

Fibratos, accidentes cardiovasculares y estudio FIELD: el día después

Juan Carlos Laguna Egea

Unidad de Farmacología y Farmacognosia. Departamento de Farmacología y Química Terapéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

Los fibratos o derivados del ácido fibríco se utilizan en la farmacoterapia de diversos tipos de hiperlipemias desde hace más de 3 décadas. El fármaco cabeza de serie del grupo, hoy ya en desuso, es el clofibrato o clorofenoxiisobutirato de etilo. Su hidrólisis en plasma proporciona la forma activa, el ácido clofibríco, forma halogenada del ácido fenoxiisobutírico o ácido fibríco, de aquí la denominación de este grupo farmacológico. A partir de la molécula inicial de clofibrato, se diseñaron diversas moléculas que contenían en su estructura el ácido fibríco, como etofibrato, binifibrato, etc. Hoy día se utilizan fibratos de segunda generación, con estructuras químicas más o menos relacionadas con el ácido fibríco, como son el bezafibrato, el fenofibrato y el gemfibrozilo.

Los fármacos de este grupo poseen un marcado efecto hipotriglicéridémico (hasta un 50% de reducción en la concentración de triglicéridos plasmáticos), incrementan acusadamente el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) (entre un 5 y un 20%) y manifiestan un efecto variable en las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), aunque, en cualquier caso, siempre modifican el patrón de LDL circulantes hacia formas de baja densidad y gran tamaño, que presentan una menor aterogenicidad¹. Por todo ello, se utilizan en el tratamiento de las hipertriglicéridemias, hiperlipemias mixtas y, especialmente, en el control de la dislipemia asociada a la diabetes y el síndrome metabólico.

Mecanismo de acción y efectos farmacológicos

Fue necesario que transcurrieran prácticamente 2 décadas desde el comienzo de la utilización terapéutica de los fibratos para que, al inicio de la década de los años noventa, se identificara su mecanismo de acción. Se conocía que los fibratos administrados a roedores, principalmente rata y ratón, inducían de forma intensa la proliferación de diversos orgánulos celulares en los hepatocitos e incrementaban las actividades enzimáticas relacionadas con ellos. Dado que los peroxisomas son, con diferencia, los orgánulos más afectados por el fenómeno proliferativo, tanto los fibratos como otros compuestos con propiedades similares recibieron el nombre genérico de proliferadores peroxisómicos². En 1990, Isseman y Green³ identificaron el primer receptor nuclear activado por proliferadores peroxisómicos. Dicho receptor es el que hoy conocemos como receptor activado por proliferadores peroxisómicos alfa o PPAR α (NR1C1) y es causa de la aparición de la mayoría de los efectos farmacológicos atribuibles a los fibratos. En los años siguientes se han identificado otros 2 receptores pertenecientes a la misma subfamilia, los receptores PPAR β/δ (NR1C2) y PPAR γ (NR1C3), de los que este último es el receptor diana de un nuevo grupo terapéutico en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, las tiazolidindionas o glitazonas⁴.

Los receptores PPAR se clasifican dentro de la subfamilia de receptores nucleares de clase II⁵. En este grupo se encuentran receptores de hormonas clásicas, como las hormonas tiroideas (TR) y la vitamina D (VDR), y receptores considerados huérfanos hasta hace pocos años, como es el caso de los receptores de los derivados de la vitamina A, los ácidos transretinoicos (RAR), receptores activados por oxisteroles (LXR) y receptores activados por ácidos biliares (FRX). Una gran mayoría de estos receptores controlan el metabolismo de los ácidos

Correspondencia: Dr. J.C. Laguna Egea.
Unidad de Farmacología.
Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona.
Avda. Diagonal, 643. 08028 Barcelona. España.
Correo electrónico: jclaguna@ab.edu

Recibido el 17-2-2006 y aceptado el 17-2-2006.

grasos y el colesterol y se caracterizan por poseer una serie de rasgos comunes^{6,7}:

- Siempre actúan en forma de heterodímeros con el receptor del ácido 9-cisretinoico (RXR), uniéndose siempre el RXR en la zona 5' del HRE. Normalmente, cuando el RXR forma parte de un heterodímero, pierde su capacidad de activación de la transcripción, excepto en el caso del heterodímero con PPAR, en el que se produce una potenciación de la transcripción en concomitancia de agonistas para el RXR y PPAR.

- La mínima zona de consenso para el HRE es la secuencia 5'-AGGTCA-3', presentada en la denominada "norma 1-5", que implica que esta secuencia se presenta en forma de una repetición directa separada por 1 (PPAR), 2 (RXR), 3 (VDR), 4 (TR, LXR) o 5 (RAR) nucleótidos. Esta situación es la más común, aunque se puede encontrar repeticiones invertidas (FXR) o incluso evertidas.

- Los PPAR, además de ser heterodímeros del receptor RXR, interaccionan con otras proteínas denominadas cofactores de expresión, los denominados correpresores y coactivadores de expresión^{8,9}. Entre los factores correpresores, los más comunes son las proteínas SMRT (*silent mediator for RARs and TRs*) y N-CoR (*nuclear receptor corepresor*). Estos correpresores interaccionan con el receptor libre inhibiendo la actividad transcripcional basal del receptor. La unión con el ligando específico induce la disociación del correpresor. Por el contrario, los coactivadores facilitan la interacción entre la zona AF-2 del PPAR y la maquinaria de transcripción una vez se ha producido la activación del PPAR por unión a su ligando específico; las proteínas SCR-1 (*steroid receptor coactivator-1*) y p300 se han identificado como coactivadores de los PPAR. De hecho, hoy día parece evidente que no todos los ligandos de PPAR seleccionan por igual el mismo conjunto de proteínas coactivadoras, de forma que, aunque existe un núcleo de efectos comunes a los ligandos de una determinada isoforma de PPAR, cada ligando individual puede presentar efectos particulares y diferenciados del resto.

