

## GEMFIBROZIL EN HIPERLIPIDEMIAS

### ESTUDIO ABIERTO NO CONTROLADO

P. ASCHNER, W. KATTAH

En el presente estudio se evaluó el efecto de un nuevo hipolipemiente introducido en nuestro medio, el gemfibrozil. Se administró la droga en dosis de 1.200 mg diarios durante tres meses a 21 pacientes, en su mayoría diabéticos no insulino-dependientes, que no habían respondido a dieta y continuaban con valores de colesterol superiores a 275 mg/dl y/o de triglicéridos superiores a 200 mg/dl.

En todos los pacientes se redujo el nivel de triglicéridos (en promedio un 54.2%) y en doce se lograron valores inferiores a 175 mg/dl. También se incrementaron los niveles de colesterol HDL (en promedio un 30.3%) alcanzando la mayor significancia estadística al cabo del segundo mes. El colesterol total no varió significativamente pero el índice colesterol HDL/colesterol total se elevó y el incremento se mantuvo constante durante todo el período experimental.

Los resultados confirman el efecto hipolipemiente del gemfibrozil, específicamente al normalizar la hipertrigliceridemia y elevar las HDL, ambos considerados actualmente como factores importantes en la prevención de enfermedad coronaria especialmente en poblaciones de mayor riesgo como la diabética.

#### INTRODUCCION

La hipercolesterolemia está ya plenamente identificada como un factor primario de riesgo de enfermedad coronaria, al igual que la hipertensión arterial y el hábito de fumar. La hipertrigliceridemia es considerada como un factor secundario; sin embargo cuando se asocia a otros como la diabetes y la obesidad, puede llegar a constituirse en un factor primordial a tener en cuenta en el plan terapéutico general.

---

Dr. Pablo Aschner M, Subdirector Científico; Dr. William Kattah C: Coordinador de Educación Continuada; Asociación Colombiana de Diabetes, Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Aschner.

En un estudio preliminar practicado a 208 diabéticos no insulino-dependientes, 48.6% tenía hipertrigliceridemia. Encontramos hipercolesterolemia en 35.6% de los pacientes, con niveles mayores de 275 mg/dl en 17.3%. Además, 31.7% de las mujeres y 14.6% de los hombres tenían valores de colesterol contenido en lipoproteínas de alta densidad (HDL) por debajo del límite considerado como "protector". En el estudio de Framingham fueron las mujeres diabéticas con sobrepeso e hiperlipidemia las que tuvieron el mayor riesgo de enfermedad coronaria (1).

En la mayoría de los casos el problema se resuelve con un manejo dietario adecuado. En el caso específico de los diabéticos es también indispensable el buen control de la glicemia. En el presente estudio se buscó evaluar una alternativa terapéutica para aquellos pacientes que no logran normalizar sus lípidos con las medidas anteriores.

#### MATERIAL Y METODOS

Se seleccionaron 21 pacientes, en su mayoría diabéticos no insulino-dependientes controlados en la Asociación Colombiana de Diabetes, que no hubieran logrado normalizar sus lípidos después de llevar una dieta adecuada por un mínimo de un mes; es decir, que aún tuvieran cifras de colesterol superiores a 275 mg/dl y/o de triglicéridos superiores a 200 mg/dl.

Se incluyeron sujetos de ambos sexos, con edades comprendidas entre 18 y 65 años. Sólo se aceptaron mujeres premenopáusicas que estuvieran utilizando contracepción efectiva no esteroidea.

Se excluyeron mujeres embarazadas o en lactancia y pacientes con hiperlipidemia tipo I o secundaria a causas tales como hipotiroidismo, pancreatitis, nefrosis, cirrosis hepática (o elevación importante de transaminasas), obstrucción biliar, lupus eritematoso, linfomas,

alcoholismo crónico y obesidad marcada (mayor de 25%). También se excluyeron pacientes que estuvieran recibiendo medicación concurrente que afecta los lípidos séricos tales como bloqueadores beta, fenitoína, sulfas, resinas de intercambio, hormonas tiroideas, esferoides sexuales (incluyendo anticonceptivos orales), insulina, ácido nicotínico, corticosteroides, diuréticos tiazídicos, salicilatos, inhibidores de la MAO y anticoagulantes.

