

TRABAJOS ORIGINALES

I. EFECTO DEL PROCETOFENO SOBRE LAS LIPOPROTEINAS Y LIPIDOS SANGUINEOS EN PACIENTES CON HIPERLIPEMIA

Dr. Raúl Abaurre
Dr. Julio Vega
Dra. Elcira Maneschi
Dr. Héctor Bernabé

Cátedra de Clínica Médica II, Facultad de Ciencias Médicas.
Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

Remitente: R. Abaurre, Bolivia 3294 - 5500 Mendoza, Argentina.

RESUMEN

Se efectuó la evaluación clínica de una nueva droga: el procetofeno, en el tratamiento de pacientes con diversos tipos de hiperlipoproteinemias (HIP). Se seleccionaron 47 enfermos, 20 mujeres y 27 hombres, cuyas edades variaban entre los 35 y 60 años. Se administró placebo durante 15 días, droga activa (300 mg diarios) durante 30 días y placebo nuevamente.

De los 47 pacientes, 27 tenían HIP tipo IIb, 10 tipo IV y 10 tipo IIa. En los pacientes con HIP, el colesterol descendió de 311 ± 48 a 226 ± 39 mg % ($p < 0,0005$); los triglicéridos, de 261 ± 100 a 136 ± 57 mg % ($p < 0,0005$); las pre- β -lipo, de $22,1 \pm 7,2$ a $15,1 \pm 4,8$ % ($p < 0,0025$), y las β -lipo, de $48,9 \pm 46,7 \pm 5,5$ %. Se observó un ascenso de las α -lipo de $28,8 \pm 5,4$ a $37,7 \pm 4,6$ % ($p < 0,0005$). En los enfermos con hiperuricemia, los valores descendieron de $7,62 \pm 1,08$ a $5,92 \pm 0,94$ mg % ($p < 0,0005$). No se constataron variaciones en los otros parámetros de laboratorio. En las HIP tipo IIb el descenso de los triglicéridos y pre- β -lipo se correlacionó con el ascenso en las α -lipo. En el tipo IIa se observó un leve ascenso de las α -lipo ($p < 0,05$), sin variaciones significativas en las otras fracciones. Se destacan las modificaciones en los lípidos y ácido úrico durante la administración del procetofeno.

SUMMARY

A new lipid lowering drug, procetofene was clinically evaluated. Forty seven patients, twenty eight male and twenty females, aged 35 to 60 years, were selected for the study. No dietary change was introduced. None of them were taking drugs affecting the lipid metabolism.

Twenty seven patients had type IIb hiperlipoproteinemia (HLP), ten type IV and ten type IIa. After one month, plasma cholesterol decreased from 311 ± 48 to 226 ± 39 mg % ($p < 0,0005$); triglycerides, from 261 ± 100 to 136 ± 57 mg % ($p < 0,0005$); pre- β -lipoproteins, $22,1 \pm 7,2$ to $15,11 \pm 4,8$ % ($p < 0,0025$), β -lipoproteins from $48,9 \pm 6,9$ to $46,7 \pm 5,5$ %. It was observed an increased of α -lipoproteins from $28,8 \pm 5,4$ to $37,7 \pm 4,6$ % ($p < 0,0005$). In patients with elevated uric acid, it is decreased from $7,62 \pm 1,08$ to $5,92 \pm 0,94$ mg % ($p < 0,0005$). In type IV and type IIb HLP patients a statistical correlation was observed between triglycerides and pre- β -lipoproteins decrease and α -lipoproteins elevation.

Procetofene was generally well tolerated by our patients. The present study demonstrate that procetofene has a marked lipid and uric acid lowering effect. The decrease in pre- β -lipoprotein, β -lipoproteins and increase in α -lipoproteins make the procetofene a promising drug.