Independientemente de la activación típica por ligando, existen evidencias de que los PPAR pueden ser activados por otros mecanismos alternativos. Existen datos sobre la posible modulación de la actividad PPAR mediante procesos de fosforilación/desfosforilación, aunque son bastante contradictorios. Por ejemplo, la fosforilación de los PPAR por acción de cinasas como la proteincinasa activada de mitógenos (MAPK) puede conducir a un incre-

mento o a una reducción de la actividad transcripcional de los PPAR, dependiendo del tipo de señal fisiológica que origina el estímulo^{10,11}.

El PPAR α se expresa mayoritariamente en el hígado y, en menor medida, en corazón, riñón, músculo esquelético e intestino; en el caso particular de la rata, también se encuentra abundantemente en el tejido adiposo marrón^{12,13}. En todos estos tejidos, el PPAR α se encuentra directamente implicado en el control de la expresión de genes que codifican proteínas y enzimas clave en el metabolismo energético, especialmente en el catabolismo de los ácidos grasos.

Hoy conocemos diversos ligandos endógenos de los PPAR; todos ellos son ácidos grasos o derivados metabólicos de éstos. Todos los ácidos grasos poliinsaturados se comportan como ligandos del PPAR a concentraciones fisiológicas y presentan, en general, una mayor afinidad para la isoforma PPAR α ^{14,15}. Entre los productos del metabolismo de los ácidos grasos cabe destacar el leucotrieno B4 y el ácido 8(S)-HETE, que se comportan como ligandos selectivos de la isoforma PPAR α ¹⁶. Como ligandos sintéticos caben destacar el ácido ETYA y los fibratos hipolipemiantes (clofibrato, bezafibrato, gemfibrozilo, Wy-14.643, etc.), como ligandos selectivos del PPAR α ; las tiazolidindionas hipoglucemiantes (troglitazona, rosiglitazona, pioglitazona, etc.) son ligandos selectivos del PPAR γ .

La activación transcripcional de diversos genes por PPAR α , especialmente en el tejido hepático, causa la manifestación de los efectos hipolipemiantes clásicos de los fibratos¹⁷. Esto se debe, básicamente, a la modificación de la expresión de 3 conjuntos de genes bien diferenciados:

- Incremento de la expresión de genes como *ACO* y *L-CPT-I*, que codifican enzimas limitantes de los procesos de oxidación de ácidos grasos en peroxisomas (acil-CoA oxidasa) y mitocondrias (L-carnitina palmitoil-transferasa-I)^{18,19}. El mayor catabolismo de ácidos grasos conduce a una reducción de la síntesis de triglicéridos y a una menor producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) por el tejido hepático.

- Incremento en la expresión de la lipoproteinlipasa hepática y reducción en la expresión de la apolipoproteína C; ambos efectos conducen a un aumento de la actividad lipoproteinlipasa y, por consiguiente, a un aumento del catabolismo de las VLDL y una reducción de los triglicéridos hepáticos. Paralelamente, la reducción del tiempo de permanencia de las VLDL en circulación y la aceleración de su transformación en LDL favorece la

formación de lipoproteínas de gran tamaño y baja densidad, con un potencial aterogénico reducido²⁰.

– Incremento en la expresión de las apolipoproteínas (Apo) AI y Apo-II y transportadores de colesterol, como CLA-1 y ABCA1. En su conjunto, estas modificaciones conducen al incremento de las concentraciones plasmáticas de HDL y al aumento del transporte inverso de colesterol²¹.

En la actualidad, se considera que la aterosclerosis es un proceso inflamatorio crónico, con aparición de manifestaciones clínicas agudas cuando se produce la rotura de una placa ateromatosa, trombosis sobreañadida y la consiguiente isquemia tisular²²⁻²⁴. PPAR α y PPAR γ se expresan en diversos tipos celulares relevantes tanto para el sistema inmunitario como para el desarrollo de la aterosclerosis; entre ellos encontramos linfocitos, monocitos, macrófagos, células endoteliales, células musculares lisas, etc.²⁵. De forma similar a lo ocurrido con las estatinas, el análisis de los resultados del estudio VA-HIT indica que la reducción observada en la morbilidad y la mortalidad de causa cardiovascular en el grupo tratado con gemfibrozilo, un reconocido agonista PPAR α , es superior a la atribuible a los modestos cambios detectados en las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y cHDL²⁶. Por tanto, sería previsible esperar la existencia de otros efectos “pleiotrópicos”, no directamente relacionados con el clásico efecto hipolipemiante, derivados de la activación de los receptores PPAR. Entre estos posibles efectos pleiotrópicos, la modulación de la actividad inflamatoria/sistema inmunitario mediante la activación de los diversos subtipos de receptores PPAR ha conseguido, en los últimos años, una sólida base experimental en que sustentarse²⁷⁻²⁹.

La primera evidencia de la implicación de los PPAR en el proceso inflamatorio fue proporcionada por un estudio que demostraba que en ratones con una ausencia del gen PPAR α se prolongaba la duración de la respuesta inflamatoria¹⁶. PPAR α controla la degradación del eicosanoide proinflamatorio LTB₄ a través de los procesos de hidroxilación omega y betaoxidación peroxisómica³⁰. Devchand et al¹⁶ confirmaron que este mediador de la inflamación se unía a PPAR α e inducía la transcripción de genes implicados en la oxidación omega y beta peroxisómica en el hígado, lo que da lugar a un incremento de su propio metabolismo. Puesto que PPAR α controla la degradación de mediadores lipídicos de la inflamación, estos resultados indicaban que este factor de transcripción podía regular la duración del proceso inflamatorio.

