL/colesterol (cuadro V).

CUADRO II

VALORES PROMEDIO DE COLESTEROL TOTAL EN PACIENTES HIPERCOLESTEROLEMICOS, ANTES Y DESPUES DEL CLOFIBRATO Y EN CONTROLES

	N	Antes $\bar{x}_g \pm SD$	Después $\bar{x}_g \pm SD$	Significación
Clofibrato	32	312,14 \pm 63,32	247,56 \pm 37,26	$p < 0.01^*$
Placebo	30	295,15 \pm 36,4	260,72 \pm 43,78	NS**

* Test t de Behrens-Fischer.
** Test de Wilcoxon.

CUADRO III

VALORES PROMEDIO DE HDL EN PACIENTES HIPERCOLESTEROLEMICOS ANTES Y DESPUES DEL CLOFIBRATO Y EN CONTROLES

	N	Antes $\bar{x}_g \pm SD$	Después $\bar{x}_g \pm SD$	Significación*
Clofibrato	29	15,75 \pm 5,37	20,49 \pm 7,69	$p < 0,01$
Placebo	24	23,34 \pm 16,7	24,49 \pm 15,7	NS

* Test de Wilcoxon.

CUADRO IV

VALORES PROMEDIO DE TRIGLICERIDOS EN PACIENTES HIPERTRIGLICERIDEMICOS, ANTES Y DESPUES DEL CLOFIBRATO Y EN CONTROLES

	N	Antes $\bar{x}_g \pm SD$	Después $\bar{x}_g \pm SD$	Significación*
Clofibrato	29	269,15 ± 29,99	152,87 ± 24,44	p < 0,01
Placebo	24	261,0 ± 28,29	218,14 ± 19,15	NS

* Test de Wilcoxon.

CUADRO V

VALORES PROMEDIO DE HDL EN PACIENTES HIPERTRIGLICERIDEMICOS ANTES Y DESPUES DEL CLOFIBRATO Y EN CONTROLES

	N	Antes $\bar{x}_g \pm SD$	Después $\bar{x}_g \pm SD$	Significación*
Clofibrato	29	17,32 ± 5,57	22,66 ± 10,45	p < 0,05
Placebo	24	23,34 ± 16,7	24,49 ± 15,78	NS

* Test de Wilcoxon.

DISCUSION

A pesar de los trabajos de múltiples investigadores en cuanto a los efectos hipolipidémicos del clofibrato,^{5,9} así como sus manifestaciones contraproducentes en algunas oportunidades, nos ha sido señalado por todos como droga efectiva para elevar las HDL del plasma, consideradas como factor protector contra el desarrollo de la aterosclerosis.

*Martz y Svermann*¹⁰ señalan que el clofibrato reduce los niveles del colesterol total en el suero, en los casos de hiperlipoproteinemias por disminución de la formación LDL, aumentando las HDL. *Ditzel*,¹¹ además de encontrar reducción del colesterol sérico en el tipo I-a y de triglicéridos y colesterol en el tipo IIb, mediante administración de la droga durante 6 semanas de observación, informa disminución del ácido úrico en el primer período de tratamiento. Un estudio en el *Coronary Drug Project*¹² plantea hallazgos similares, pero con aumento del embolismo pulmonar y tromboflebitis a pesar de sus efectos sobre adhesividad plaquetaria, fibrinólisis y reducción en la concentración de fibrinógeno. El estudio combinado de diferentes medicamentos hecho por *Mordasin*⁸ reflejó el no encontrar elevación de las HDL con ninguno de los agentes administrados. Por el contrario, *Hartz*¹³ informa aumento de las lipoproteínas de alta densidad cuando logra disminuir las fracciones de VLDL, conderándolo

como un factor importante de evitar la progresión de aterosclerosis cuando se logra el efecto de reducir la adhesividad plaquetaria y el fibrinógeno.

En nuestro estudio llegamos a conclusiones similares a las de otros autores en cuanto a la reducción que se obtiene de las cifras de colesterol y triglicéridos del plasma. Sin embargo, el hallazgo más importante consideramos estriba en la elevación lograda en el mismo período de tiempo de las lipoproteínas de alta densidad, aspecto éste en discusión aún para algunos investigadores. Nuestros resultados concuerdan con los señalados por *Cheung, Enger, Falko*,¹⁴⁻¹⁶ quienes encuentran elevación de las HDL con el clofibrato. *Cheung*¹⁴ hizo, inclusive, comparación en las respuestas obtenidas en sujetos hiperlipidémicos, a quienes sometió a pruebas con diferentes drogas, y encontró resultados significativos en la elevación de las HDL en el grupo, con la utilización del clofibrato.

