

Efectos y Mecanismos Antiinflamatorios del Fenofibrato

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo
Anti-inflammatory Role of Fenofibrate in Treating Diseases

de
Jin L, Hua H, Huang S y colaboradores

integrantes de

Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, China

El artículo original, compuesto por 16 páginas, fue editado por

Biomolecules & Biomedicine
23(3):376-391, May 2023



El fenofibrato es un fármaco utilizado principalmente para tratar la hiperlipidemia; además de sus efectos hipolipemiantes, presenta otras acciones terapéuticas con potencial para tratar afecciones vinculadas con la inflamación.

Introducción

El fenofibrato es un agonista del receptor alfa activado por proliferadores peroxisomales (PPAR-alfa, por su sigla en inglés) utilizado para tratar la hiperlipidemia. Además del efecto hipolipemante, a este agente se le han atribuido propiedades antiinflamatorias que son beneficiosas para prevenir eventos cardiovasculares, complicaciones de la diabetes y enfermedades hepáticas, entre otras. La inflamación continua o excesiva es perjudicial para la salud y contribuye a la progresión de diversos trastornos como la obesidad, la diabetes, el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, los trastornos oculares, la artritis, la neuroinflamación, las afecciones autoinmunes y la enfermedad inflamatoria intestinal. En este contexto, el fenofibrato podría tener un papel importante y se ha informado que ejerce efectos antiinflamatorios en diversos órganos y sistemas.

El objetivo de esta revisión fue describir los efectos y los mecanismos subyacentes antiinflamatorios del fenofibrato, y el potencial de este agente para tratar afecciones asociadas con la inflamación.

Efectos antiinflamatorios indirectos y directos del fenofibrato

Los efectos antiinflamatorios y los mecanismos del fenofibrato difieren según los tipos de enfermedad. La inflamación altera el metabolismo de los lípidos. El fenofibrato evita la inflamación de forma indirecta al mantener el metabolismo normal de los lípidos. Además, ejerce efectos antiinflamatorios directos mediante la activación del PPAR-alfa, que participa tanto en el metabolismo lipídico como en la inflamación, y la inhibición de la expresión de genes relacionados en las vías inflamatorias. Diversos ensayos coinciden en que el fenofibrato ejerce efectos antiinflamatorios de forma directa o indirecta.

Mecanismo antiinflamatorio del fenofibrato

La acción antiinflamatoria del fenofibrato puede ser útil para tratar trastornos de los sistemas endocrino, circulatorio,

digestivo, urinario, inmunitario, nervioso y respiratorio, así como la sepsis bacteriana.

El fenofibrato puede atenuar la inflamación en la obesidad mediante la activación del PPAR-alfa y el aumento de la expresión de adiponectina. A pesar de que no es el fármaco principal para tratar la obesidad, en algunos pacientes obesos con hiperlipidemia, el fenofibrato puede lograr efectos notorios. En la diabetes, reduce los marcadores inflamatorios, mejora los procesos antiinflamatorios e inhibe las respuestas inflamatorias. En la actualidad, el fenofibrato no se usa de forma rutinaria para tratar la diabetes. Los mecanismos antiinflamatorios del fenofibrato involucrados en la inflamación crónica asociada con la hiperlipidemia son el efecto hipolipemante, la regulación positiva de la adiponectina y el control de la respuesta inflamatoria. Este es un medicamento de uso frecuente en pacientes con hiperlipidemia.

Los estudios muestran que el fenofibrato atenúa la inflamación en la aterosclerosis, lo cual está asociado con la activación del PPAR-alfa y la posterior inhibición de las vías inflamatorias, en lugar de las actividades hipolipemiantes. Asimismo, puede reducir la inflamación aórtica en el aneurisma aórtico abdominal. Sin embargo, se requieren estudios clínicos para justificar el uso de fenofibrato en estas afecciones. En la retinopatía diabética, este fármaco inhibe la inflamación mediante mecanismos dependientes e independientes del PPAR-alfa. En la actualidad, el fenofibrato no se utiliza para la diabetes. La progresión de la disfunción cardíaca está mediada por la inflamación, y el fenofibrato puede proteger al corazón al reducir y atenuar las respuestas inflamatorias y mejorar los procesos antiinflamatorios. Los resultados son prometedores y justifican la investigación clínica.

