Dilucidando el mecanismo de acción de los fibratos

Mario Chiong

Advanced Center For Chronic Diseases. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile.

Recibido 16 de Agosto 2016 / Aceptado 23 de agosto 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35:144-146

La hipertrigliceridemia y el bajo colesterol HDL se asocian con un mayor riesgo de enfermedad coronaria¹. Además, la hipertrigliceridemia es considerada un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad arterial coronaria¹. El tratamiento con fibratos induce una disminución importante en los triglicéridos plasmáticos y se asocia generalmente con una disminución moderada del colesterol LDL y un aumento en las concentraciones de colesterol HDL². Los ensayos de prevención secundaria en la enfermedad coronaria (por ejemplo, LOCAT, BECAIT, BIP y DAIS) con fibratos (por ejemplo, bezafibrato, fenofibrato y gemfibrozilo) han demostrado que la reducción de los triglicéridos y el aumento del colesterol HDL, sin afectar significativamente el colesterol

LDL, se asocian con el estrechamiento del lumen de las arterias coronarias³⁻⁶. Por otra parte, el estudio VA-HIT demostró que gemfibrozilo disminuye la mortalidad por enfermedades de las arterias coronarias en los ensayos de prevención secundaria, en parte por el aumento del colesterol HDL⁷. La recomendación para el uso de los fibratos en ciertos tipos de dislipidemias ha ganado el apoyo adicional de un análisis de subgrupos de la Helsinki Heart Study⁸, que demostró que la mejor eficacia preventiva se logra en un subconjunto de aproximadamente 10% de la población de estudio que tenía basalmente una razón de colesterol LDL:HDL > 5 y un nivel de triglicéridos de 2-3 mmol/L⁹⁻¹⁰.

Sin embargo, en el estudio VA-HIT se concluyó que la

reducción de los eventos cardiovasculares inducida por gemfibrozilo no podía explicarse completamente por el aumento del 6% en el colesterol HDL¹¹. El análisis de las subpoblaciones de HDL indicó que la mejora mediada por gemfibrozilo en el riesgo de enfermedad cardiovascular podría no ser el resultado de sus efectos sobre el HDL¹². A partir de este trabajo se ha especulado que es muy posible que gran parte de los beneficios cardiovasculares de gemfibrozilo se deban a un espectro mucho más amplio de efectos sobre los procesos metabólicos que no se refleja por cambios en los lípidos de la sangre y subpoblaciones de HDL¹².

Buscando en avanzar sobre la comprensión de los efectos de los fibratos en la reducción de los eventos cardiovasculares, en este número, el trabajo de Mendoza y colaboradores¹³, describe un modelo experimental en ratón para evaluar los efectos de los fibratos sobre el metabolismo del colesterol y de la funcionalidad de los HDL. Este estudio propone una alternativa muy interesante para poder seguir profundizando sobre los posibles mecanismos de

acción farmacológica de los fibratos y su efecto beneficioso en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

En el trabajo de Mendoza y colaboradores, se determinó que el tratamiento de los ratones con dieta suplementada con 0,2% de ciprofibrato durante 7 días indujo hepatomegalia, y redujo los niveles de triglicéridos plasmáticos sin modificar los del colesterol total. Sin embargo, los animales tratados con ciprofibrato tenían partículas HDL de mayor tamaño que los animales controles. Además, estos animales tenían reducción en el metabolismo y contenido del colesterol hepático. Todos estos cambios se acompañaron con un aumento del nivel de estrés oxidativo con un incremento en la actividad de enzimas antioxidantes plasmáticas. Todos estos hallazgos reproducen los hallazgos descritos en los pacientes tratados con fibratos, y permite proyectar que el modelo en ratón desarrollado por Mendoza y colaboradores puede ser una excelente herramienta para dilucidar los mecanismos cardioprotectores de los fibratos.

Referencias

1. FRUCHART JC, DURIEZ P. Mode of action of fibrates in the regulation of triglyceride and HDL-cholesterol metabolism. *Drugs Today (Barc)* 2006;42:39-64.
2. STAELS B, DALLONGEVILLE J, AUWERX J, SCHOONJANS K, LEITERSDORF E, FRUCHART JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998;98:2088-2093.
3. FRICK MH, SYVANNE M, NIEMINEN MS, KAUMA H, MAJAHALME S, VIRTANEN V, et al. Prevention of the angiographic progression of coronary and vein-graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL cholesterol. *Lipid Coronary Angiography Trial (LOCAT) Study Group. Circulation* 1997;96:2137-2143.
4. RUOTOLO G, ERICSSON CG, TETTAMANTI C, KARPE F, GRIP L, SVANE B, et al. Treatment effects on serum lipoprotein lipids, apolipoproteins and low density lipoprotein particle size and relationships of lipoprotein variables to progression of coronary artery disease in the Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT). *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1648-1656.
5. GOLDENBERG I, BENDERLY M, GOLDBOURT U, GROUP BIPS. 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.
6. VAKKILAINEN J, STEINER G, ANSQUER JC, AUBIN F, RATTIER S, FOUCHER C, et al. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Circulation* 2003;107:1733-1737.
7. OTVOS JD, COLLINS D, FREEDMAN DS, SHALAUROVA I, SCHAEFER EJ, MCNAMARA JR, et al. Low-density lipoprotein and high-density lipoprotein particle subclasses predict coronary events and are favorably changed by gemfibrozil therapy in the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Circulation* 2006;113:1556-1563.
8. FRICK MH, ELO O, HAAPA K, HEINONEN OP, HEINSALMI P, HELO P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237-1245.
9. HUTTUNEN JK, MANNINEN V, MANTTARI M, KOSKINEN P, ROMO M, TENKANEN L, et al. The Helsinki Heart Study: central findings and clinical implications. *Ann Med* 1991;23:155-159.
10. HUTTUNEN JK, HEINONEN OP, MANNINEN V, KOSKINEN P, HAKULINEN T, TEPPONEN L, et al. The Helsinki Heart Study: an 8.5-year safety and mortality follow-up. *J Intern Med* 1994;235:31-39.
11. RUBINS HB, ROBINS SJ, COLLINS D, FYE CL, ANDERSON JW, ELAM MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:410-418.
12. ASZTALOS BF, COLLINS D, HORVATH KV, BLOOMFIELD HE, ROBINS SJ, SCHAEFER EJ. Relation of gemfibrozil treatment and high-density lipoprotein subpopulation profile with cardiovascular events in the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Metabolism* 2008;57:77-83.
13. MENDOZA C, QUIÑONES V, AMIGO L, BUSO D, MAIZ A, RIGOTTI A. Efecto del ciprofibrato sobre el metabolismo del colesterol HDL y la capacidad antioxidante plasmática en el ratón. *Rev Chil Cardiol* 2016; 35: 133-143.