INTRODUCCION

A pesar que la etiología de la arterioesclerosis aún no está totalmente aclarada, se acepta actualmente que la elevación de los lípidos plás-

máticos constituye un factor de riesgo mayor.^(1,2)

La prevalencia de hiperlipoproteinemia (HLP), generalmente del tipo IIb, IIa, y IV, es mayor en los pacientes con afecciones vasculares que en la

población general.^(2, 3, 4) En la actualidad el tratamiento médico de las HLP consiste esencialmente en la dieta y las drogas hipolipemiantes.

En este trabajo se presentan las modificaciones causadas por un nuevo fármaco, el isopropil-(4'-(p-clorobenzoil)-2-fenoxi-2 metal)-propionato (Procetofeno) sobre los lípidos y lipoproteínas de pacientes afectados de distintos tipos de HLP.

MATERIAL Y METODOS

Se seleccionaron al azar 47 pacientes con hiperlipemia de un consultorio de clínica médica, 20 mujeres y 27 hombres. Sus edades fluctuaban entre 35 y 60 años y su peso no sobrepasó al 10 % del correspondiente a la edad, talla y sexo.

Todos los pacientes fueron evaluados clínicamente mediante la anamnesis, examen físico y estudios de laboratorio.

La clasificación de la hiperlipoproteinemia se estableció de acuerdo con el criterio de Fredrickson.⁽⁵⁾

Los exámenes complementarios incluyeron colesterol,⁽⁶⁾ triglicéridos,⁽⁷⁾ ácido úrico,⁽⁸⁾ glucosa, urea, transaminasas y fosfatasa alcalina en sangre. Las lipoproteínas séricas se determinaron por fraccionamiento electroforético en Cellogel.⁽⁹⁾

Los pacientes no tuvieron restricciones dietéticas y se les suspendió toda medicación que pudiera alterar el metabolismo de los lípidos 15 días antes de iniciar el estudio. A los pacientes se les administró placebo durante 15 días, seguido de droga activa (300 mg/día) durante 30 días, y placebo nuevamente.

Los estudios se efectuaron al finalizar cada período del esquema señalado, obteniéndose muestras de sangre previo ayuno de 12 horas sin bebidas alcohólicas.

La eficiencia terapéutica se evaluó mediante un estudio clínico de ciego simple, con placebo y medicación, utilizando cada paciente como control de sí mismo. Los datos estadísticos se procesaron según el test de Student.

RESULTADOS

Antes de iniciar el tratamiento los valores promedios de los lípidos sanguíneos fueron: triglicéridos elevados, de 261 ± 100 mg %; triglicéridos normales, de 142 ± 34 mg %; colesterol elevado, de 311 ± 48 mg %, y colesterol normal, de 224 ± 19 mg %. Los valores promedios de lipidograma fueron: de $28,8 \pm 5,4$ % las α -lipoproteínas; de $22,1 \pm 7,2$ %, las pre- β -lipo, y de $48,9 \pm 6,9$ %, las β -lipoproteínas. No se observaron variaciones durante los períodos de placebo. Al finalizar el estudio se observó un descenso de los triglicéridos a 136 ± 57 mg % ($p < 0,0005$) y 105 ± 26 mg % ($p < 0,00025$); el colesterol, a 226 ± 34 mg % ($p < 0,0005$) y 207 ± 25 mg % ($p < 0,05$), respectivamente (fig. 1). En las fracciones electroforéticas de las lipoproteínas se observó un aumento de las α -lipo a $37,7 \pm 4,6$ % ($p < 0,0005$), mientras que las pre- β -lipo descendieron a $15,1$

$\pm 4,8$ % ($p < 0,0025$) y las β -lipoproteínas no se modificaron significativamente ($46,7 \pm 5,5$ %) (fig. 1).

