

SIM EXPRESS

Información dirigida a los profesionales de la salud

Gemfibrozilo

Antihiperlipidéxico. Agente cardiovascular. Código ATC: C10AB04

Mecanismo de acción

El *gemfibrozilo* pertenece al grupo de los fibratos (derivados del ácido fíbrico). Ejerce su acción a través de un receptor activado por proliferadores de peroxisomas alfa (PPAR α , siglas en inglés) que es capaz de regular la expresión de genes que intervienen en el metabolismo lipídico.

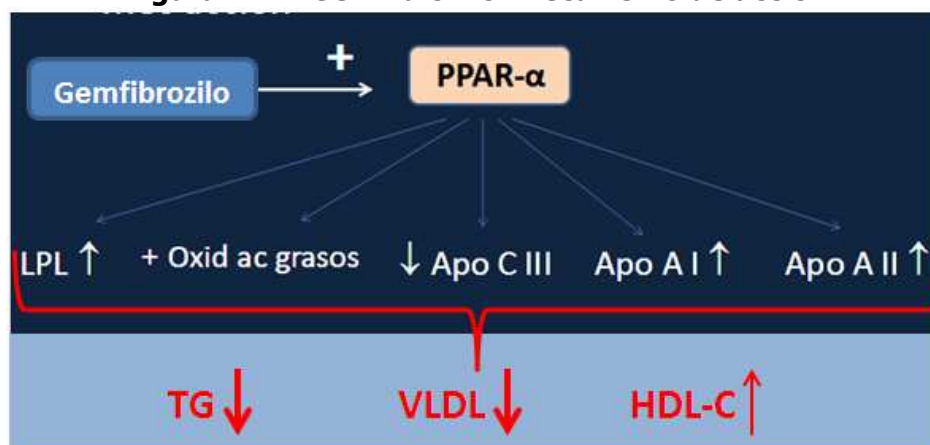
El *gemfibrozilo* al estimular el PPAR α , disminuye la producción de lipoproteína Apo C III¹ e incrementa la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) en el tejido adiposo y el músculo. El incremento de la LPL promueve la eliminación de lipoproteínas con abundantes triglicéridos (lipoproteínas de muy baja densidad: VLDL) que se transforman en lipoproteínas de baja densidad (LDL-Colesterol: LDL-C) cuyos niveles plasmáticos pueden aumentar.

Además, este fármaco favorece la oxidación de ácidos grasos y, de esa manera, disminuye el sustrato para la síntesis de triglicéridos.

También por la vía del PPAR α , el *gemfibrozilo* activa la expresión hepática de los genes de las lipoproteínas Apo A I y A II por lo cual aumentan las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL-Colesterol: HDL-C).

Estas acciones se traducen en un incremento del catabolismo de las partículas ricas en triglicéridos, con una disminución de las concentraciones plasmáticas de VLDL y triglicéridos, y aumento de las HDL-C. Como todo los fibratos, el *gemfibrozilo* puede aumentar, disminuir o no modificar los niveles de LDL-C.

Figura N° 1. Gemfibrozilo. Mecanismo de acción



¹ La lipoproteína Apo C III es un inhibidor de la actividad de la lipoproteína lipasa.

El *gemfibrozilo*, al igual que los otros fibratos, tiene efectos antitrombóticos que incluyen inhibición de la coagulación e intensificación de la fibrinólisis. Estos efectos positivos también podrían resultar beneficiosos a nivel cardiovascular, por mecanismos no vinculados con su actividad hipolipemiante.

Dosificación

Adultos

La dosis recomendada es de: 600 mg, 2 veces al día, 30 minutos antes del desayuno y la cena.

Niños

La seguridad y eficacia no ha sido determinada en pacientes pediátricos.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal **leve** (Velocidad de Filtración Glomerular (VFG) superior a 50 mL/ min.).

En pacientes con insuficiencia renal **moderada** (VFG: 10 a 50 mL/min.), se recomienda administrar el 50 % de la dosis habitual, en intervalo de dosis normal.

El *gemfibrozilo* está **contraindicado** en pacientes con insuficiencia renal **severa** (VFG menor de 10 mL/min.).

Pacientes con insuficiencia hepática

El *gemfibrozilo* está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Farmacocinética

Absorción: buena (vía oral).

Distribución: se une 99% a proteínas; 98,6% a la albúmina. La cantidad de droga unida a la alfa-1 glucoproteína ácida, las lipoproteínas y las gamma-globulinas es insignificante.

Metabolismo: hepático extenso, mediante oxidación del grupo metilo del anillo para formar sucesivamente un metabolito hidroximetil y carboxilo (el principal metabolito).

Excreción: renal, 70%. Se excreta principalmente conjugado con ácido glucurónico. En heces, 6%.

Tiempo de vida media: 1,5 h (luego de múltiples dosis).