No podemos dejar de señalar los resultados de la investigación cooperativa de tres centros europeos (Edimburgo, Budapest y Praga), donde se estudiaron 15 745 pacientes entre 3 a 5 años, agrupándolos en tres grupos diferentes de tratamiento, pues se encontraron que la incidencia de cardiopatía isquémica fue menor del 20% en el grupo donde se utilizó clofibrato, aunque también se encontró mayor incidencia de muerte por neoplasmas a largo plazo en aquéllos que se trataron con la droga, aunque no se pudo precisar en la investigación, si ya presentaban este proceso y el clofibrato aceleró el mismo.¹⁷ El profesor *Gyarfas*,¹⁸ uno de los investigadores participantes en el estudio cooperativo, plantea que no quedó demostrado nunca que tuviera incidencia directa el medicamento en la producción de cáncer, pero que no puede ser recomendado como una droga para tratamiento hipolipidémico, como prevención primaria de amplias comunidades, en cuanto a enfermedades isquémicas cardíacas se refiere. En nuestros grupos estudiados no se presentaron complicaciones de este tipo. Sólo dos pacientes fueron separados del tratamiento por náuseas y alteraciones gástricas.

Debemos señalar que en un porcentaje elevado de los pacientes que se han mantenido bajo chequeo evolutivo de sus lipidogramas, han regresado a cifras alteradas entre las 8 y 12 semanas de haber concluido el tratamiento.

En cuanto a su acción sobre la liberación de insulina, *Claro López*¹⁹ encuentra en estudios hechos sobre islotes de páncreas de ratas, que el clofibrato ejerce efecto directamente sobre las células beta de los islotes de Langerhans, disminuyendo la liberación de insulina, aunque *in vivo* al disminuir los ácidos grasos libres mejora la utilización periférica de la glucosa.

Con todos estos aportes y resultados obtenidos podemos plantearnos que con vista a realizar amplios programas de prevención, los efectos secundarios del medicamento y su corto plazo de acción, le impiden ser terapéutica de elección. Es lógico, pues, que las investigaciones futuras tiendan a ir en busca de métodos higienicodietéticos y

educativos adecuados, así como ensayos de medicamentos para elevar en forma más efectiva las HDL del colesterol, como un método más de eliminar factores de riesgo en la aterosclerosis.

CONCLUSIONES

1. En nuestro estudio, el clofibrato en dosis de 2 g diarios, unido a un régimen dietético y durante 6 semanas, provocó reducciones significativas de las cifras de colesterol total y triglicéridos en pacientes hiperlipémicos, cuando se comparó con un grupo control.
2. Este mismo método de acción produjo elevación significativa de las HDL/colesterol cuando se comparó con un grupo control.

SUMMARY

Fernández Montequín, J. I. et al. *Evaluation of short term hypolipidic effect of clofibrate*. Rev Cub Med 23: 1, 1984.

Clofibrate is a very controversial hypolipidic drug; thus, based on that fact, it was determined to explore its effect on total cholesterol, triglycerides and HDL-cholesterol in hyperlipidemic patients. and to know its effects in a 6 month period, comparing it with those in a group submitted to placebo. To results obtained Kolmogorov-Smirnov test was applied to determine normality principle and Bartlett's test to evaluate similar variances. Variations found were analyzed through Behrens-Fischer "t" test or Wilcoxon's test for pointed ranks and matched pairs. Significant reductions were found in total cholesterol and triglycerides, for $p < 0,01$, as well as a rise in HDL/cholesterol, for $p < 0,05$. It is remarked that in a high percentage of patients these effects were maintained for eight weeks. Adverse effects obtained in two patients submitted to study are annotated,

RESUME

Fernández Montequín, J. I. et al. *Evaluation de l'effet hypolipémiant du clofibrate à court terme*. Rev Cub Med 23: 1, 1984.