Lípidos y lipoproteínas antes y después del tratamiento

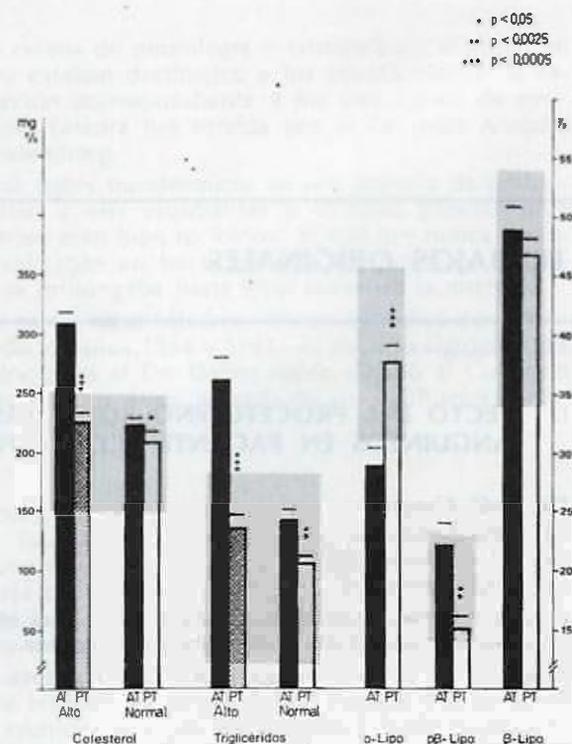


Figura 1

De los 47 pacientes con HLP, se determinó ácido úrico sérico en 38 de ellos; de éstos, 25 (65,8 %) tenían hiperuricemia. Al finalizar el período de tratamiento con procetofeno, el ácido úrico descendió de $7,64 \pm 1,08$ a $5,92 \pm 0,94$ mg % ($p < 0,0005$) en los pacientes que presentaban hiperuricemia y de $5,0 \pm 0,71$ a $4,49 \pm 0,92$ mg % ($p < 0,0025$) en los normouricémicos (fig. 2). Tampoco se encontraron variaciones durante los períodos de placebo.

Los restantes estudios de laboratorio no mostraron variaciones significativas durante el período de placebo y de tratamiento (fig. 3).

De los 47 pacientes: 27 (57,4 %) tenían HLP tipo IIb; 10 (21,3 %), tipo IV, y 10 (21,3 %), tipo IIa.

En la HLP tipo IIb se observó una disminución muy significativa en el colesterol de 314 ± 49 a 228 ± 37 mg % ($p < 0,0005$); los triglicéridos, de 228 ± 71 a 125 ± 40 mg % ($p < 0,0005$), y en las pre- β -lipo, de $23,5 \pm 6,5$ a $16,0 \pm 5,5$ % ($p < 0,01$); mientras que hubo un aumento significativo en las α -lipo de $27,3 \pm 1,8$ a $37,4 \pm 5,6$ % ($p < 0,0005$) y no se observaron modificaciones significativas en las β -lipoproteínas, de $49,3 \pm 5,3$ a $45,7 \pm 7,0$ % (figs. 4 y 5).

En las HLP tipo IV se encontró una disminución significativa en los triglicéridos de 268 ± 160