A todos se les practicó una evaluación clínica inicial con énfasis en antecedentes pertinentes, enfermedades y tratamientos actuales, talla, peso, presión arterial, palpación hepática y presencia de xantomas y/o arco corneal. La evaluación incluyó cuadro hemático completo, glicemia, ácido úrico, nitrogenados, pruebas de función hepática y urianálisis, cerciorándonos de que todos estuvieran normales, excepto la glicemia que en los diabéticos debía estar al menos en un rango de control aceptable (menor de 180 mg/dl) y con estabilidad demostrada durante el mes de observación sometidos a dieta. La glicemia se siguió midiendo mensualmente en los diabéticos a lo largo del estudio.

Una vez comprobada la hiperlipidemia persistente a pesar de la dieta (determinación del colesterol total, HDL y triglicéridos), ésta se mantuvo y se inició el tratamiento con gemfibrozil en dosis de 1.200 mg diarios repartidos en dos tomas (dos cápsulas antes de desayuno y comida). El control se llevó a cabo mensualmente con evaluación clínica y medición de lípidos y glicemia. El tratamiento se administró por tres meses.

Al finalizar el período experimental de tratamiento se practicaron nuevamente los mismos exámenes de laboratorio iniciales. Se logró incluir también en el estudio los controles de lípidos un mes después de suspender la terapia de los primeros nueve pacientes tratados.

## RESULTADOS

De los 21 pacientes incluidos en el estudio, ocho eran hombres y 13 mujeres, con edades comprendidas entre 33 y 65 años ( $\bar{x}$  55.1  $\pm$  DE 8.1 años). El índice promedio de masa corporal era de 26.1 con DE 2.5. Quince eran diabé-

ticos (no insulino-dependientes) y uno tenía intolerancia a los hidratos de carbono.

Quince pacientes (71.4%) tenían hiperlipidemia tipo IV según la clasificación de Fredrickson. Otros cuatro tenían la tipo IIb y los dos restantes no fueron clasificables (no se practicó electroforesis).

El rango inicial de triglicéridos después de un mes de dieta fue de 201 a 820 mg/dl y el de colesterol de 152 a 388 mg/dl, siendo mayor de 240 mg/dl en 12 pacientes (57.1%) y de 275 mg/dl en ocho (38.1%). El rango inicial de colesterol HDL fue de 18 a 61 mg/dl, siendo menor de 35 mg/dl en 14 pacientes (66.7%) y de 29 mg/dl en dos de los ocho hombres.

En la Tabla 1 se anotan los promedios de los niveles de triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL (calculado) y la relación colesterol HDL/colesterol total, antes y durante los tres meses de tratamiento. Se incluyen los resultados de nueve pacientes un mes después de suspender la medicación.

Los niveles de triglicéridos descendieron significativamente ( $p < 0.001$ ) desde el primer mes de tratamiento y así se mantuvieron durante los tres meses, alcanzando niveles inferiores a 175 mg/dl en 10 pacientes (47.6%) al cabo del primer mes y en 12 (57.1%) al cabo del tercero. Al mes de suspender la droga éstos regresaron a valores muy similares a los iniciales.

Aunque se detectaron discretos descensos del nivel de colesterol en algunos pacientes, en general dichas variaciones no fueron significativas a lo largo del estudio. En cambio se notó un incremento del colesterol HDL al cabo del primer mes que fue aún más significativo al cabo del segundo mes ( $p = 0.03$  y  $0.013$  respectivamente) aunque dicha significancia se perdió al tercer mes y los niveles descendieron a cifras similares a las iniciales después de un mes sin droga. La relación colesterol HDL/colesterol total también se elevó significativamente y se mantuvo a lo largo del tratamiento ( $p = 0.004$  para los dos primeros meses y  $0.046$  para el tercero). El colesterol LDL no mostró variaciones significativas.

Los pacientes diabéticos mantuvieron sus glicemias relativamente estables por lo cual no

Tabla 1. Perfil de lípidos en los 21 pacientes antes, durante, y en 9 pacientes después de tres meses de tratamiento con gemfibrozil (valores promedio y desviación estándar).

