



bg

## Estatinas: la otra cara de la moneda

En este número revisamos los principales efectos adversos e interacciones de las estatinas.

### Principales efectos adversos

Los efectos indeseados potencialmente graves más frecuentes de las estatinas son miopatía, hepatotoxicidad y diabetes. También se han mencionado catarata e insuficiencia renal, así como disminución de la energía, disfunción sexual y fatiga con el ejercicio. En la tabla 1 se indican las incidencias de algunos efectos adversos identificados en un estudio de cohortes en 2.004.692 personas, de las que 225.922 habían recibido una primera prescripción de una estatina.<sup>1</sup>

Los estudios sobre la relación entre el tratamiento con estatinas y el riesgo de **catarata** han dado resultados discordantes e incluso opuestos, desde un aumento del riesgo hasta un posible efecto protector del envejecimiento del cristalino.<sup>1,3-8</sup>

En un reciente estudio en EEUU se ha observado que las personas que toman estatinas tienen **aumento de peso** (un punto más de IMC), porque ingieren un 10% más de calorías y un 14% más de grasas. Según los autores, parece que saberse tratado con un fármaco que disminuye el colesterol libera de las represiones alimentarias. Hay que advertir al paciente que la estatina no es un pasaporte para descuidar los hábitos alimentarios.<sup>9</sup>

En hombres de edad avanzada, el uso de estatinas se ha asociado a una ligera **reducción de la actividad física**.<sup>10</sup> Los tratados con estatinas también dedican más tiempo a actividades sedentarias. En los pacientes con riesgo cardiovas-

cular elevado, la actividad física es una medida que reduce este riesgo. Sin embargo, el uso de estatinas se ha asociado a síntomas musculares que pueden determinar una reducción de la actividad física.<sup>11</sup>

Los datos sobre la relación entre exposición a estatinas y función cognitiva son poco claros. Inicialmente se decía que las estatinas mejoran o preservan la función cognitiva, pero algunos estudios han descrito una **alteración cognitiva** reversible en pacientes tratados, independiente de si tenían una alteración previa.<sup>12</sup>

### Patología muscular

La miopatía es el efecto indeseado más frecuente (véase el Cuadro 1). Las incidencias de sus diferentes formas son:

- mialgia: 190 casos por 100.000 pacientes y año,
- miopatía: 5 casos por 100.000 pacientes y año,
- rabdomiólisis: 1,6 casos por 100.000 pacientes y año.

### Tomar una estatina no es un pasaporte para descuidar la alimentación

El riesgo de miopatía tiene relación con la dosis, y es especialmente elevado cuando el paciente toma a la vez otros fármacos que puedan inhibir la metabolización de la estatina (véase Interacciones). Este riesgo es más alto en pacientes mayores de 70 años y con factores asociados a la edad, como la polimedicación, la comorbilidad y la sarcopenia. Para la simvastatina podría haber susceptibilidad genética: parece ser especialmente elevado en personas que presentan una variante de un transportador en la célula hepática (llamado OATP1B1) que determina que son metabolizadores lentos.

**Tabla 1. Algunos efectos adversos de las estatinas:<sup>a</sup> número de pacientes que hay que tratar durante 5 años para que se produzca un caso.<sup>1</sup>**

Grupo de riesgo	NNH <sup>a</sup> miopatía <sup>b</sup>	NNH <sup>a</sup> hepatotoxicidad <sup>c</sup>
Hombres	90-105	140-155
Mujeres	260-315	135-155

<sup>a</sup> Number needed to harm.

<sup>b</sup> Diagnóstico de miopatía o de rabdomiólisis o incremento de CPK de 4 o más veces el límite superior de la normalidad. No hay diferencias entre estatinas. En este estudio no se encontró relación con la dosis, ni tampoco en un metanálisis de 135 ensayos clínicos.<sup>2</sup>

<sup>c</sup> ALT>120 UI/L (es decir, más de tres veces el límite superior del valor normal).

La incidencia de miopatía es considerablemente más baja en los ensayos clínicos (entre 0,5 por 1.000 y 5%) que en estudios observacionales sobre la práctica habitual (entre 5% y 10%).<sup>13-15</sup> Por ejemplo, en la encuesta nacional de salud de los EEUU, la prevalencia de dolor muscular en las personas tratadas con estatinas fue un 50% más alta que entre las no tratadas.<sup>16</sup>

El motivo de estas diferencias es que los pacientes de los ensayos clínicos son en general más sanos que los de la práctica habitual. Con el fin de minimizar la toxicidad, se excluye a los pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática, antecedente de dolores musculares y diabetes mal regulada, así como los que toman fármacos que pudieran tener interacciones. Por otro lado, generalmente los artículos sobre ensayos clínicos no explican cómo se definieron e identificaron los efectos adversos, y a menudo ni tan sólo informan de ello.