Efectos adversos

Efectos cardiovasculares: fibrilación auricular (0,7%). Se ha reportado un caso de fenómeno de Raynaud.

Efectos dermatológicos: eczema (1,9%), rash (1,7%). Se reportó un caso de exacerbación de dermatomiositis/polimiositis, el cual respondió a la discontinuación del *gemfibrozilo*.

Efectos endócrino-metabólicos: se notificó un caso de hiperpotasemia y rabdomiolisis con riesgo de vida, en una mujer diabética de 72 años de edad tratada con una estatina y *gemfibrozilo*.

Efectos gastrointestinales: dolor abdominal (9,8%), apendicitis aguda (1,2%), diarrea (7,2%), indigestión (19,6%).

Se ha notificado colecistitis, coledocistitis.

Efectos hematológicos: se reportó un caso de gastroenteritis eosinofílica como manifestación de una reacción alérgica, en una mujer tratada por hiperlipidemia.

En un estudio que incluyó 27 pacientes con hiperlipidemia tratados con *gemfibrozilo*, se reportó un aumento promedio de 17,6% en el fibrinógeno plasmático.

Efectos hepáticos: se ha notificado elevación de las transaminasas hepáticas (ALT/SGPT y AST/SGOT), bilirrubina, lactato deshidrogenasa (LDH) y fosfatasa alcalina, luego de la administración de *gemfibrozilo*.

Efectos musculoesqueléticos: con el uso de *gemfibrozilo* se describieron casos de miopatía y miositis. Se han reportado casos de rhabdomiolisis en pacientes que recibieron *gemfibrozilo* con o sin un inhibidor de la hidroximetilglutaril Coenzima A (HMG-CoA) reductasa. El uso concomitante de ambos fármacos se ha asociado con un aumento del riesgo de toxicidad del músculo esquelético. Los pacientes con disfunción renal, o que reciben antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) concomitantemente, también tienen mayor riesgo de desarrollar rhabdomiolisis e insuficiencia renal aguda secundaria a la administración de *gemfibrozilo*.

Efectos psiquiátricos: *gemfibrozilo* fue asociado con 22 eventos adversos psiquiátricos, 1 de los cuales reapareció a la semana, luego de la reexposición a una dosis de 300 mg por día.

El Programa de Monitoreo Internacional de Drogas de la Organización Mundial de la Salud advirtió acerca de reacciones agresivas y depresión asociadas con *gemfibrozilo*.

Efectos renales: se han notificado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes que recibieron *gemfibrozilo* con o sin administración concurrente de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Efectos reproductivos: impotencia (12,1%).

Embarazo

Gemfibrozilo ha sido clasificado por la **FDA como categoría C en el embarazo, en todos los trimestres** (estudios en animales han demostrado que el fármaco produce efectos teratogénicos o embriocida o ambos pero no existen estudios controlados en mujeres o estudios en mujeres y animales). *Gemfibrozilo* sólo debería administrarse en el embarazo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si el fármaco atraviesa la placenta.

Lactancia

La evidencia disponible y los consensos de expertos no son concluyentes para determinar el riesgo para el lactante cuando la madre se administra *gemfibrozilo*. Dado que no se puede descartar el riesgo para el lactante, se recomienda evaluar los beneficios potenciales del tratamiento para la madre contra el riesgo de tumorigenicidad del *gemfibrozilo*, demostrado en ratas.

Precauciones

- Se recomienda suspender su uso si no hay reducciones clínicamente significativas en los lípidos séricos luego de los 3 meses del inicio del tratamiento.
- Monitorear la función hepática (AST, ALT, LDH, bilirrubina, fosfatasa alcalina) y considerar la necesidad de interrumpir el tratamiento, si los parámetros permanecen elevados.
- Aumento del riesgo de cáncer, incluyendo carcinoma de células basales.
- En caso de administración conjunta de anticoagulante, se recomienda el monitoreo de los parámetros sanguíneos, dado que se puede requerir la reducción de la dosis de anticoagulante.
- El uso concomitante a largo plazo de colchicina aumenta el riesgo de miopatía, especialmente en pacientes de edad avanzada o con disfunción renal.
- La administración conjunta de estatinas puede producir toxicidad del músculo esquelético (rhabdomiolisis, elevación marcada de la creatinofosquinasa sérica (CPK), mioglobulinuria) e insuficiencia renal. Se han reportado casos con sólo 3 semanas de uso concurrente. Si se sospecha este evento adverso se debe discontinuar el tratamiento.

