

USO DEL BEZAFIBRATE EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERLIPIDEMIA II b

Dr. Lucio F. Cicchitti

Jefe de trabajos prácticos.

Cátedra de Clínica Médica III Facultad de Ciencias Médicas

Universidad Nacional de Cuyo.

RESUMEN

En el momento actual, no existe ninguna duda del efecto patológico de las dislipidemias y la necesidad de su tratamiento.

Ante la aparición del nuevo agente, BM 15075, el bezafibrate, que representa una novedosa molécula, con posibilidad de disminuir los efectos colaterales y aumentar su eficacia terapéutica, decidimos realizar su valoración clínica.

Se seleccionaron 18 pacientes, con dislipidemia tipo II b, y con la expresa recomendación de no variar su dieta previa, ni su actividad física, se les administró 600 mg. en 3 tomas diarias, durante un mes. Se realizó dosaje de colesterol, triglicéridos y HDL previo al tratamiento en 2 días alternos, y postratamiento en 2 días alternos.

Observamos una acentuada disminución del colesterol total, de los triglicéridos, con aumento de HDL, hasta llegar a valores considerados normales, atribuibles al uso de la droga exclusivamente, por no haber variado los otros parámetros.

La tolerancia fue perfecta en todos los casos, con una ausencia total de efectos colaterales durante el tiempo en que fue empleada, por lo que creemos que es un real y efectivo avance sobre todos los agentes hipolipidémicos que hemos usado hasta el momento actual.

SUMMARY

At present there is no doubt the pathologic effect of dislipidemia and its need of treatment.

On appearance of the new agent BM 15075, bezafibrate, which constitutes an interesting molecule, with the possibility of decreasing the side effects and increasing the therapeutic effects, we decided to assess its clinical values.

Eighteen (18) patients with dislipidemia Type II b, on condition that there would be no change either in their previous diet or their physical activity, were administered 600 mg of bezafibrate t.i.d. for a month. Lab studies for cholesterol, triglycerides and HDL were made every two days before and after treatment.

A remarkable decrease of total cholesterol and triglycerides and an increase of HDL were observed; nearly normal values were obtained attributable only to the use of the drug since the other values revealed no change.

The drug was well tolerated in all cases and no side effects were observed during its administration. Therefore we believe there has been a real and evident progress over all the other hypolipidemic agents which we have been using up to now.

INTRODUCCION

Actualmente, no existe ninguna duda de que las hiperlipidemias son un factor de riesgo en la enfermedad coronaria, en los accidentes cerebrovasculares y en la arteriosclerosis general.

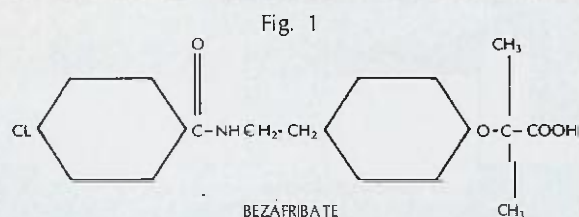
Debido a ello, existe una búsqueda constante de fármacos activos para corregir las hiperlipidemias primarias y modificar los factores de riesgo. Pero el éxito del tratamiento de la hiperlipidemia, en lo que se refiere a fármacos lipidorreductores, debe ser balanceado con los efectos secundarios indeseables, para llegar a la conclusión si son verdaderamente útiles.

Además de evaluar la disminución de colesterol y triglicéridos, que no siempre son aterógenos con la misma intensidad, debemos observar el efecto sobre el colesterol de las HDL que no sólo no es aterógeno, sino que protege el desarrollo de la arteriosclerosis.

De las numerosas sustancias ensayadas, merecen mención: 1) la colestiramina, el colestipol y el beta sitosterol, efectivas pero con problemas para su administración y efectos indeseables en el aparato digestivo; 2) la d-tioxina, efectivo pero fuera de uso por sus efectos cardiovasculares; 3) el ácido nicotínico, con efectos indeseables acentuados a las dosis útiles; 4) el probucol, con escaso efecto en la reducción del colesterol y los triglicéridos; 5) el clofibrate, quizás la droga más efectiva de las usadas, y que se toma como parámetro de comparación para evaluar los nuevos fármacos, pero actualmente con problemas para ser usada por haberse demostrado que produce litiasis biliar y efectos gastrointestinales indeseables; 6) el procetofeno, molé-

cula de la familia del clofibrate, con un efecto similar a menor dosis, pero aún no ha sido usada por suficiente tiempo para conocer sus efectos secundarios a largo plazo.

