

BASES MOLECULARES DEL MANEJO FARMACOLOGICO DE LAS DISLIPIDEMIAS EN LA PREVENCION DE LA ENFERMEDAD CORONARIA *

CARLOS CALVO, PhD.

DISLIPIDEMIAS

El término dislipidemia se ha definido originalmente como un conjunto de síndromes caracterizados por alteraciones en las concentraciones de lípidos a niveles que significan riesgo para la salud. Recientemente, el conocimiento de la bioquímica de las lipoproteínas ha permitido definir las dislipidemias como alteraciones en la estructura y el metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas o vehículos encargados del transporte de los lípidos en la circulación. Actualmente el avance vertiginoso de la biología molecular como del conocimiento de la naturaleza de los defectos genéticos implicados en las dislipidemias permite definir las dislipidemias como una expresión anormal de los genes que codifican para proteínas responsables del metabolismo de los lípidos en la circulación.

MANEJO FARMACOLOGICO DE LAS DISLIPIDEMIAS

La prescripción de fármacos en el tratamiento de las dislipidemias se plantea cuando la respuesta terapéutica a la dieta resulta insuficiente y cuando se ha evaluado y tratado las causas secundarias como diabetes mellitus, hipotiroidismo, obesidad, etc. Solo en caso de dislipidemias severas es aconsejable el uso de fármacos desde su diagnóstico.⁽¹⁾

La selección del fármaco a utilizar, depende de una serie de factores como el tipo de dislipidemia a tratar, su efectividad para lograr la meta, sus efectos laterales, tolerancia y toxicidad y su costo-efectividad. La evaluación global de los factores de riesgo, es fundamental en todo caso para determinar medidas de prevención y necesidad de tratamiento específico.

La indicación de estos fármacos es a largo plazo, muchas veces de por vida y se justifica el mantenimiento de un fármaco si con ello se logra al menos una respuesta significativa (más del 20%) aunque no logre la normalización de la dislipidemia.

* Conferencia pronunciada en la Real Academia de Doctores el 15 de noviembre de 2000.

El presente trabajo reporta el mecanismo molecular de acción de los dos fármacos más empleados en el tratamiento de las dislipidemias como son las estatinas y los fibratos.

BASES MOLECULARES DE LA ACCION DE ESTATINAS

Las estatinas son las drogas más usadas como hipolipemiantes en el momento actual y constituyen los fármacos de elección para el tratamiento de la hipercolesterolemia aislada. Su efectividad clínica ha sido demostrada, a raíz de los resultados observados en varios estudios de prevención primaria y secundaria de cardiopatía coronaria. ⁽²⁾

Actualmente se dispone de seis estatinas (lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y cerivastatina), todas efectivas para reducir el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad o LDL, presentando una respuesta que es dosis dependiente.

La etapa limitante de la biosíntesis de colesterol la constituye el paso de 3-hidroxi-3metil-glutaril-coenzima A a mevalonato catalizado por la enzima 3-hidroxi-3metil-glutaril-CoenzimaA reductasa (HMG-CoA reductasa). Esta enzima ha llegado a ser el blanco para la manipulación farmacológica con drogas específicas como las estatinas que inhiben selectivamente y competitivamente su acción, provocando una disminución del colesterol intracelular. La disminución del contenido de colesterol intracelular provoca la activación de un factor de transcripción denominado Proteína de Unión a Elementos de Respuesta a Esterol (SREBP) que induce la expresión del gen del receptor de la LDL principalmente a nivel hepático (Figura 1). Esto conlleva a una mayor captación de LDL circulante por los hepatocitos, lo que se traduce en una disminución significativa de los niveles de colesterol en la circulación. ^(3,4)

Aparte de su efecto de disminuir el colesterol plasmático, las estatinas al parecer, influyen también en cambios de la pared vascular ⁽⁵⁾, como: mejorar la disfunción endotelial, suprimir la respuesta inflamatoria, inhibir la proliferación de células musculares lisas y suprimir la expresión de factores tisulares importantes en la iniciación de la formación del trombo. Esto demuestra claramente que las estatinas más allá de ser drogas hipolipemiantes, son drogas antiaterogénicas.