- Se pueden presentar eventos coronarios, existe mayor riesgo en casos de enfermedad cardíaca coronaria conocida o sospechada.
- Si se producen cálculos biliares se recomienda discontinuar la administración del *gemfibrozilo* debido al aumento del riesgo de enfermedad de la vesícula biliar.
- Se recomienda realizar controles hematológicos al menos durante el primer año de tratamiento, debido a que se han reportado casos raros de anemia, leucopenia, trombocitopenia, hipoplasia de la médula ósea, al inicio del tratamiento con *gemfibrozilo*. Los niveles hematológicos generalmente se estabilizan con la continuación del tratamiento.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al *gemfibrozilo* o a alguno de los componentes del producto.
- Uso concomitante con repaglinida debido a un mayor riesgo de hipoglucemia severa.
- Tratamiento concomitante con simvastatina; debido al mayor riesgo de miopatía severa, rhabdomiolisis e insuficiencia renal aguda.
- Enfermedad preexistente de vesícula y vías biliares, incluyendo litiasis vesicular.
- Disfunción hepática, incluyendo cirrosis biliar primaria.
- Insuficiencia renal severa.

Indicaciones Terapéuticas

Usos aprobados por la ANMAT²:

El *Gemfibrozilo* está indicado en el tratamiento de la hiperlipidemia y con el fin de reducir el riesgo de patologías cardíaco - coronarias sólo en aquellos pacientes con hiperlipidemia tipo II b sin antecedentes de cardiopatologías coronarias, quienes no hayan respondido a la dieta, el ejercicio físico, la pérdida de peso u otras terapias farmacológicas (secuestrantes del ácido biliar y niacina) y quienes presenten niveles elevados de LDL-Colesterol y triglicéridos y bajos niveles de HDL-Colesterol.

El *Gemfibrozilo* también es utilizado en pacientes con hiperlipidemia (tipo IV y V) y un alto riesgo de desarrollar patologías en las arterias coronarias, dolor abdominal típico de pancreatitis o pancreatitis, quienes no respondan a la dieta u otras medidas.

Es limitado su uso en hiperlipidemias tipo III, debido a su efecto limitado sobre las concentraciones del colesterol. No es útil en el tratamiento de la hiperlipidemia tipo I.

El *Gemfibrozilo* no está indicado para el tratamiento de pacientes con hiperlipidemia del tipo II a o pacientes con bajas concentraciones de HDL-Colesterol. No se indica como prevención de cardiopatologías isquémicas en la población en general.

Usos aprobados por la FDA:

- *Profilaxis de trastornos del sistema cardiovascular en pacientes adultos con hiperlipidemia combinada familiar.*

El *gemfibrozilo* como monoterapia y en combinación con otros fármacos que disminuyen el colesterol, es efectivo en la disminución de los niveles de colesterol y triglicéridos y aumento de los niveles de HDL-Colesterol, para reducir el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria en pacientes con hiperlipidemia de Fredrickson tipo IIb.

El *gemfibrozilo* es efectivo en reducir la incidencia de enfermedad coronaria en pacientes con dislipidemia primaria.

² ANMAT. Vademécum Nacional de Medicamentos. [Fecha de la última consulta: 23/12 /2015]

- Tratamiento en adultos de: Hiperlipoproteinemia familiar tipo 5 - Hiperlipoproteinemia de Fredrickson tipo IV

Indicado como tratamiento adyuvante a la dieta para pacientes con hiperlipidemia tipos IV y V (muy altas elevaciones de los niveles de triglicéridos en suero) quienes presentan riesgo de pancreatitis. No está aprobado por la FDA para el tratamiento de la hiperlipoproteinemia tipo I (individuos con triglicéridos plasmáticos y quilomicrones elevados pero con niveles normales de VLDL).

El *gemfibrozilo* es útil en el tratamiento de las hiperlipoproteinemia Tipo II, III, IV y V.

Productos comercializados actualmente en Argentina, que contienen *gemfibrozilo*:

Producto comercial	Laboratorio
Lopid®	Pfizer
Gedun®	Duncan S.A.
Gemfibrozil Vannier®	Vannier S.A.
Gemfibrozil R.O.®	Roux Ocefa S.A.
Hipolixan®	Bago S.A.

Más información

Una de las clasificaciones de las dislipemias es la Fredrickson (1963) modificada por la Organización Mundial de la Salud (1970), también llamada fenotípica. Dicha clasificación tiene en cuenta la lipoproteína y el lípido aumentado (Tabla N° 1). Resulta útil porque permite ordenar las hiperlipemias, aunque presenta importantes limitaciones como su incapacidad para diferenciar el origen y el mecanismo responsable de la alteración lipídica.