También, este fármaco puede aliviar la inflamación en diversas afecciones hepáticas, incluida la enfermedad de hígado graso no alcohólico, la lesión hepática colestásica, la lesión hepática por isquemia-reperfusión y los adenomas hepatocelulares, mediante la regulación directa del metabolismo lipídico y las vías inflamatorias. Además, protege contra

la inflamación intestinal mediante la supresión de linfocitos en el intestino. Sin embargo, su aplicación clínica carece de pruebas suficientes.

Los efectos antiinflamatorios del fenofibrato se han observado en las enfermedades del sistema urinario, como la nefropatía diabética, la lesión renal hipertensiva, las enfermedades renales relacionadas con la edad, la lesión renal por isquemia-reperfusión renal y la lesión renal inducida por lipotoxicidad. Los mecanismos involucrados son la activación del PPAR-alfa y la reducción del estrés oxidativo. No obstante, el efecto del fenofibrato para tratar la inflamación nefrítica no se ha evaluado en seres humanos.

También, este agente ejerce efectos antiinflamatorios directos en las enfermedades inmunitarias, como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y la artritis reumatoidea; la mayoría de estos efectos están asociados con la activación del PPAR-alfa. Sin embargo, la aplicación clínica en estas afecciones no se ha investigado.

En las enfermedades neurodegenerativas, el fenofibrato disminuye la expresión de genes neuroinflamatorios, mejora la función peroxisomal y reduce la neuroinflamación inducida por óxido nítrico (NO). Además, se ha informado que tiene potencial terapéutico para reducir la neuroinflamación en la lesión cerebral traumática, el accidente cerebrovascular isquémico, la isquemia-reperfusión cerebral, la inyección intracerebral de lipopolisacáridos, la esclerosis múltiple, la neuropatía diabética periférica y la enfermedad de Huntington.

El fenofibrato puede aliviar de forma significativa la inflamación del sistema respiratorio. En la inflamación de las vías respiratorias, inhibe la inflamación y reduce la inflamación neutrofílica. En el tratamiento del asma bronquial, el fenofibrato tiene efectos antiinflamatorios superiores a la dexametasona y bloquea la infiltración de células inflamatorias en las vías respiratorias asmáticas, y reduce de forma drástica las respuestas inflamatorias. Estos resultados de investigaciones experimentales deben corroborarse en ensayos clínicos.

En la sepsis bacteriana, el fenofibrato puede reducir la inflamación sistémica al mejorar la quimiotaxis de neutrófilos. Los mecanismos involucrados en este proceso son dependientes e independientes de la activación del PPAR-alfa. No obstante,

el efecto antiinflamatorio del fenofibrato en la sepsis bacteriana se limita a la inflamación inducida por patógenos. La inflamación estéril dependiente de neutrófilos no disminuye después del tratamiento con este medicamento.

Discusión

El fenofibrato es un agente con propiedades hipolipemiantes y al que se le han atribuido efectos antiinflamatorios. Estos últimos son dependientes e independientes de la activación del PPAR-alfa y están vinculados con la modulación de la respuesta inflamatoria mediante la secreción de citoquinas, la infiltración celular, la muerte celular y la disfunción orgánica. Entre las principales ventajas del tratamiento con fenofibrato se encuentran la regulación simultánea de diversos trastornos metabólicos y los escasos efectos secundarios asociados. Los efectos antiinflamatorios directos e indirectos del fenofibrato se han observado en diversas enfermedades, pero la mayoría de las pruebas provienen de estudios realizados en animales o a nivel celular. Esto destaca la necesidad de investigación adicional para corroborar la utilidad clínica de este medicamento para tratar afecciones vinculadas con la inflamación. Es importante destacar que el fenofibrato no siempre suprime la inflamación y, según algunos estudios, puede exacerbar la respuesta inflamatoria. Los resultados de las investigaciones sugieren que los efectos antiinflamatorios del fenofibrato en la inflamación sistémica son limitados, en comparación con los de la inflamación local.

Conclusiones

El fenofibrato es un fármaco hipolipemante con efectos antiinflamatorios secundarios, que reduce la inflamación inducida por la hiperlipidemia. Estos efectos antiinflamatorios están vinculados principalmente con la activación del PPAR-alfa y la inhibición de las vías de señalización inflamatoria, pero también ejerce efectos antiinflamatorios indirectos. Los estudios que analizaron las propiedades antiinflamatorias del fenofibrato en diversas enfermedades demuestran resultados prometedores y auspiciosos, pero aún no se han realizado investigaciones clínicas en seres humanos. En consecuencia, la eficacia y el potencial terapéutico del fenofibrato deben validarse en ensayos clínicos.