Estos ensayos fueron diseñados para demostrar la eficacia preventiva cardiovascular de las estatinas, y no efectos indeseados como el dolor muscular. Para evaluar el riesgo de miopatía se contaban los casos de rabdomiólisis, pero no los menos graves de mialgia, fatiga u otros. Además, aunque los participantes ya habían sido seleccionados en la “fase de entrada”, durante los ensayos se excluyó a algunos más; por ejemplo, en el ensayo TNT, en el que se comparaban dos dosis de atorvastatina, se excluyó a un 35% de los pacientes elegibles en la fase inicial, y después todavía se retiró un 5 a 7% adicional en cada grupo, debido a efectos adversos.<sup>17</sup> De esta manera se pueden sesgar los resultados, de manera que el riesgo de efectos adversos parezca más bajo del real y el efecto beneficioso resulte exagerado, porque se exclu-

ye a los pacientes con más predisposición a sufrir los efectos adversos.

## Toxicidad hepática

Un 0,5 a 2% de los pacientes tratados con estatinas presenta aumento de las enzimas hepáticas. En un metanálisis de 135 ensayos clínicos se vio que el riesgo está **relacionado con la dosis**.<sup>2</sup> La progresión a insuficiencia hepática es muy rara. No hay diferencias significativas entre las diferentes estatinas. Se recomienda suspender el tratamiento cuando los niveles de transaminasas son de más de tres veces el límite superior de su valor normal (ALT>120 UI/L). Si los niveles son más bajos, es posible que se normalicen sólo reduciendo la dosis de la estatina. Si se reinicia la toma del fármaco, no siempre reaparece la elevación.

## Diabetes

Varios metanálisis de ensayos clínicos han indicado que las estatinas incrementan la prevalencia de **diabetes** en un 9 a 13%.<sup>18,19,2</sup> El riesgo es particularmente elevado en los pacientes de edad avanzada y los tratados con dosis más altas y con estatinas de alta potencia.<sup>20</sup> No se conoce el mecanismo.<sup>21</sup>

Aunque la diabetes incrementa considerablemente el riesgo cardiovascular, se considera que en pacientes con antecedente de cardiopatía isquémica y quizá de ictus isquémico (prevención secundaria) el efecto beneficioso de la estatina compensa el riesgo de diabetes. Por tanto, en los pacientes tratados con estatinas parece prudente vigilar la glucemia o la hemoglobina glicosilada si tienen factores de riesgo de diabetes (glucemia basal alterada, hipertensión, triglicéridos altos y obesidad). En estos pacientes también parece prudente empezar con una estatina de baja potencia a dosis bajas.<sup>22</sup>

## Interacciones de las estatinas

Simvastatina y atorvastatina son las dos estatinas más utilizadas. Son metabolizadas por el

### Cuadro 1. Efectos adversos musculares de las estatinas.<sup>13</sup>

No todos los ensayos clínicos y otros estudios han utilizado las mismas definiciones de miopatía, y en consecuencia las estimaciones no son fácilmente comparables. Actualmente se proponen las siguientes definiciones:

**Mialgia:** debilidad, dolor, dolor a la presión, rigidez, calambres o puntos dolorosos, en reposo o en ejercicio, sin elevación de CPK.

**Miositis:** síntomas musculares más elevación de CPK (en algunos trabajos se define como elevación de CPK con o sin síntomas musculares).

**Rabdomiólisis:** síntomas musculares con nivel de CPK como mínimo 10 veces por encima del límite de normalidad. No es obligatoria la presencia de signos de disfunción renal, porque ésta depende más del estado de hidratación y de la función renal previa, que del grado de lesión muscular.

CYP3A4. Si se inhibe la metabolización de la estatina puede aumentar el riesgo de rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda, sobre todo cuando se da a dosis altas.

**Bloqueadores de los canales de calcio.- Amlodipina, diltiacem y verapamilo** son también sustratos del CYP3A4. Inhiben la metabolización de la simvastatina e incrementan considerablemente sus concentraciones plasmáticas. La amlodipina a dosis de 10 mg al día las aumenta en un 60%; a dosis de 20 mg al día las aumenta en cinco veces. El diltiacem (120 mg cada 12 h) y el verapamilo (240 mg al día) las aumentan en 4-5 veces. Añadir amlodipina o diltiacem a una estatina incrementa la incidencia de miopatía y de rabdomiólisis. En el ensayo clínico HPS se registró una incidencia de miopatía o aumento de la CPK tres veces más alta en los pacientes que tomaban simvastatina más amlodipina, que en los que tomaban simvastatina sola.<sup>23</sup> En caso de tratamiento simultáneo con una estatina más amlodipina o diltiacem, no es necesario modificar la dosis de los dos últimos, pero la dosis máxima recomendada de simvastatina es de 20 mg al día.<sup>24</sup>

**Amiodarona.-** Es un inhibidor potente del CYP3A4 y puede aumentar el riesgo de miopatía y rabdomiólisis cuando se administra de manera concomitante con atorvastatina, lovastatina o simvastatina.