Acido úrico antes y después del tratamiento

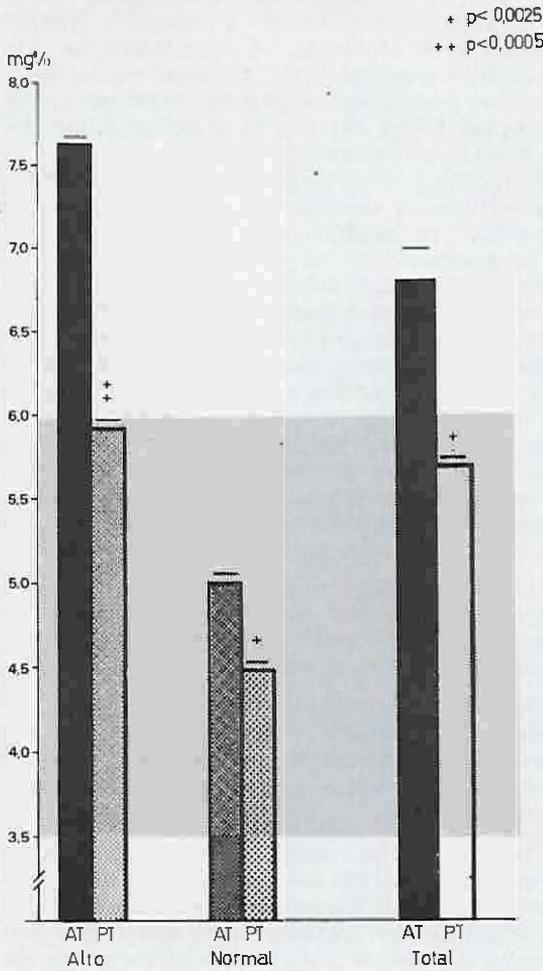


Figura 2

Otros parámetros de Laboratorio antes y después del tratamiento

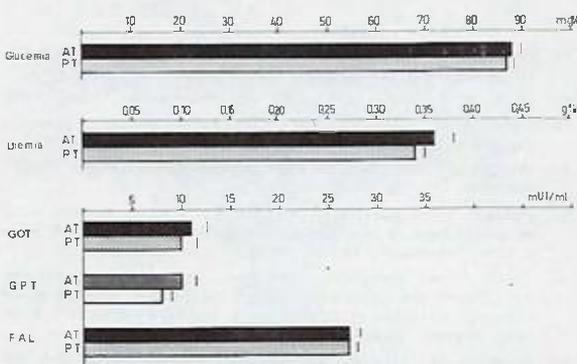


Figura 3

a 139 ± 91 mg % ($p < 0,025$) y en el colesterol de 222 ± 17 a 204 ± 24 mg % ($p < 0,0005$) (fig. 4). En el lipidograma se observó un aumento significativo de las α -lipo, de 25 ± 4 a 37 ± 4 % ($p < 0,0005$) concomitante con una disminución significativa de las pre- β -lipo de $28,0 \pm 14,0$ a $17,5 \pm 1,0$ % ($p < 0,0005$), en tanto que las α -lipopro-

teínas no se modificaron en forma significativa (de $46,0 \pm 15$ a $47,5 \pm 3,5$ %) (fig. 5).

En las HLP de tipo IIa se halló una caída muy significativa en el colesterol de 296 ± 36 a 223 ± 20 mg % ($p < 0,0005$), en tanto que los triglicéridos se modificaron muy poco (de 121 ± 31 a 99 ± 3 mg %) ($p < 0,05$) (fig. 4). Las α -lipo, de $32,1 \pm 6,7$ % aumentaron a $38,2 \pm 3,7$ % ($p < 0,005$), mientras que la pre- β y β -lipoproteínas si bien disminuyeron no lo hicieron en forma significativa (de $17,3 \pm 4,3$ a $13,9 \pm 4,1$ % y de $50,6 \pm 8$ a $47,8 \pm 3,1$, respectivamente) (fig. 5).

Colesterol y triglicéridos antes y después del tratamiento en los distintos tipos de hiperlipemia