Utilizando ratones con una ausencia del gen PPAR α se demostró una mayor duración del proceso inflamatorio respecto a los ratones que expresaban este receptor, lo que confirmó la participación de PPAR α en el control de la inflamación. Desde el trabajo pionero de Devchand et al¹⁶ en 1996, se han publicado numerosos trabajos que confirman la actividad antiinflamatoria de este receptor. La actividad PPAR α inhibe, en diversos modelos experimentales, la producción de marcadores proinflamatorios en células endoteliales, como endotelina 1, ICAM-1 (*intracellular adhesion molecule-1*) y VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*), y macrófagos, como la metaloproteínasa de matriz-9 (MMP-9) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α)³¹. Explantes aórticos de ratones PPAR α $-/-$ presentan una producción exacerbada de agentes proinflamatorios como interleucina (IL) 6 en respuesta a estímulos inflamatorios como, por ejemplo, la adición de lipopolisacárido (LPS); en las mismas condiciones, los esplenocitos de ratones PPAR α $-/-$ incrementan de forma exagerada la producción de IL-6 e IL-12^{31,32}; estos datos indican que en los ratones PPAR α wt, la actividad PPAR α actúa modulando la intensidad de los procesos inflamatorios. Resultados similares se han podido demostrar en la práctica clínica; así, por ejemplo, la administración de fenofibrato a pacientes con hiperlipemia moderada produce un descenso significativo en las concentraciones plasmáticas de IL-6, TNF- α , interferón gamma (INF- γ), fibrinógeno y proteína C reactiva (PCR)^{32,33}.

El mecanismo de activación transcripcional o transactivación es minoritario en el control de los procesos antiinflamatorios e inmunomoduladores mediado por los PPAR. Los dos casos mejor estudiados son el control del metabolismo del LTB₄ por activación de PPAR α ¹⁶, que ya hemos comentado previamente, y el incremento de la expresión del gen que codifica la proteína I κ B por agonistas de PPAR α ³⁴, gen cuyo promotor presenta un típico elemento de respuesta a PPAR o PPRE. La I κ B es una proteína que actúa inhibiendo la actividad transcripcional de un factor de transcripción, el factor nuclear kappa B (NF- κ B), que participa en el control y mantenimiento de los procesos inflamatorios.

Son los mecanismos de represión transcripcional, o transrepresión, los que están directamente implicados en el control de los procesos inflamatorios e inmunitarios por PPAR. Existen varios mecanismos posibles: ninguno de ellos implica una interacción directa del receptor nuclear con el material génico celular, aunque sí la presencia de ligandos de PPAR:

– Secuestro de proteínas coactivadoras, necesarias para la actividad transcripcional de factores proinflamatorios, por el complejo PPAR-RXR. La inhibición de la expresión de fibrinógeno por activadores PPAR α se debe a una falta de actividad del factor de transcripción C/EBP β (*CCAT/enhancer-binding protein*). A su vez, este déficit transcripcional se debe a una reducción de un cofactor imprescindible para C/EBP β , la proteína GRIP-1 (*glucocorticoid receptor-Interacting protein-1*), secuestrado por el complejo PPAR α -RXR activado³⁵.

– Los PPAR pueden reprimir la transcripción génica al interferir con los factores de transcripción proinflamatorios NF- κ B, STAT (*signal transducer and activator of transcription*), NFAT (*nuclear factor of activated T cells*) y AP-1 (*activator protein-1*)^{32,36-38}, probablemente mediante interacciones proteína-proteína que dan lugar a la formación de complejos inactivos. La inhibición puede ser bidireccional, dependiendo de las cantidades relativas de cada uno de los receptores, la presencia o la ausencia de activadores, etc.^{39,40}.

– Inhibición por el complejo PPAR-RXR de los procesos de fosforilación y activación de enzimas integrantes de la cascada de fosforilación mediada por MAPK⁴¹.

Características farmacocinéticas

Los 3 fibratos más utilizados actualmente poseen en el hombre características farmacocinéticas comunes⁴²:

– Tienen una buena biodisponibilidad oral, que oscila entre el 60% para el fenofibrato no micronizado (el 100% en la forma micronizada) y el 100% para el gemfibrozilo y el bezafibrato.

– Presentan una unión a las proteínas plasmáticas superior al 95%.

– Se metabolizan en mayor o menor proporción por glucuroconjugación hepática.

– Se eliminan, ya sea en forma inalterada o como glucurónido, por vía renal.

Las principales diferencias radican en la vida media del fármaco en el organismo: mientras que la del bezafibrato y el gemfibrozilo oscila entre 1 y 3 h, la del fenofibrato suele ser entre 19 y 27 h, y en las enzimas metabólicas afectadas por fenofibrato y gemfibrozilo. Aunque ambos fármacos son glucuroconjugados, lo son por isoformas de glucuronidasas diferentes, con la peculiaridad de que las isoformas que glucuroconjugan el gemfibrozilo, UGT1A1 y UGT1A3, son también las que mayoritariamente glucuroconjugan las estatinas. Además, el gemfibrozilo

es un potente inhibidor de los citocromos CYP2C9 y CYP2C8, que también participan activamente en la eliminación metabólica de las estatinas⁴³. Estas características hacen que el gemfibrozilo sea el fibrato con mayor potencial de interacciones farmacocinéticas de trascendencia clínica, con otros fármacos, especialmente las estatinas.

Reacciones adversas e interacciones

El fenómeno de proliferación peroxisómica inducido por la activación de PPAR α en el hígado de rata y ratón se combina con la aparición de hipertrofia e hiperplasia hepática y, a largo plazo, hepatocarcinogénesis; de hecho, los proliferadores peroxisómicos se comportan como carcinógenos no genotóxicos⁴⁴ en roedores. La activación del PPAR α produce 3 efectos que conllevan la aparición de carcinogénesis: incremento de la expresión de las enzimas constituyentes del sistema de betaoxidación peroxisómica de ácidos grasos, con los consiguientes incremento en la producción de H₂O₂ y daño oxidativo del ADN, inhibición de la apoptosis e incremento de la proliferación hepatocitaria⁴⁵. Si se tiene en cuenta la amplia utilización de los fibratos hipolipemiantes en la terapéutica humana durante períodos prolongados y con dosis elevadas, es evidente la trascendencia sanitaria que representaría determinar de una forma clara si el fenómeno proliferativo y, por consiguiente, el riesgo carcinogénico se producen en el hombre. Esta cuestión cobró especial trascendencia tras los resultados del estudio WHO con clofibrato, en el que se evidenció un incremento de la mortalidad por causas no cardiovasculares, particularmente por cáncer, en el grupo tratado^{46,47}. La inclusión de ese estudio en un reciente metaanálisis de la mortalidad relacionada con el tratamiento hipolipemiente es la principal causa de que el grupo de los fibratos sea el único grupo de fármacos hipolipemiantes que parece incrementar significativamente la mortalidad por causas no cardiovasculares⁴⁸.