Recientemente, se ha reportado en animales de experimentación, que las estatinas reducirían también los niveles de triglicéridos por un mecanismo de estimulación del catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos mediado por una inducción del gen de la lipoprotein lipasa. ⁽⁴⁾

Aunque las estatinas no deberían constituir la primera indicación en hipertriglicidemias aisladas, ellas constituyen una buena alternativa frente a hiperlipidemias mixtas o combinadas.

BASES MOLECULARES DE LA ACCION DE FIBRATOS

Los fibratos (clofibratos, bezafibrato, ciprofibrato, fenofibrato, etofibrato y gemfibrozilo) han sido usados en la práctica clínica por unas tres décadas. Sin embargo, solo

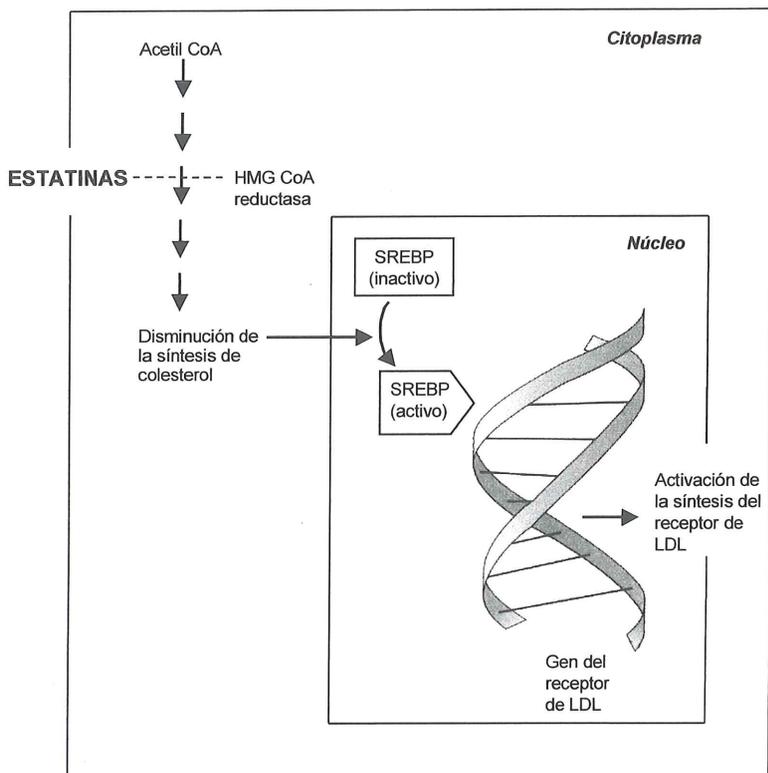


FIGURA 1. *Mecanismo de acción de estatinas.*

recientemente se ha logrado conocer el mecanismo molecular de su efecto hipolipemiante,⁽⁶⁾ principalmente en su acción de disminuir los niveles de triglicéridos, además de elevar los niveles de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad o HDL.

Su indicación principal es en pacientes con triglicéridos elevados y en prevención primaria de cardiopatía coronaria en hiperlipidemias mixtas con colesterol de HDL bajo. Son los fármacos de elección en pacientes diabéticos con dislipidemia ya que no deterioran el control metabólico de la diabetes.

Los efectos farmacológicos de los fibratos son en parte mediados a través de la modulación de la transcripción de genes que codifican para proteínas que controlan el metabolismo de lipoproteínas. Los fibratos activan factores de transcripción pertenecientes a la superfamilia de receptores nucleares denominados Receptores Activadores de la Proliferación de Peroxisomas (PPARs). Los PPARs activados por fibratos forman un heterodímero con otro receptor nuclear, el receptor al ácido retinoico (RXR), uniéndose a una secuencia nucleotídica específica que se localiza en el promotor de los genes blancos denominada Elemento de Respuesta a Proliferadores de Peroxisomas (PPRE), alterando la velocidad de transcripción de estos genes (Figura 2).

Este mecanismo de regulación transcripcional explica la mayor parte de las acciones de los PPARs sobre el metabolismo de lípidos.