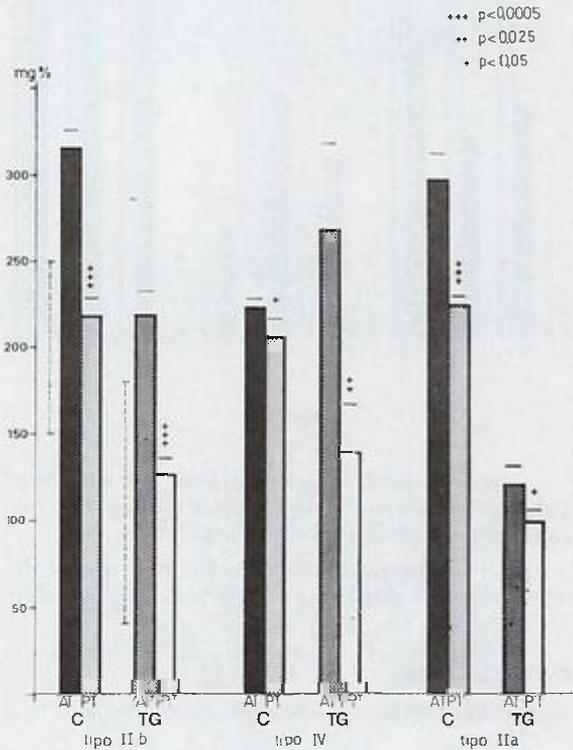


Figura 4

DISCUSION

El clofibrato, éster etílico del ácido metil-2-(p-clorofenoxi)-2-propiónico ha sido una de las drogas universalmente usadas para el tratamiento de las HLP.⁽¹⁰⁾ Sus efectos secundarios y el informe del *Coronary Drug Project*,⁽¹¹⁾ que destaca la mayor incidencia de arritmias, tromboflebitis, angina de pecho, litiasis biliar y embolismo pulmonar en los pacientes tratados con clofibrato, ha disminuido el entusiasmo por el uso de este fármaco. Además el mismo estudio no ha demostrado que mejora la morbi-mortalidad de los pacientes que la recibían. Estos hechos han llevado a profundizar los estudios de otros agentes hipolipemiantes como el halofenato, gemcadiol, ciprofibrato y procetofeno.

Lipoproteínas antes y después del tratamiento en los distintos tipos de hiperlipemia

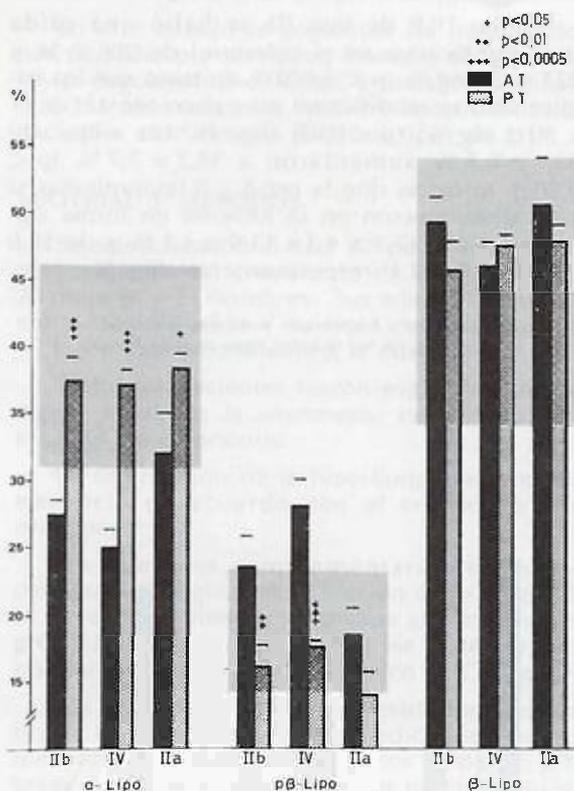


Figura 5

Como se sabe, el procetofeno está emparentado químicamente con el clofibrato y sus mecanismos de acción son similares. (12)

En nuestros pacientes tratados con procetofeno durante 4 semanas, se observó un descenso

de los triglicéridos de 47,9 % y del colesterol del 27,3 %. Estos hallazgos son coincidentes con el de otros autores. (13, 14, 15, 16) En estudios comparativos con el clofibrato, el procetofeno ha sido claramente superior. (17, 18) Respecto de las lipoproteínas plasmáticas se observó una disminución de las pre-β-lipo del 31,7 % y de las β-lipo del 4,5 %. Las α-lipo ascendieron un 30 %. En las HLP tipo IIb y IV, el descenso de los triglicéridos y pre-β-lipo se correlacionó con el ascenso de las α-lipo. En cambio en el tipo IIa se observó un leve ascenso de las α-lipo (figs. 4 y 5). Actualmente se acepta que las α-lipoproteínas (HDL) se originan en el hígado, intestino y preponderantemente de las pre-β-lipo (VLDL) de los quilomicrones. (19) El marcado descenso de las pre-β-lipo y los triglicéridos y el aumento simultáneo de las α-lipo sugiere que uno de los mecanismos de acción del procetofeno sería la estimulación de la lipasa lipoproteica. Es llamativo que en los pacientes con HLP tipo IIa, las modificaciones de las pre-β-lipo y α-lipoproteínas no son tan evidentes como en los otros tipos de HLP.