La aparición de la nueva droga BM 15075, denominada Bezafibrate, cuya fórmula aparece en (fig: 1), constituye una nueva molécula con características



particulares, que sería superior al clofibrate y al procetofeno. Tiene una vida media apreciablemente más corta, de sólo 2 horas; con propiedades lipidorreductoras más potentes que el clofibrate; según estudio de Olsson y Lang produce descenso de los triglicéridos VLDL un 20 % más intenso y el colesterol LDL un 10 % más intenso que el clofibrate, con un incremento del 30 % del colesterol HDL.

En base a estos datos, decidimos estudiar en nuestro medio el efecto del bezafibrate.

MATERIAL Y METODOS

Seleccionamos 18 pacientes de consultorio externo, 14 hombres y 4 mujeres, con edades que oscilan de 36 a 67 años, sin hipotiroidismo, ni alteraciones

hepáticas, biliares o renales. Ningún paciente recibía medicación con efecto sobre el metabolismo lipídico. Todos padecían de hiperlipoproteinemia tipo II b, y 12 habían sido tratados previamente con clofibrate o procetofeno. Del total, 4 se asociaban con hiperuricemia, 3 eran diabéticos tipo I y 1 diabético tipo II, a uno se le había realizado un by-pass mamario-coronario, y 2 eran hipertensos.

Previo ayuno de 12 horas, se les realizó por dos veces con 2 días de intervalo, el dosaje de colesterol, triglicéridos y HDL por método enzimático con autoanализador y una vez el dosaje de GOT, GPT, FAL, hemograma completo, glucemia, uricemia, uremia y creatinemia.

Se les administraron 600 mg. diarios de bezafibrate en tres comprimidos ingeridos con desayuno, almuerzo y cena, por un lapso de 30 días, y al final del tratamiento se volvieron a realizar las determinaciones en la misma forma que al comienzo.

Respecto de la alimentación; se recomendó a los pacientes que no hicieran ninguna variación respecto a la dieta que venían realizando los 60 días anteriores, que era de tipo normocalórica, hipohidrocarbonada sin azúcares refinados, hiperproteica, normograsa, con restricción de menos de 500 mg. de colesterol, fraccionada en cuatro comidas.

RESULTADOS

En los pacientes que se administró el fármaco, la tolerancia fue perfecta, no observándose problemas gastrointestinales, ni en el ritmo de evacuación, y ningún síntoma cutáneo. Ningún paciente debió abandonar el tratamiento por efectos colaterales del bezafibrate.

Los valores de GOT, GPT, FAL, hemograma, uricemia, uremia y creatinemia no surgieron variaciones, conservándose dentro de las cifras normales después de los 30 días de administrar el fármaco.

El peso final de los pacientes fue igual al peso inicial, con variaciones de más o menos que no sobre-

pasaron los 1,2 Kg.

Los valores de colesterol y triglicéridos sufrieron una reducción apreciable estadísticamente significativa respecto a los valores iniciales con un $P < 0.01$. Es de destacar que en 12 de los 18 casos el colesterol alcanzó valores normales para el método usado, y en los 6 casos restantes, disminuyó en forma estadísticamente significativa.

En promedio para los 18 casos tratados, el colesterol total disminuyó 22 %. Respecto a los triglicéridos, llegaron a valores normales en 14 de los 18 enfermos tratados, con $P < 0.01$. El promedio de disminución de los triglicéridos fue de 42 % para los 18 casos. Estos datos están desarrollados en la fig. 2.

El valor de HDL sufrió un incremento acentuado estadísticamente significativo con una $P < 0.01$, en 15 de los 18 casos expuestos, la cifra alcanzada fue totalmente normal, y en los 3 casos restantes, hubo un aumento de las HDL importante. El promedio de aumento de HDL para todos los casos, fue de 43 %, observándose los resultados individuales en la fig. 2. Un resumen de todo ello lo podemos apreciar en la fig. 3.

DISCUSION

Los numerosos trabajos publicados, no dejan ninguna duda acerca de que el bezafibrate es un efectivo agente reductor del colesterol de LDL y de los triglicéridos de VLDL, al mismo tiempo que aumenta el colesterol de HDL.

En su metabolismo, no se metaboliza a clofibrate, ni en ácido clofibrínico como hace el clofibrate.

Tiene una vida media plasmática de 2,1 hs., y un nivel plasmático terapéutico treinta veces inferior al clofibrate, que tiene una vida media plasmática de 14 a 16 horas.