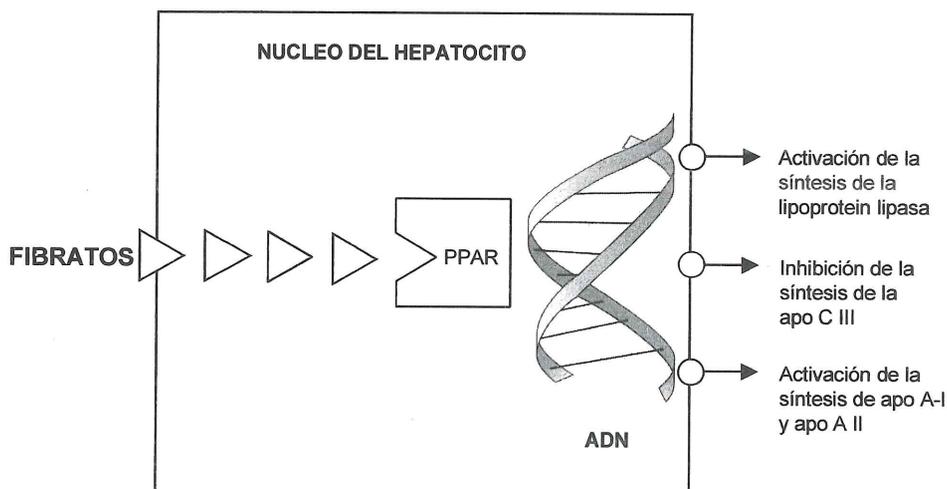


FIGURA 2. Mecanismo de acción de fibratos.

Efecto de los fibratos sobre el metabolismo de los triglicéridos

La enzima lipoprotein lipasa es la principal responsable del catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y la encargada de la degradación de los triglicéridos en la circulación.

Las hipertrigliceridemias aisladas, se deben principalmente a una deficiencia genética de lipoprotein lipasa. Los fibratos ejercen la acción de disminuir los niveles de triglicéridos por su capacidad de activar el factor de transcripción PPAR provocando así la inducción de la expresión del gen de la lipoprotein lipasa, aumentando la degradación de los triglicéridos.⁽⁷⁾

El otro elemento responsable de la hipertrigliceridemia lo constituye la presencia de partículas lipoproteicas que contienen apolipoproteína CIII (apoCIII). El apoCIII es un inhibidor de la lipoprotein lipasa que provoca un retardo del catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos.

Concentraciones elevadas de apoCIII se han observados en hipertrigliceridemias. Al contrario, sujetos deficientes en apoCIII exhiben un acelerado catabolismo de lipoproteínas ricas en triglicéridos.

Los fibratos en una acción mediada por PPAR, inhiben la expresión del gen del apoCIII^(8,9,10) disminuyendo así los niveles de esta apolipoproteína y favoreciendo la actividad de la lipoprotein lipasa. La inhibición del gen del apoCIII por activadores de PPAR del tipo fibratos se debería a un desplazamiento del inductor transcripcional HNF-4 (factor nuclear hepático-4) por el complejo PPAR-RXR lo que provoca una baja actividad del promotor del gen del apoCIII.

Efecto de los fibratos sobre los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL)

La terapia con fibratos aumenta los niveles de colesterol de HDL, al menos mediante dos mecanismos: como una consecuencia metabólica de la disminución de los triglicéridos plasmáticos y mediante inducción de la expresión del gen del apoA-I⁽¹¹⁾ y apoA-II⁽¹²⁾ proteínas constituyente principal de las HDL.

La transcripción del gen de la apoA-I es inducida por un PPAR activado por fibrato que interactúa con un PPRE localizado en el promotor del gen de la apoA-I. Del mismo modo, el aumento de la concentración de apoA-II por fibratos es consecuencia de la inducción de la síntesis hepática de la apoA-II mediada vía PPAR, el cual se une a un PPRE localizado en el promotor del gen de la apoA-II.

Actualmente se reconoce que las HDL están constituidas por al menos dos tipos principales de partículas: una fracción que contiene tanto apoA-I como apoA-II denominada LpA-I:A-II y otra que contiene solo apoA-I denominada LpA-I.⁽¹³⁾ Estudios clínicos y epidemiológicos sugieren fuertemente que la LpA-I pero no la LpA-I:A-II constituye la fracción antiaterogénica de las HDL.

El aumento de la expresión del gen de la apoA-II por acción de fibratos conduce a una elevación en los niveles de partículas LpA-I:A-II y a una disminución en los niveles de LpA-I, debido a un desplazamiento de la apoA-I desde partículas LpA-I a partículas LpA-I:A-II.