El otro hallazgo que cabe mencionar es el descenso significativo del ácido úrico (fig. 2), no conocemos el mecanismo ni la existencia de publicaciones previas al respecto.

No se observaron efectos secundarios de importancia, 2 pacientes se quejaron de dolores abdominales mal definidos, que desaparecieron espontáneamente y que no obligaron a suspender la medicación.

Se destacan las modificaciones de los lípidos, lipoproteínas y ácido úrico observados durante la administración de procetofeno. Además de la disminución de los lípidos y ácido úrico, que son factores de riesgo conocidos, el incremento de las α-lipoproteínas abre una perspectiva promisoriosa a este nuevo fármaco.

BIBLIOGRAFIA

- Carmena, R.: "Lípidos y arteriosclerosis". Rev. Clin. Esp., 130:3, 1973.
- Stone, N. J.; Levy, R.: "The hyperlipidemias and coronary heart disease". Disease a Month, agosto, 1972.
- Alstchule, M. D.: "The etiology of arteriosclerosis". Med. Clin. N. Amer., 58:397, 1974.
- Kuo, P. T.: "Hyperlipidemia and coronary artery disease". Med. Clin. N. Amer., 58:351, 1974.
- Fredrickson, D. S.; Sevy, R. I.; Lees, R. S.: "Fat transport in lipoproteína. An integrated approach to mechanism and disorders". N. Eng. J. Med. 276:32, 94, 148, 215, 273, 1967.
- Zak, B.: "Simple rapid microtechnic for serum total cholesterol". Am. J. Clin. Pathol., 27:583, 1957.
- Bernabé, H. E.: "Determinación de triglicéridos en suero". Bioquím. Clín., 7:28, 1973.
- Caraway, W. T.: "Uric acid. Standards methods of clinical chemistry", vol. 4 (Seligson, D., ed.). New York Academic Press Inc., 1963.
- Bertrand, F.; Watelet, M.; Genelet, F.; Naret, P.; Gaysant, P.: "Lipoprotéinogramme sur acetate de cellulosa gelatineuse en microméthode". Ann. Biol. Clin., 27:735, 1969.
- Yeshurum, D.; Gotto, M. J.: "Drug treatment of hyperlipidemia". Am. J. Med., 60:379, 1976.
- Coronary Drug Project Research Group: "Clofibrate and niacin in coronary heart disease". JAMA, 231:360, 1975.
- Havel, R. J.; Kane, J. P.: Ann. Rev. Pharmacol., 13:287, 1973.
- Fromatin, M.; Gautier, D.: "Tratamiento de las hiperlipidemias esenciales por el procetofeno". Sem. Hôp. Paris Ther., 1977.
- Wulfert, E.; Majoie, B.; Cearriz, A.: "Antilipidemics drugs". Arzneim. Forsch., (Drug Res.), 26:5, 1976.
- Desagef, J. P.; Harven, G. T.: "Clinical pharmacokinetic study of procetofeno, a new hypolipidemic drug in volunteers". Int. J. Clin. Pharmacol., 16:570, 1978.
- Capris, T. A.; Fernandes Mooren, A. J.; Kalinov, A.; Perosio, A.: "Efecto del procetofeno sobre los lípidos sanguíneos en enfermos coronarios comprobados angiográficamente". Pren. Méd. Argent., 66:523, 1979.
- Fromatin, M.; Gautier, D.; Bon, R.: "Estudio comparativo del clofibrato y de un nuevo hipolipidemiante: el procetofeno". Gazette Méd. France, 83:1459, 1976.
- Wulfert, E.; Majoie, B., y col.: Arzneim. Forsch. (Drug Res.), 26:905, 1976.
- Tall, R. A.; Small, M. D.: "Current concepts: plasma high-density lipoproteins". N. Engl. J. Med., 299, 1232, 1978