Le clofibrate est une drogue hypolipémiante d'emploi très discuté. Sur la base de cet antécédent, on a décidé d'étudier ses effets sur le cholestérol total, les triglycérides et l'HDL/cholestérol chez des patients hyperlipidémiques, et connaître ses effets sur une période de six semaines, en faisant la comparaison avec un groupe de patients chez lesquels on a administré un placebo. Les résultats obtenus ont été soumis à l'épreuve de Kolmogorov-Smirnov afin de déterminer le principe de la normalité, et celui de l'homocédasticité a été évalué au moyen de l'épreuve de Bartlett. Les variations trouvées ont été analysées moyennant le test "t" de Behrens-Fisher ou moyennant le test de rangs égalisés et de paires égalisés de Wilcoxon. On a trouvé des réductions significatives dans les chiffres du cholestérol total et de triglycérides, pour $p < 0,01$, ainsi qu'une élévation dans les HDL/cholestérol pour $p < 0,05$. Il est à souligner que ces effets, chez la plupart des patients, ne se sont maintenus que pendant huit semaines. On signale en plus les effets controlatéraux obtenus chez deux des patients étudiés.

BIBLIOGRAFIA

1. *Siegel, S.: Diseño experimental no paramétrico*. Ed. Rev. La Habana, 1972.

2. *D'xo'j y Massey*: Introducción al Análisis Estadístico. Ed. Rev. La Habana, 1977.
3. *Freund, J.*: Estadística elemental moderna. Ed. Pueblo y Educación. La Habana, 1977.
4. *Bacallao, J.*: Comunicación personal, 1979.
5. *Arnte, H. Ft.; H. Lenhart; H. fi. Dreyklult*: Blood viscosity in primary HLP under hypolipidemic therapy. Adaptability of the vascular wall. Pp. 617-619. Avicenum, Checoslovaquia, 1980.
6. *Bolssel, J. P.*: Effets secondaires des hypolipémiants. 240, 15-151-157. Lyon Médical, 1978.
7. *Fernández Montequín, J. I.*: Drogas más utilizadas en el tratamiento de las H.L.P. Actualidad en Angiología. La Habana. CNICM. Serie Información Temática, Vol 4 No. 2 Pp. 15-26, 1980.
8. *Fredy, GM. Clevet; P. Couchet*: Action of tiadenol and clofibrate on biliary excretions of cholesterol and bile salts in rats. Digestión 19: 228-227, 1979.
9. *Mordasni Ft.; W. Riesen; H. Gurtner*: Modern drug treatment of hypercholesterolemia. Adaptability of the vascular wall. Pp. 610-612. Avicenum, Checoslovaquia, 1980.
10. *Martz, D. P. Svermann*: Summary treatment of hiperlipoproteinaemia. Type II. A with a "prudent" diet and clofibrate. Med Clin Am 73-78, 1978.
11. *Ditzel, J.*: Clofibrate In type II HLP. Acta Med Scand 2: 538-545, 1978.
12. *Lara, C.; A. Russner*: Results of the Coronary Drug Project. An Interpretaron. Atherosclerosis' 22: 211-218, 1975.
13. *Hartz, A.*: The present position of clofibrate. Adaptability of vascular wall. Pp. 613-614. Avicenum. Checoslovaquia, 1980.
14. *Cheung, M.; L. Albers; P. Wahl; W. Hazzard*: HDL-lipoproteins during hypolipidemic therapy study. Comparative of four drugs. Atherosclerosis 35: 215-228, 1980.
15. *Enger, S. C.; J. Eriksson; V. Johnson*: The effects of clofibrate on HDL and total cholesterol In patients with coronary heart disease. Artery 4: 28, 1978.
16. *Falko, J. M.; J. L. Witzum*: Type III HLP rise in HDL levels. Response to therapy. Am J Med 66: 303, 1979.
17. *Geizerova, H.; J. Gy arfas; K. Green; M. Ol iver*: A cooperative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Br Heart J 40: 1069-1118, 1978.
18. *Gyarfas, I.*: Comunicación personal.
19. *Claro López, A.; S. Méndez*: Acción del clofibrate sobre la liberación de Insulina y acumulación del AMPc inducida por glucosa en islotes aislados de ratas. Actualidad en Endocrinología. La Habana. CNICM. Serie Información Temática 4 (1): Pp. 46-57, 1980.

Recibido: 23 de abril de 1982.

Aprobado: 26 de abril de 1982.

Dr.: *José I. Fernández Montequín*
 Instituto de Angiología Calzada del
 Cerro # 1551, Cerro, Ciudad de La
 Habana.