Tabla N° 1. Dislipemias Clasificación según Fredrickson – Organización Mundial de la Salud (1970)

Fenotipo	Triglicéridos	Colesterol Total	Lipoproteínas aumentadas	Aterogénesis
I	↑↑↑↑	Normal o ↑	Quilomicrones	Ninguna observada
Ila	Normal	↑↑↑	LDL	+++
Ilb	↑	↑↑↑	VLDL y LDL	+++
III	↑↑	↑↑	β-VLDL (↑ IDL)	+++
IV	↑↑↑	Normal o ↑	VLDL	++
V	↑↑↑↑	↑	Quilomicrones y VLDL	+

Fuente: Fundación para el Estudio, la Prevención y el Tratamiento de la Enfermedad Vasculor Aterosclerótica (FEPREVA). 6° Curso de Capacitación de Posgrado a Distancia Síndrome Metabólico y Riesgo Vasculor Setiembre 2011-Setiembre 2012 - Fisiopatología y diagnóstico bioquímico de las dislipemias.

Bibliografía

- ANMAT. Vademécum Nacional de Medicamentos. [Fecha de la última consulta: 23/12 /2015]
- de Abajo Olea S. Epidemiología, definición, clasificación, despistaje y diagnóstico de las dislipemias. SEMERGEN. 2009;35 Supl 3:3-9. Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13190907&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=40&ty=138&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=40v35nSupl.3a13190907pdf001.pdf
- Fundación para el Estudio, la Prevención y el Tratamiento de la Enfermedad Vascolar Aterosclerótica (FEPREVA). 6º Curso de Capacitación de Posgrado a Distancia Síndrome Metabólico y Riesgo Vascolar Setiembre 2011-Setiembre 2012 - Fisiopatología y diagnóstico bioquímico de las dislipemias
- Giraldo A. y col. Actividad de la proteína transportadora de ésteres de colesterol. Polimorfismos del gen en pacientes colombianos con enfermedad coronaria. Revista Colombiana de Cardiología. Vol. 19 No. 4. Julio/Agosto 2012. Disponible en: http://www.revespcardiol.org/contenidos/static/premio_cardio/revista-colombiana-cardiologia.pdf
- Micromedex Inc-2015
- Miralles García J.M. y Leiva Hidalgo A. Ed. Enfermedades del sistema endócrino y de la nutrición. Ediciones Universidad de Salamanca. 1º ed. España. 2001.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

GEMFIBROZILO

¿Para qué se usa?

Este medicamento se usa para disminuir los triglicéridos y aumentar el colesterol “bueno” (HDL colesterol) en la sangre.

Se utiliza junto con la dieta, pérdida de peso y actividad física para reducir el riesgo de enfermedades cardio-cerebrovasculares (angina de pecho, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular).

¿Cómo se debe tomar?

Tome este medicamento 1 ó 2 veces al día según como le indique su médico. Si es un solo comprimido, 30 minutos antes de la cena. Si son 2 comprimidos, uno 30 minutos antes del desayuno y, el otro, 30 minutos antes de la cena.

¿Qué hacer si se olvida de tomar una dosis?

Si se olvida de tomar una dosis, tómela en cuanto lo recuerde. Sin embargo, si ya está cerca de la hora de su próxima dosis, debe saltar la dosis olvidada y continuar con la toma en el horario correcto. No tome dos dosis juntas para recuperar la que usted se olvidó.

¿Cómo se debe conservar este medicamento?

Mantenga este medicamento en su envase original y fuera del alcance de los niños. Almacénelo a temperatura ambiente, lejos del calor, la humedad y la luz directa (no en el baño ni en la cocina).

Consulte a su médico y/o farmacéutico si presenta....

Dolor de estómago, acidez estomacal, dolor, sensibilidad o debilidad en los músculos, visión borrosa. Consulte al profesional si estos síntomas son graves o no desaparecen.

¿Qué otra información necesita saber?

El uso de este medicamento debe realizarse conjuntamente con actividad física diaria (por ejemplo, caminatas de 30 a 60 minutos a ritmo moderado) y medidas de carácter dietético (dieta rica en pescado, vitaminas C y E; pobre en colesterol y grasas saturadas; mínimo consumo de sal).

Es conveniente que suprima o reduzca el consumo de tabaco y alcohol y controle su peso corporal.

Interacciones

El gemfibrozilo puede modificar el efecto de algunos medicamentos. Comuníquelo a su médico y/o farmacéutico qué medicamentos, hierbas medicinales o suplementos dietarios está utilizando.

Controles de laboratorio

Su médico le solicitará pruebas de laboratorio con regularidad para evaluar los efectos de este medicamento.

Antes de realizarse alguna prueba de laboratorio, informe al bioquímico que está tomando este medicamento.

Dígale a su médico y/o farmacéutico si:

- es alérgico a algún medicamento, tiene enfermedad hepática, de la vesícula biliar o renal, si está embarazada o amamantando.
- está tomando otros medicamentos con o sin receta, suplementos dietarios y/o hierbas medicinales.

No interrumpa el tratamiento sin el consentimiento de su médico. No modifique las dosis que le han prescrito y cumpla las recomendaciones dietéticas.