Los **anticoagulantes cumarínicos** (acenocumarol, warfarina) también son metabolizados por el CYP3A4, y por tanto podrían competir con las estatinas por su metabolización. Todo ello puede incrementar el valor del INR y por tanto el riesgo de hemorragia en un 30 a 100%.<sup>25</sup>

**Macrólidos.- Claritromicina y eritromicina** son inhibidores del CYP3A4. En un estudio en personas mayores de 65 años en tratamiento crónico con una estatina, se observó que la prescripción simultánea de alguno de estos dos macrólidos (pero no la de **azitromicina**) duplica el riesgo de ingreso hospitalario por rabdomiólisis o por insuficiencia renal aguda, y aumenta la mortalidad por todas las causas en más de 50%.<sup>26</sup> La **telitromicina** se comporta como eritromicina y claritromicina.

**Antimicóticos imidazólicos.- Itraconazol, voriconazol y posaconazol** son inhibidores potentes del CYP3A4.<sup>27,28</sup> Es conveniente evitar su uso simultáneo con estatinas.

**Zumo de pomelo.-** Las furanocumarinas presentes en el zumo de pomelo inhiben de manera irreversible el CYP3A4 en la pared intestinal y el hígado, de manera que incrementan la biodisponibilidad y las concentraciones plasmáticas

(las de simvastatina en más de siete veces).<sup>29</sup> Este efecto puede ser producido por el zumo fresco, por concentrado de zumo o por la misma fruta. También lo pueden producir otros cítricos como la lima y las naranjas amargas.<sup>30,31</sup> Dado que la inhibición es irreversible, el efecto puede durar unos días.

**Ciclosporina, danazol y gemfibrocilo** también pueden inhibir la metabolización de las estatinas, y aumentar la incidencia de efectos indeseados musculares.

Tratando a 345 hombres con RCV a 5 años de 7,5% se evita un caso de IAM, pero se producen 3 casos de miopatía grave y 2 de hepatitis

Los **antiviricos inhibidores de la proteasa** (la del VIH o la del virus de la hepatitis C) también inhiben la metabolización de simvastatina y atorvastatina, e incrementan las concentraciones plasmáticas y el riesgo de rabdomiólisis e insuficiencia renal. Hay que tener en cuenta que la administración conjunta de una estatina y un antirretroviral no es infrecuente, porque la lipodistrofia y el incremento del riesgo cardiovascular causado por los antirretrovirales pueden ser reducidos por una estatina. [Cliquen aquí](#) para ver las recomendaciones de la FDA para evitar esta interacción.<sup>32</sup>

Con el fin de evitar interacciones farmacológicas que pueden dar lugar a efectos adversos graves (rabdomiólisis, insuficiencia renal) la FDA recomienda:

- evitar la simvastatina en pacientes que reciben itraconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, el antidepresivo nefazodona, gemfibrocilo, ciclosporina o danazol;

- no sobrepasar 10 mg al día de simvastatina si toman verapamilo o diltiacem;
- no sobrepasar 20 mg al día si también toman amiodarona, amlodipina o ranolacina, y
- evitar el consumo de zumo de pomelo en cantidades importantes.<sup>33</sup>

Algunos fármacos son inductores del CYP3A4, y pueden dar lugar a una disminución de las concentraciones plasmáticas de la estatina: **carbapenem, fenitoína, fenobarbital, rifampicina, efavirenz e hipérico (hierba de San Juan, *Hypericum perforatum*)**.

## Conclusiones

La magnitud del efecto beneficioso de las estatinas depende del RCV de cada paciente. En cambio, la incidencia de miopatía, hepatotoxicidad y otros efectos indeseados es independiente del RCV. Por tanto, la relación beneficio-riesgo de las estatinas depende del RCV de cada paciente y es más favorable en pacientes con RCV elevado.

Las estatinas incrementan el riesgo de **diabetes** en un 9 a 13% en términos relativos. El riesgo tiene relación con la dosis y con la potencia de cada estatina. En pacientes con RCV elevado, sobre todo en los que tienen un riesgo elevado de cardiopatía isquémica, se dice que este riesgo es compensado por el efecto beneficioso del fármaco.