Presenta acción sobre la lipasa hepática de triglicéridos, lo que se interpreta como la causa del aumento de HDL, efecto que no posee el clofibrate, el que

FIGURA 2

ANTES DEL TRATAMIENTO			30 DIAS DE TRATAMIENTO			ENFERMEDADES			
PACIENTE	EDAD	SEXO	Colesterol	Triglicéridos	HDL	Colesterol	Triglicéridos	HDL	CONCOMITANTES
R G	39 a	M	250	224	34	200	75	68	35 a. diabetes tipo I
FC	63 a	M	290	222	33	204	149	63	5 a. hipertenso
GP	39 a	M	280	232	32	189	127	58	10 a. gota
MG	52 a	M	320	369	33	245	158	55	
I de M	60 a	F	290	230	46	265	174	54	8 a. gota
AF	50 a	M	356	208	31	275	145	57	9 a. gota
EL	46 a	M	300	194	58	225	103	51	by pass 44 a.
M de V	66 a	F	290	248	42	260	204	48	
F de B	64 a	F	275	229	46	262	202	50	16 a. hipertenso
TG	36 a	M	282	264	31	188	114	64	3.a. gota
JM	67 a	M	353	268	36	266	196	51	20 a. diabético tipo II
RQ	45 a	M	303	250	40	244	170	56	
UB	44 a	M	343	588	35	283	227	66	12 a. diabetes tipo I
VC	56 a	M	385	266	44	306	94	59	
RA	40 a	M	276	200	32	186	123	61	
MS	52 a	M	320	220	50	232	164	66	
LM	60 a	M	285	200	51	197	115	64	24 a. diabetes tipo I
M de B	52 a	F	280	217	53	214	127	62	

FIGURA 3

	promedio 18 casos		variación	porcentaje
	antes del tratamiento	postratamiento		
COLESTEROL	304	235	- 69	22%
TRIGLICERIDOS	257	148	- 109	42%
HDL	40	58	+ 18	43%

también tiene acción litogénica, que no ha sido probada en el bezafibrate.

La efectividad que nosotros hemos hallado, reduciendo el colesterol en 22 %, los triglicéridos en 42 % y aumentando el HDL en 43 %, coincide con los resultados Olsson, que realizó su estudio durante un año de tratamiento.

En nuestro estudio llegamos a la conclusión de que los fármacos existentes al momento actual para tratar hiperlipoproteinemias, sería el de elección, a una dosis de 600 mg. diarios, basados en su excelente tolerancia, ausencia de efectos colaterales indeseables, alta efectividad en los objetivos de disminuir los valores de colesterol de LDL y triglicéridos de VLDL, aumentando el colesterol de HDL.

Serán necesarios varios años de uso continuado, para conocer sus efectos a largo alcance. Los trabajos de Holler que los usó durante un año, en un estudio multicéntrico en 1091 pacientes muestran que durante ese lapso conserva su efectividad, sin que disminuya su buena tolerancia. En otro trabajo Olsson ratifica los mismos resultados en pacientes con dislipidemia II y IV.

Comparándolo con otros fármacos, Logeder y Irsiglier realizaron una investigación a doble ciego cruzado comparando bezafibrate y clofibrate en pacientes con hiperlipoproteinemia tipo II y IV, hallando una mayor reducción de colesterol y triglicéridos con el bezafibrate que con el clofibrate, estadísticamente significativo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Avogaro P., Cazzolato G., Bon G.B., Quincy G.B., Chinello M.: Atherosclerosis 31, 85 (1978).
- 2) Berg K., Barreson A.L., Dhali G.: Lancet 1, 499 (1976).
- 3) Blum C.B., Levy R.I., Eisenberg S., Hall H. III, Goebel R.H., Berman M.: Clin. Invest. 60, 795 (1977).
- 4) Breckenridge W.C., Little I.A., Steiner G., Chow A., Poapst M.: N Engl J Med. 298, 1273 (1978).
- 5) Carew T.E., Koschitsky T., Hayes S.B., Steinberg D.: Lancet 1, 1315 (1979).
- 6) Fredrickson D.S., Altrocchi R.P., Avioli L.V., Goodman D.S., Goodman H.C.: Ann Intern Med. 55, 1016 (1961).
- 7) Glueck C.I., Fallat R.W., Miller F., Carls P., Elston R.C., GoRCP: Metabolism 24, 1234 (1975).
- 8) Kannel W.B., Castelli W.P., Gordon T.: Ann of Int. Med. 90, 85 (1979).
- 9) Miller G.J., Miller N.E.: Lancet 1, 16 (1975).
- 10) Nikkila E.A., Hormila P.: Diabetes 27, 1078 (1978).
- 11) Olson A.G., Greten H., Lang P., Schettler G., eds. Witzstroch, Baden-Koln-New York 1980, p. 117.
- 12) Olsson A.G., Greten H., Long P., Schettler G., eds. Witzstroch, Badett-Baden-Koln-New York 1980, p.139.
- 13) Schaefer E.J., Anderson D.W., Brewer H.B. Jr, Levy R.I., Danner R.N. Blackwelder W.C.: Lancet 2, 391 (1978).
- 14) Sigurdsson G., Nicoll A., Lewis B.: J Clitt Invest S6, 1481 (1975).
- 15) Turner P., Miller N., Chrystie I., Colart I., Mistry P., Nicoll A., Lewis B.: Lancet 1, 645 (1979).