Aunque la polémica dista mucho de estar acabada, los datos que existen hasta el momento indican que la especie humana parece ser resistente al fenómeno de proliferación peroxisómica. De los 5 trabajos publicados en los que se estudia este fenómeno en pacientes tratados con fibratos, únicamente en 2 se detecta un ligero incremento en el número o el volumen peroxisómico de las biopsias estudiadas, resultados cuya relevancia, dada la alta variabilidad interindividual, los propios investigadores cuestionan⁴⁹. Igualmente, la inmensa mayoría de los estudios de proliferación realizados

en cultivos primarios de hepatocitos humanos han proporcionado resultados negativos⁵⁰. Paradójicamente, se ha podido identificar la presencia de PPAR α y RXR en los hepatocitos humanos⁵¹, así como PPRE presentes en las zonas promotoras de los genes humanos homólogos a aquellos que responden al fenómeno proliferativo en rata o ratón⁵²; estudios de cotransfección utilizando construcciones quiméricas de PPAR α humano parecen indicar que éste es perfectamente funcional⁵³. En estos últimos años ha aparecido una serie de datos experimentales que indican que en el hombre no se producen el fenómeno de proliferación peroxisómica y la hepatocarcinogénesis relacionada con éste. Estos datos pueden resumirse en los siguientes puntos: *a)* la expresión de la isoforma PPAR α en hígado humano oscila en un 1-10% de la encontrada en hígado de rata o ratón⁵⁴; *b)* hasta un 40% de la proteína PPAR α presente en el hígado humano es una forma polimórfica sin actividad transcripcional⁵⁵; *c)* la capacidad de unión a un PPRE específico de las formas de PPAR α activas en hígado humano es, en comparación con el PPAR α de rata, entre 3 y 4 veces menor⁵⁶, y finalmente, *d)* datos obtenidos en nuestro laboratorio indican que la administración continua, durante 8 semanas, de fibratos a dosis terapéuticas no incrementa la expresión de la acil-CoA oxidasa, enzima marcadora de la proliferación peroxisómica, en biopsias obtenidas de pacientes tratados⁵⁷. Dado que las dosis de ligandos de PPAR α necesarias para producir el fenómeno de proliferación peroxisómica son muy superiores a las necesarias para inducir otros efectos mediados por PPAR α ⁵⁸, esta característica explicaría la efectividad terapéutica de los fibratos en la especie humana.

De forma mucho más clara y documentada, los fibratos en su utilización clínica pueden inducir los siguientes efectos adversos⁵⁹:

- Eritema cutáneo.
- Incremento variable en el riesgo de aparición de litiasis biliar. Este fenómeno es mucho más marcado con el clofibrato y sus derivados que con los fibratos de segunda generación.
- Alteraciones hepáticas, en la mayoría de los casos asociada a un ligero aumento transitorio y reversible de las transaminasas plasmáticas.
- Miositis y miotoxicidad que, en casos muy excepcionales, puede conducir a la aparición de rhabdomiólisis. Este efecto adverso grave puede potenciarse en caso de asociación de un fibrato con otro fármaco potencialmente miotóxico, como la niacina, la ciclosporina y las estatinas hipolipemiantes

(especialmente, como ya se ha indicado, combinadas con gemfibrozilo)⁶⁰.

En cuanto a las interacciones con otros fármacos que pueden presentar trascendencia clínica, cabría destacar, además de la ya comentada con estatinas, el desplazamiento de la unión a las proteínas plasmáticas de los anticoagulantes cumarínicos, que puede potenciar su efecto anticoagulante⁶¹. Esta interacción, de carácter farmacocinético, puede agravarse por un proceso farmacodinámico, ya que los fibratos de segunda generación, como ya se ha indicado y quizá con la excepción del gemfibrozilo, disminuyen en mayor o menor grado el fibrinógeno plasmático, potenciando así el efecto de los anticoagulantes orales.

Utilización terapéutica. Ensayos clínicos

Como ya se ha indicado en la introducción, los fibratos se utilizan para el tratamiento de las dislipemias, especialmente las que cursan con elevadas concentraciones de triglicéridos y bajas concentraciones de cHDL. Las dislipemias son uno de los principales factores de riesgo modificables que condicionan la aparición y la progresión de la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares asociadas. Hoy no existe duda sobre el papel determinante de la hipercolesterolemia (básicamente en forma de cLDL) como factor de riesgo cardiovascular, y son cada vez más sólidos los datos que relacionan la hipertrigliceridemia moderada y, sobre todo, la hipoalfalipoproteinemia asociada (concentración anormalmente baja de cHDL) con la aparición de enfermedad cardiovascular⁶². Por lo tanto, la pregunta capital no es ya si los fibratos modifican las concentraciones de lípidos plasmáticos, sino si su utilización terapéutica reduce la progresión de la arteriosclerosis y, por tanto, la incidencia de accidentes cardiovasculares.