	Basal	1 mes	2 meses	3 meses	1 mes sin droga
Triglicéridos (mg/dl)	351.7 ± 160.0	191.2 ± 92.4***	180.6 ± 88.4***	161.2 ± 64.0***	372.5 ± 139.7
Colesterol total (mg/dl)	263.7 ± 66.1	241.5 ± 40.0	237.0 ± 40.7	243.9 ± 42.6	249.7 ± 50.6
Colesterol HDL (mg/dl)	34.6 ± 11.0	44.6 ± 17.4*	45.1 ± 15.2*	40.5 ± 15.2	32.4 ± 11.3
Colesterol HDL/total	13.49 ± 3.82	19.01 ± 7.40*	19.18 ± 5.80**	16.86 ± 6.58*	13.13 ± 4.13
Colesterol LDL (mg/dl)	158.6 ± 62.5	158.7 ± 32.8	157.1 ± 36.3	171.2 ± 37.2	145.8 ± 55.6

Significancia estadística respecto a niveles basales: \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ .

requirieron mayores modificaciones en su tratamiento durante el período experimental.

La droga fue bien tolerada. Solo dos pacientes presentaron molestias gástricas (epigastralgia) que no ameritaron medidas especiales. Un paciente mostró al final del estudio elevación moderada de la TGP sin evidencia clínica de problema hepático.

#### DISCUSION

El gemfibrozil es un nuevo fármaco hipolipemiante cuyo principal efecto es el de corregir la hipertrigliceridemia por medio de una reducción en la síntesis de VLDL y un aumento en la actividad de la lipoproteinlipasa con el consiguiente incremento en el catabolismo (2,3). No menos importante es su efecto positivo sobre el nivel de colesterol HDL al parecer mediante un aumento en la síntesis de apoproteínas A1 y A2 (2). Algunos han reportado también un efecto sobre la excreción biliar de colesterol (3).

En el presente estudio se confirma la acción hipotrigliceridemiante del gemfibrozil y su efecto benéfico sobre los niveles de colesterol HDL aunque la persistencia de este último debe ser evaluada a largo plazo con tratamientos prolongados ya que en nuestro caso perdió significancia al cabo del tercer mes. En promedio los triglicéridos descendieron un 54.2% y el colesterol HDL aumentó 30.3%, variaciones semejantes a las reportadas en estudios similares donde la reducción de los triglicéridos

alcanza hasta 61% y el incremento de colesterol HDL hasta 23% (2-5). La mejoría del índice de colesterol HDL/colesterol total fue también notoria y persistente.

No observamos variaciones significativas en los niveles de colesterol total y colesterol LDL. El efecto hipocolesterolemiante solo se ha observado en casos con niveles iniciales muy elevados y parece ser proporcional a su magnitud (6). Nuestros pacientes tenían en su mayoría colesterol normal o apenas discretamente elevado y ninguno tuvo valores superiores a 400 mg/dl.

Aún se discute la importancia de tratar la hipertrigliceridemia aislada y la mayoría de los esfuerzos se han concentrado en normalizar los niveles de colesterol. Sin embargo la hipertrigliceridemia se considera actualmente como un factor de riesgo secundario de enfermedad coronaria, especialmente en mujeres. Un incremento en la producción de VLDL induce mayor producción de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) posiblemente aterogénicas (7). También aporta apoproteína B a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) cuyo papel en aterogénesis está aún más definido (8). La hiperlipidemia tipo IV donde hay aumento de triglicéridos y apoproteína B se asocia con enfermedad coronaria (9).

Además, por su efecto sobre el fibrinógeno y los factores de coagulación, el exceso de triglicéridos puede llevar a hipercoagulabilidad (10,11) aumentando el riesgo directo de

enfermedad coronaria que ocasiona la arteriosclerosis. En un estudio reciente los triglicéridos, junto con los niveles de apoproteína A, apoproteínaB, HDL y la edad, permitieron detectar obstrucción de vasos coronarios que, al unir todas estas variables, se pudo predecir con una sensibilidad cercana al 80% (12).

El estudio de Framingham (1) y otros posteriores coinciden en señalar la importancia de la asociación de hipertrigliceridemia con niveles bajos de HDL en el paciente diabético que desarrolla enfermedad coronaria (13). De hecho existe una relación inversa entre el nivel de triglicéridos y el de HDL (14). La incidencia de hiperlipidemia y en especial de hipertrigliceridemia encontrada en nuestros diabéticos coincide con la de estudios similares (15).

Por todo lo dicho, la hipertrigliceridemia aislada o combinada con hipercolesterolemia, y en especial aquella asociada con niveles bajos de HDL, debe tratarse. En general se deben considerar valores de triglicéridos superiores a 200 mg/dl (16). Esto cobra mayor importancia en aquellos pacientes con otros factores de riesgo como los diabéticos(7).