Nosotros hemos logrado producir y caracterizar anticuerpos monoclonales dirigidos contra diferentes apolipoproteínas. El uso de estos anticuerpos en sistemas tipo ELISA ha permitido la medición específica de estas partículas lipoproteicas en plasma^(14,15,16), lo que podrá proveer un aporte importante para la evaluación de los efectos de fármacos hipolipemiantes en la práctica clínica.

Finalmente todas estas evidencias junto a los nuevos conocimientos respecto a la génesis de la aterosclerosis, hacen razonable afirmar que nos encontramos en los umbrales de lograr un efectivo tratamiento farmacológico preventivo y curativo de la enfermedad coronaria.

BIBLIOGRAFIA

1. O'CONNOR P., FEELY I., SHERPHERD I., 1990. Lipid lowering drugs. *Br. Med. J.* **300**:667-672.
2. BUCHER H, GRIFFICH L, 1999. Systematic review on the risk and benefit of different cholesterol lowering interventions. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* **19**:187-195.
3. LESTAVEL S, FRUCHART JC., 1994. Lipoprotein receptors. *Cell Mol Biol* **40**:461-481.
4. SCHOONJANS K, PEINADO-ONSURBE J, FRUCHART JC, TAILLEUX A, FIEVET C, AUVERX J., 1999. 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitors reduce serum triglyceride levels through modulation of apolipoprotein C-III and lipoprotein lipase. *FEBS Lett* **452**:160-164.
5. ROSENSON RS, TANGNEY CC., 1998. Antiatherothrombotic properties of statins: implication for cardiovascular event reduction. *JAMA* **279**:1643-1650.

6. FRUCHART JC, DURIEZ PRACTICA, STAELS B. 1999. Peroxime proliferator activated receptor alpha activators regulate genes governing lipoprotein metabolism: vascular inflammation and atherosclerosis. *Curr Opin Lipodol*; **10**:245-257.
7. SCHOONJANS K, STAELS B, DEEB S, AUWERX J., 1995. Fibrates and fatty acids induce lipoprotein lipase gene expression via the peroxisome proliferator activated receptors. *Circulation* **92**: Suppl. 1, 495.
8. HERTZ R, BISHARA-SHIEBAN J, BAR-TANA J., 1995. Mode of action of peroxisome proliferators as hypolipemic drugs. Suppression of apolipoprotein CIII. *J Biol Chem* **270**:13470-13475.
9. McCONATHY WJ, GESQUIERE JC, BASS H, TARTARR A, FRUCHART JC, WANG CS., 1992. Inhibition of lipoprotein lipase activity by synthetic peptides of apolipoprotein CIII. *J Lipid Res* **33**:995-1003.
10. CLAVEY V, LESTAVEL S, COPIN C, BARD JM, FRUCHART JC., 1995. Modulation of lipoprotein B binding to the LDL receptor by exogenous lipids and apolipoproteins CI, CII, CIII and E. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* **15**:963-971.
11. STAELS B, AUWERX J, 1998. Regulation of apo A-I gene expression by fibrates. *Atherosclerosis* **137**:Suppl. S19-S23.
12. VU-DAC N, SCHOONJANS K, KOSYKY V, DALLONGEVILLE J, FRUCHART JC, STAELS B, AUWERX J., 1995. Fibrates increase human apolipoprotein A-II expression through activation of the peroxisome proliferator-activated receptor. *J Clin Invest* **96**:741-750.
13. TAILLEUX A, FRUCHART JC., 1996. HDL heterogeneity and atherosclerosis. *Clin Rev Clin Lab Sc* **33**:1-30.
14. CALVO C, BUSTOS P, SEPULVEDA J, ULLOA N, SEPULVEDA V., 1995. Development of monoclonal antibodies for the selective isolation of plasma apolipoprotein A-containing particles. *Hybridoma* **14**:603-608.
15. ULLOA N, BUSTOS P, CASTRO G, FRUCHART J, VERA M, FRUCHART JC, CALVO C., 1999. Characterization of monoclonal antibodies against apolipoproteins A-I and A-II. Epitope expression in LpA-I and LpA-I:A-II particles. *Hybridoma* **18**: 513-520.
16. BUSTOS P, ULLOA N, CALVO C, MULLER D, DURAN DMARTINEZ J, SALAZAR L, QUIROGA A., 2000. Monoclonal antibodies to human apolipoproteins: application to the study of high density lipoprotein subpopulations. *Clin Chim Acta* **299**:151-167.