Hasta el momento se han realizado con fibratos 10 ensayos clínicos con determinación de accidente cardiovascular como objetivo final y 4 estudios angiográficos. De todos esos estudios, los 5 primeros en orden temporal, Newcastle⁶³, Edimburgo⁶⁴, WHO⁴⁶, CDP (Coronary Drug Project)⁶⁵ y Stockholm Ischaemic Heart Disease⁶⁶, fueron realizados con clofibrato. Estos estudios no serán comentados en la presente revisión por razones básicas: el clofibrato ya no se utiliza en la práctica clínica y, en segundo lugar, en estos estudios sólo se determinó el colesterol total como parámetro lipídico y no se incluyó a los pacientes con triglicéridos altos y cHDL bajo, que son los parámetros lipídicos en que el efecto de los fibratos es más intenso⁶⁷.

En la tabla 1 se presentan las características más relevantes de los estudios clínicos realizados con fi-

Tabla 1. Características de los estudios clínicos realizados con fibratos de segunda generación

Ens/Fárm/Int	n	Trat/Seg	Efecto en lípidos	Objetivo primario	Resultados
HHS/GFB/1. ^a	4.080	5 años	< CT, TG, cLDL, > cHDL	Muerte súbita e infarto de miocardio fatal y no fatal	< 32%, p < 0,02
VA-HIT/GFB/2. ^a	2.531	5,1 años	< CT, TG, = cLDL, > cHDL	Muerte por enfermedad cardiovascular e infarto de miocardio no fatal	< 24%, p < 0,001
BIP/BFB/2. ^a	3.090	6,2 años	< TG; > cHDL	Muerte súbita e infarto de miocardio fatal y no fatal	NS (< 39%, p < 0,02, si TG > 200 mg/dl)
LEADER/BFB/2. ^a	1.568	4-9 años	< TG, > cHDL	Muerte por enfermedad cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, infarto cerebral	NS (< 64%, p < 0,05, si < 65 años)
FIELD/FFB/2. ^a	9.795	5 años	< CT, TG, cLDL, > cHDL	Muerte por enfermedad cardiovascular e infarto de miocardio no fatal	NS (< 21%, p < 0,02, si < 65 años)
Estudios angiográficos					
BECAIT/BFB/2. ^a	91	5 años	< CT, TG, = cLDL, > cHDL	Progresión placa, diámetro medio lumen	< progresión (p = 0,049)
LOCAT/GFB/2. ^a	372	32 meses	< TG, cLDL, > cHDL	Progresión placa, diámetro medio lumen	<, p < 0,05
DAIS/FFB/2. ^a	418	≥ 3 años	< CT, TG, cLDL, > cHDL	Diámetro de estenosis y diámetro lumen	Mejora en ambos casos (p = 0,02)
SENDAP/BFB/2. ^a	164	≥ 3 años	< CT, TG, > cHDL	Cambios electrocardiograma y EA	NS EA; mejora electro p = 0,01

BECAIT: Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial; BFB: bezafibrato; BIP: Bezafibrate Infarction Prevention; cHDL: colesterol de las HDL; cLDL: colesterol de las LDL; CT: colesterol total; DAIS: Diabetes Atherosclerosis Intervention Study; EA: enfermedad arterial; Ens/Fárm/Int: ensayo/fármaco/tipo de Intervención, 1.^a o 2.^a; FFB: fenofibrato; FIELD: Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes; GFB: gemfibrozilo; HHS: Helsinki Heart Study; LEADER: Low Extremity Arterial Disease Event Reduction; LOCAT: Lipid Coronary Angiography Trial; NS: no significativo; SENDAP: St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention study; TG: triglicéridos; Trat/Seg: duración del tratamiento/seguimiento; VA-HIT: Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial.

bratos de segunda generación⁶⁷⁻⁶⁹. Excepto en el caso del estudio HHS⁷⁰, todos ellos pueden clasificarse como estudios de prevención secundaria. Salvo los estudios HHS y BIP⁷¹, en los que los pacientes tenían valores de colesterol elevados al incorporarse al estudio, la gran mayoría incorporó a pacientes con hipertrigliceridemia y/o bajas concentraciones de cHDL. Antes de la aparición del estudio FIELD⁷², la gran mayoría de los estudios indicaban un efecto positivo de la terapéutica con fibratos en la incidencia de accidentes cardiovasculares. Sin embargo, el análisis de todos estos estudios indicaba que el efecto beneficioso de los fibratos se centraba particularmente en la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 o con características de síndrome metabólico como, por ejemplo, la dislipemia diabética⁶⁸. Así, por ejemplo, en ensayos como HHS y VA-HIT²⁶, la mayor reducción del riesgo vascular se obtenía en los pacientes con dislipemia diabética y obesidad (reducción del 78% en HHS) o diabéticos (reducción del 41% en VA-HIT). Incluso en los estudios con resultado general negativo, como el estudio BIP, análisis a posteriori indicaban una reducción del 39% de accidentes cardiovasculares en los pa-

cientes con hipertrigliceridemia⁷³. Sin embargo, tal como indica Vergès⁶⁸, todos los indicios de un marcado efecto del tratamiento con fibratos en la prevención cardiovascular de diabéticos o pacientes con dislipemia diabética se obtenían a partir del análisis de subgrupos de pacientes incluidos en los estudios presentados en la tabla 1. La única excepción, el estudio angiográfico DAIS realizado en su totalidad con pacientes diabéticos⁷⁴, no se diseñó con suficiente potencia como para demostrar una reducción de accidentes cardiovasculares tras la intervención con fenofibrato.