El tratamiento de la enfermedad de base y un adecuado manejo dietario generalmente son suficientes para normalizar los lípidos y especialmente los triglicéridos. En aquellos casos que no responden, el gemfibrozil puede conducir a una normalización de los triglicéridos y a una franca mejoría del índice colesterol HDL/colesterol total con buena tolerancia y mínimos efectos secundarios, administrado en dosis de 1.200 mg diarios o aún en dosis única diaria de 900 mg según algunos protocolos en proceso (17).

#### SUMMARY

This study was conducted to evaluate the effectiveness of a new hypolipemic agent recently aproved in Colombia: gemfibrozil. Twenty-one patients, most of them non-insulin dependent diabetics, were given 1200 mg QD during a 2 month period. All of them had cholesterol levels over 275 mg/dl and/or trygliceride levels over 200 mg/dl despite diet. In all patients trygliceride values decreased, and in 12 concentrations below 175 mg/dl were

obtained. The levels of HDL cholesterol increased and average of 30.3%; however, total cholesterol did not change significantly. The HDL/total cholesterol index rose and remained this way during all the study period. These results confirm the hypolipemic effectiveness of gemfibrozil.

#### AGRADECIMIENTOS

Al Laboratorio Parke-Davis y al doctor Jairo Cañizares por su apoyo al presente trabajo.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.- GARCIA MJ, McNAMARA PM, GORDON T et al. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. *Diabetes* 1974;23: 105-111.
- 2.- SAKU K, GARTSIDE PS, HUND BA, et al. Mechanism of action of gemfibrozil on lipoprotein metabolism. *J Clin Invest* 1985; 75: 1702-1712.
- 3.- KESANIEMI YA, GRUNDY SM. Influence of gemfibrozil and Clofibrate on metabolism of cholesterol and plasma triglycerides in man. *JAMA* 1984; 251: 2241-2246.
- 4.- MANNINEN V. Clinical results with gemfibrozil and background to the Helsinki heart study. *Am J Cardiol* 1983; 52: 35B-38B.
- 5.- LENA G, GRUNDY SM. Gemfibrozil therapy in primary hypertrigliceridemia associated with coronary heart disease: effects on metabolism of low-density lipoproteins. *JAMA* 1985; 253: 2398-2403.
- 6.- SAMUEL P. Efficacy of gemfibrozil as a lipid regulator in a patient population in the United States. *Vasc Med* 1984; 2: 8-15.
- 7.- STEINER G. Hypertrigliceridemia and carbohydrate intolerance: interrelations and therapeutic implications. *Am J Cardiol* 1986; 57: 27G-30G.
- 8.- BALLARD-BARBASH R, CALLAWAY CW. Marine fish oils: role in prevention of coronary artery disease. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 113-118.
- 9.- SNIDERMAN AD, WOLFSON C, TENG B, et al. Association of hyperbetalipoproteinemia with endogenous hypertrigliceridemia and atherosclerosis. *Ann Int Med* 1982; 97: 833-939.
- 10.- SIMPSON HCR, MEADE TW, STIRLING Y et al. Hypertrigliceridemia and hypercoagulability. *Lancet* 1983; 1: 1986.
- 11.- RIESS H. Increased *in vitro* platelet aggregation in hypertrigliceridemias. *Thromb Res* 1986; 41: 281-289.
- 12.- KOTTKE BA, ZINSMEISTER AR, HOLMES DR et al. Apolipoproteins and coronary artery disease. *Mayo Clin Proc* 1986 ; 61: 313-320.
- 13.- TAYLOR KG, et al. HDL cholesterol and apolipoprotein AI levels at diagnosis in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetologia* 1981; 20: 535.
- 14.- MILLER GJ, MILLER NE. Plasma HDL concentration and development of ischaemic heart disease. *Lancet* 1975; 1:16.
- 15.- BRUNZELL JD, CHAIT A, BIERMAN EL. Plasma lipoproteins in human diabetes mellitus. En: ALBERTI KGMM, KRALL LP, eds. *The diabetes annual*. Amsterdam: Elsevier; 1985: 463-479.
- 16.- ASSMANN G. Dyslipidemia screening in West Germany. *J NewDev Clin Med* 1985; 2: 15-2 1.
- 17.- KOVANEN PT, KOSKINEN P, MANNINEN V. A comparison of different formulations and dosage administrations of gemfibrozil. *Am J Cardiol* 1986; 57: 31G-34G.