Simvastatina y atorvastatina son las dos estatinas más utilizadas. Su metabolización por el CYP3A4 puede ser inhibida por otros fármacos de uso común en pacientes cardíacos, como amlodipina, diltiazem o verapamilo, claritromicina y eritromicina, antifúngicos imidazólicos o antirretrovirales inhibidores de la proteasa, de manera que aumenta la toxicidad muscular (y en consecuencia la renal) de la estatina.

Aproximadamente un 18% de los pacientes presentará algún efecto adverso, que puede ser desde leve y reversible a grave e irreversible. **Prescribir una estatina a una persona de bajo riesgo, por ejemplo, con hipercolestolemia aislada, incrementa innecesariamente la probabilidad de efectos adversos sin aportar ningún efecto preventivo.**

## Bibliografía

- Hippisley-Cox J, Coupland C. *BMJ* 2010;340:c2197.
- Naci H, Brugts J, Ades T. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;06:390-99.
- Klein BEK, Klein R, Lee KE, Grady LM. *JAMA* 2006;295:2752-58.
- Chodick G, Heymann AD, Flash S, Kokia E, Shalev V. *Ann Epidemiol* 2010;20:136-42.
- Leuschen J, Mortensen EM, Frei CR, Mansi EA, Panday V, Mansi I. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:1427-34.
- Kostis JB, Dobrzynski JM. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014;19:191-200.
- Lai CL, Shau WY, Chang CH, Chen MF, Lai MS. *Drug Saf* 2013;36:1017-24.
- Fong DS, Poon KY. *Am J Ophthalmol* 2012;153:222-28.
- Sugiyama T, Tsugawa Y, Tseng Ch, Kobayashi Y, Shapiro MF. *JAMA Intern Med* 2014;1-8.
- Lee DSH, Markwardt S, Goeres L, et al. *JAMA Intern Med* 2014; 9 junio.
- Golomb BA. *JAMA Intern Med* 2014; 9 junio.
- Rojas-Fernandez CH, Cameron JC. *Ann Pharmacother* 2012; 46:549-57.
- Fernandez G, Spatz ES, Jablecki C, Phillips PS. *Cleve Clin J Med* 2011;78:393-403.
- Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, Barron AJ, Francis DP. *Eur J Prevent Cardiol* 2014;21:464-74.
- Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:403-14.
- Buettner C, Davis RB, Leveille SG, Mittleman MA, Mukamal KJ. *J Gen Intern Med* 2008; 23:1182-86.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al, for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
- Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. *Diabetes Care* 2009;32:1924-29.
- Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. *Lancet* 2010; 375:735-42.
- Dormuth CR, Filion KB, Paterson JM, James MT, et al, for the Canadian Network for Observational Drug Effect Studies (CNODES). *BMJ* 2014;348:g3244.
- Goldfine AB. *N Engl J Med* 2012;366:1752-55.
- Huupponen R, Viikari J. *BMJ* 2013;346:f3156.
- Heart Protection Study Collaborative Group. *Lancet* 2002;360:7-22.
- Anónimo. *Drug Safety Update* 2012;6:H1.
- Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, Wan F, Yang YX, Hennessey S. *JAMA* 2010;123:151-57.
- Patel AM, Shariff S, Bailey DG, et al. *Ann Intern Med* 2013;158:869-76.
- Anónimo. *Drug interactions. Aust Prescr* 2012;35:88-89.
- Lees RS, Lees AM. *N Engl J Med* 1995;333:664-65.
- Lilja JJ, Neuvonen M, Neuvonen PJ. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:56-60.
- Pirmohamed M. *BMJ* 2013;346:f1.
- Bailey DG, Dresser G, Arnold MO. *CMAJ* 2013;185:309-16.
- Statins and HIV or hepatitis C drugs: drug safety communication – Interaction increases risk of muscle injury. *US Food and Drug Administration*, 2 de marzo 2012:1.
- New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. *US Food and Drug Administration*, 8 de junio de 2011.

**Director** Joan-Ramon Laporte. **Redactora jefe** Montserrat Bosch.

**Comité de redacción** C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

**Comité editorial** A Agustí, C Asensio, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, D Rodríguez, X Vidal.

Fundació Institut Català  
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. [www.icf.uab.es](http://www.icf.uab.es). La *Fundació Institut Català de Farmacologia* es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso saludable de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en *Butlletí Groc* no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita.

ISSN 0214-1930 - Depósito legal: B-20.962-88

Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacologia (adjuntando documento acreditativo).



Centro Colaborador de la OMS  
para la Investigación y la Formación  
en Farmacoepidemiología



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquem-ho a la Fundació Institut Català de Farmacologia.