El estudio FIELD pretendía resolver esas dudas determinando el efecto del tratamiento con fenofibrato en los accidentes cardiovasculares en casi 10.000 pacientes diabéticos tipo 2⁷². Por desgracia, los resultados obtenidos, publicados a finales del año pasado, han añadido más confusión al tema. Como se indica en la tabla 1, no se consiguió una reducción significativa del objetivo primario del estudio, la muerte por enfermedad cardiovascular e infarto de miocardio no fatal (el 11%; p = 0,16). Aunque se obtuvo una reducción significativa (p = 0,01) del 24% para el infarto de miocardio no fatal, ésta se acompañó de un incremento no significati-

vo ($p = 0,22$) en la mortalidad cardiovascular. Los investigadores del estudio proponen algunas variables o características del estudio que podrían explicar los resultados obtenidos, en marcado contraste con lo esperado en función del análisis de los estudios previos al FIELD; entre estos factores podríamos citar la mayor proporción de pacientes tratados con estatinas en el grupo placebo, los cambios moderados o mínimos, aunque significativos, inducidos por el fenofibrato en los lípidos plasmáticos, sobre todo si se comparan con los de estudios de intervención previos, etc. Además, se podrían añadir 2 factores distorsionantes más de gran importancia:

1. En el estudio VA-HIT se obtuvo una marcada reducción del riesgo cardiovascular en presencia de unos cambios modestos en los lípidos plasmáticos (incremento en el cHDL del 6%); por el contrario, en el estudio BIP, no se obtuvo un efecto significativo en el objetivo primario del estudio (muerte súbita e infarto de miocardio fatal y no fatal), aunque se produjo un incremento del 14% en el cHDL. Podría ser que el efecto global de los fibratos sobre la enfermedad cardiovascular dependiera, en una mayor proporción, de los efectos "pleiotrópicos" antiinflamatorios que de sus efectos directos en las concentraciones de lípidos plasmáticos⁶⁷. Si a este factor se le añade el hecho, como hemos comentado previamente, de que cada fibrato o ligando PPAR α puede presentar efectos particulares diferentes de los de los demás ligandos, dependiendo de su particular interacción con el receptor PPAR α y el reclutamiento de coactivadores, podríamos encontrarnos delante de una situación en la que el estudio FIELD deja en entredicho la eficacia del fenofibrato, pero no de los fibratos en su conjunto. Se tendrían que hacer estudios similares al FIELD con cada uno de los fibratos utilizados actualmente para solventar definitivamente este problema.

2. Estudios en modelos experimentales de envejecimiento en rata indican que la edad avanzada reduce la expresión y la actividad hepática del receptor PPAR α ⁷⁵; como consecuencia, los animales envejecidos presentan, en mayor o menor grado, una resistencia al efecto hipotriglicéridémico y al incremento en la expresión hepática de genes como L-CPT-I tras la administración de gemfibrozilo o bezafibrato⁷⁶. Aunque evidentemente estos resultados no son directamente extrapolables a la especie humana, es interesante mencionar el hecho de que 2 de los 3 estudios clínicos con resultados negativos, LEADER⁷⁷ y FIELD, incluyeron a pacientes con edades superiores a los 65 años.

Análisis a posteriori en ambos estudios indican una marcada reducción de los accidentes cardiovasculares en la población de edad inferior a los 65 años, lo que podría indicar una ausencia de eficacia terapéutica de los fibratos en la población envejecida.

Es evidente, pues, que el estudio FIELD no ha dado portazo, ni mucho menos, a la investigación sobre el efecto beneficioso de los fibratos en la enfermedad cardiovascular. En cualquier caso, sin embargo, tal como el editorial que acompañó al estudio FIELD indica, los conocimientos actuales no precognizan un incremento en el uso del fenofibrato para el tratamiento de pacientes con diabetes ni para el de pacientes con adecuada concentración de cLDL⁷⁸.

Bibliografía

1. Watts GF, Dimmitt SB. Fibrates, dyslipoproteinemia and cardiovascular diseases. *Curr Opin Lipidol.* 1999;10:561-74.
2. Cattley RC. Regulation of cell proliferation and cell death by peroxisome proliferators. *Microsc Res Tech.* 2003;61:179-84.
3. Isseman I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature.* 1990;347:645-50.
4. Laguna JC. Mecanismo de acción de la rosiglitazona como activador del receptor PPAR γ . *Clin Invest Arterioscl.* 2003;14:10-6.
5. Smith SA. Peroxisome proliferator-activated receptors and the regulation of mammalian lipid metabolism. *Biochem Soc Trans.* 2002;30:1086-90.
6. Van Bilsen M, Van der Vusse GJ, Gilde AJ, Linhout M, Van der Lee KAJM. Peroxisome proliferator-activated receptors: lipid binding proteins controlling gene expression. *Mol Cell Biochem.* 2002; 239:131-8.
7. Vázquez M, Laguna JC. Receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPAR), metabolismo energético y aterosclerosis. *Endocrinol Nutr.* 2000;47:301-10.
8. Horwitz KB, Jackson TA, Bain DL, Richer JK, Takimoto GS, Tung L. Nuclear receptor coactivators and corepressors. *Mol Endocrinol.* 1996;10:1167-77.
9. Glass CK, Rose DW, Rosenfeld MG. Nuclear receptor coactivators. *Curr Opin Cell Biol.* 1997;9:222-32.
10. Zhang B, Berger J, Zhou G, Elbrecht A, Biswas S, White-Carrington S, et al. Insulin- and mitogen-activated protein kinase-mediated phosphorylation and activation of peroxisome proliferator-activated receptor γ . *J Biol Chem.* 1996;271:31771-4.
11. Hu E, Kim JB, Sarraf P, Spiegelman BM. Inhibition of adipogenesis through MAP kinase-mediated phosphorylation of PPAR γ . *Science.* 1996;274:2100-3.
12. Braissant O, Fougelle F, Scotto C, Dauça M, Wahli W. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors: tissue distribution of PPAR α , β and γ in the adult rat. *Endocrinology.* 1996;137:354-66.
13. Vidal-Puig AJ, Considine RV, Jimenez-Linan M, Werman A, Pories WJ, Caro JF, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gene expression in human tissues. Effects of obesity, weight loss, and regulation by insulin and glucocorticoids. *J Clin Invest.* 1997;99: 2416-22.
14. Hihi Ak MLWW. PPARs: transcriptional effectors of fatty acids and their derivatives. *Cell Mol Life Sci.* 2002;59:790-8.
15. Clarke SD, Thuillier P, Baillie RA, Sha X. Peroxisome proliferator-activated receptors: a family of lipid activated transcription factors. *Am J Clin Nutr.* 1999;70:566-71.
16. Devchand PR, Keller H, Peters JM, Vázquez M, Gonzalez FJ, Wahli W. The PPAR α -leukotriene B4 pathway to inflammatory control. *Nature.* 1996;384:39-43.

17. Vázquez-Carrera M. Receptores activados por proliferadores peroxisómicos y arteriosclerosis. *Clin Invest Arterioscl.* 2002;14:297-308.
18. Reddy JK, Hashimoto T. Peroxisomal β -oxidation and peroxisome proliferator-activated receptor α : An adaptive metabolic system. *Annu Rev Nutr.* 2001;21:193-230.
19. Gulick T, Cresci S, Caira T, Moore DT, Kelly DP. The peroxisomal proliferator-activated receptor regulates mitochondrial fatty acid oxidative gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91:11012-6.
20. Van Raalte DH, Li M, Haydn Pritchard P, Wasan KM. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- α : A pharmacological target with a promising future. *Pharm Res.* 2004;21:1531-8.
21. Blaschke F, Takata Y, Caglayan E, Law RE, Hsueh WA. Obesity, peroxisome proliferator-activated receptor, and atherosclerosis in type 2 diabetes. *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* 2006;26:28-40.
22. Libby P. What have we learned about the biology of atherosclerosis? The role of inflammation. *Am J Cardiol.* 2001;88:3-6.
23. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature.* 2000;407:233-41.
24. Ross R. Atherosclerosis –an inflammatory disease? *N Engl J Med.* 1999;340:115-26.
25. Moller DE, Berger JP. Role of PPARs in the regulation of obesity-related insulin sensitivity and inflammation. *Int J Obesity.* 2003;27:517-21.
26. Rubins HB, Robins SJ. Conclusions from the VA-HIT study. *Am J Cardiol.* 2000;86:543-4.
27. Blanquart C, Barbier O, Fruchart JC, Staels B, Glineur C. Peroxisome proliferator-activated receptors: regulation of transcriptional activities and roles in inflammation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003;85:267-73.
28. Cabrero A, Laguna JC, Vázquez M. Peroxisome proliferator-activated receptor and the control of inflammation. *Cur Drug Targets Inflamm Allergy.* 2002;1:243-8.
29. Daynes RA, Jones DC. Emerging roles of PPARs in inflammation and immunity. *Nature Rev.* 2002;2:748-59.
30. Jedlidstchky G, Mayatepek E, Keppler D. Peroxisomal leukotriene degradation: biochemical and clinical implications. *Adv Enzyme Regul.* 1993;33:181-94.
31. Chinetti G, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors and inflammation: from basic science to clinical applications. *Int J Obesity.* 2003;27:545-50.
32. Staels B, Koenig W, Habib A, Merval R, Lebret M, Pineda-Torra I, et al. Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPAR α but not by PPAR γ activators. *Nature.* 1998;393:790-3.
33. Madej A, Okopien B, Kowalski J, Zielinski M, Wysocki J, Szygula B, et al. Effects of fenofibrate on plasma cytokine concentrations in patients with atherosclerosis and hyperlipoproteinemia IIb. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1998;36:345-9.
34. Delerive P, Gervois P, Fruchart JC, Staels B. Induction of $\text{IKB}\alpha$ expression as a mechanism contributing to the antiinflammatory activities of peroxisome proliferator-activated receptor α activators. *J Biol Chem.* 2000;275:36703-7.
35. 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 alpha agonists via inhibition of CCAAT box/enhancer binding protein beta. *J Biol Chem.* 2001;276:33471-7.
36. Delerive P, De Bosscher K, Besnard S, Vanden Berghe W, Peters JM, Gonzalez FJ, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha negatively regulates the vascular inflammatory gene response by negative cross-talk with transcription factor NF-kappaB and AP-1. *J Biol Chem.* 1999;274:32048-54.
37. Zhou YC, Waxman DJ. Cross-talk between janus kinase-signal transducer activator of transcription (JAK-STAT) and peroxisomal proliferator activated receptor- α signaling pathway. Growth hormone inhibition of PPARalpha transcriptional activity mediated by stat5b. *J Biol Chem.* 1999;274:2672-81.
38. Yang XY, Wang LH, Chen T, Hodge DR, Resau JH, DaSilva L, et al. Activation of human T lymphocytes is inhibited by peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) agonists. PPARgamma co-association with transcription factor NFAT. *J Biol Chem.* 2000;275:4541-4.
39. Cabrero A, Alegret M, Sánchez RM, Laguna JC, Vázquez-Carrera M. Increased reactive oxygen species production down-regulates peroxisome proliferator-activated α pathway in C2C12 skeletal muscle cells. *J Biol Chem.* 2002;277:10100-7.
40. Planavila A, Laguna JC, Vázquez-Carrera M. Nuclear Factor kappa B activation leads to down regulation of fatty acid oxidation during cardiac hypertrophy. *J Biol Chem.* 2005;280:17464-71.
41. Desreumaux P, Dubuquoy L, Nutton S, Peuchmaur M, Englaro W, Schoojans K, et al. Attenuation of colon inflammation through activators of the retinoid X receptor/peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) heterodimer. A basis for new therapeutic strategies. *J Exp Med.* 2001;193:827-38.
42. Miller DB, Spence JD. Clinical pharmacokinetics of fibric acid derivatives (fibrates). *Clin Pharmacokinet.* 1998;34:156-62.
43. Corsini A, Bellosa S, Davidson MH. Pharmacokinetic interactions between statins and fibrates. *Am J Cardiol.* 2005;96:K44-9.
44. Chevalier S, Roberts RA. Perturbation of rodent hepatocyte growth control by nongenotoxic hepatocarcinogens: Mechanisms and lack of relevance for human health [revisión]. *Oncol Rep.* 1998;5:1319-27.
45. Gonzalez FJ, Peters JM, Cattley RC. Mechanism of action of the nongenotoxic peroxisome proliferators: role of the peroxisome proliferator-activated receptor α . *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1702-9.
46. Committee of principal investigators. A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. *Br Heart J.* 1978;40:1069-118.
47. Newman TB, Hulley SB. Carcinogenicity of lipid-lowering drugs. *JAMA.* 1996;275:55-60.
48. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality. A systematic review. *Arch Intern Med.* 2005;165:725-30.
49. Cattley RC, DeLuca J, Elcombe C, Fenner-Crisp P, Lake BG, Marsman DS, et al. Do peroxisome proliferating compounds pose a hepatocarcinogenic hazard to humans? *Reg Toxicol Pharmacol.* 1998;27:47-60.
50. Ashby J, Brady A, Elcombe C, Elliot BM, Ishmael J, Odum J, et al. Mechanistically-based human hazard assessment of peroxisome proliferator-induced hepatocarcinogenesis. *Hum Exp Toxicol.* 1994;13:S1-117.
51. Sher T, Yi HF, McBride OW, Gonzalez FJ. cDNA cloning, chromosomal mapping, and functional characterization of the human peroxisome proliferator-activated receptor. *Biochemistry.* 1993;32:5598-604.
52. Varanasi U, Chu R, Huang Q, Castellón R, Yeldandi AV, Reddy JK. Identification of a peroxisome proliferator responsive element upstream of the human peroxisomal fatty acyl-Coenzyme A oxidase gene. *J Biol Chem.* 1996;271:2147-55.
53. Mukherjee R, Jow L, Noonan D, McDonnell DP. Human and rat peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) demonstrate similar tissue distribution but different responsiveness to PPAR activators. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1994;51:157-66.
54. Palmer CNA, Hsu MH, Griffin DJ, Raucy JL, Johnson EF. Peroxisome proliferator activated receptor- α in human liver. *Mol Pharmacol.* 1998;53:14-22.
55. Gervois P, Pineda I, Chinetti G, Grötzinger T, Dubois G, Fruchart JC, et al. A truncated human peroxisome proliferator-activated receptor α splice variant with dominant negative activity. *Mol Endocrinol.* 1999;13:1535-49.
56. Rodríguez C, Noé V, Ciudad CJ, Laguna JC. Differences in the formation of PPAR α /acoPPRE complexes between responsive and non responsive species upon fibrate administration. *Mol Pharmacol.* 2000;58:185-93.
57. Roglans N, Bellido A, Rodríguez C, Cabrero A, Novell F, Zambón D, et al. Fibrate treatment does not modify the expression of acyl coenzyme A oxidase in human liver. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;72:692-701.
58. Hawkins JM, Jones WE, Bonner FW, Gibson GG. The effect of peroxisome proliferators on microsomal, peroxisomal and mitochondrial enzyme activities in the liver and kidney. *Drug Metabol Rev.* 1997;18:441-515.
59. Sirtori CR, Calabresi L, Werba JP, Franceschini G. Tolerability of fibric acids. Comparative data and biochemical bases. *Pharmacol Res.* 1992;26:243-59.
60. Alsheikh-Ali AA, Kuvin JT, Karas RH. Risk of adverse events with fibrates. *Am J Cardiol.* 2004;94:935-8.
61. Cía Gómez P, Cía Blasco P, Marín Ballvé A, Martínez-Berganza A. Fármacos hipolipemiantes. *Medicine.* 2004;9:1122-30.

62. Rubiés-Prat J. Evolución y situación actual de las recomendaciones para la prevención cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl.* 2002;14:18-27.
63. Physicians of the Newcastle upon Tyne region. Trial of clofibrate in the treatment of ischaemic heart disease. Five-year study by a group of physicians of the Newcastle upon Tyne region. *Br Med J.* 1971;4:775-84.
64. Research Committee of the Scottish Society of Physicians. Ischaemic heart disease: a secondary prevention trial using clofibrate. Report by the research committee of the Scottish Society of Physicians. *Br Med J.* 1971;4:784-9.
65. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA.* 1975;231:360-81.
66. Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand.* 1988;223:405-18.
67. Després J-P, Lemieux I, Robins SJ. Role of fibric acid derivatives in the management of risk factors for coronary heart disease. *Drugs.* 2004;64:2177-88.
68. Vergès B. Role for fibrate therapy in diabetes: evidence before FIELD. *Curr Opin Lipidol.* 2005;16:648-51.
69. Steiner G. Fibrates and coronary risk reduction. *Atherosclerosis.* 2005;182:199-207.
70. 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;317:1237-45.
71. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation.* 2000;102:21-7.
72. The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1849-61.
73. Tanne D, Koren-Morag N, Graff E, Goldbourt U, for the BIP Study Group. Blood lipids and first-ever ischemic stroke/transient ischemic attack in the bezafibrate infarction prevention (BIP) registry. High triglycerides constitute an independent risk factor. *Circulation.* 2001;104:2892-7.
74. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet.* 2001;357:849-953.
75. Sanguino E, Bejarano R, Alegret M, Sánchez RM, Michalik L, Wahli W, et al. Sexual dimorphism in lipid metabolic phenotype associated with old age in Sprague-Dawley rats. *Exp Gerontol.* 2004;39:1295-306.
76. Sanguino E, Ramón M, Michalik L, Wahli W, Alegret M, Sánchez RM, et al. Lack of hypotriglyceridemic effect of gemfibrozil and age-related changes in rat liver PPAR α . *Biochem Pharmacol.* 2004;67:157-66.
77. Meade T, Zuhric R, Cook C, Cooper J. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ.* 2002;325:1139-42.
78. Colhoun H. After FIELD: should fibrates be used to prevent cardiovascular disease in diabetes? *Lancet.* 2005;366:1829-31.