



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**PERFIL DE SEGURIDAD DE LAS DIFERENTES
ESTATINAS COMERCIALIZADAS**

Autores: Cubedo Crespo, Laura; Téllez Torres, Ana

DNI: 02.306.665-H; 51.103.583-K

Tutor: Lucía Moya Platero

Convocatoria: Junio 2015

ÍNDICE

1	RESUMEN.....	3
2	ABSTRACT	3
3	INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	4
3.1	DEFINICIÓN.....	4
3.2	CLASIFICACIÓN	4
3.3	MECANISMO DE ACCIÓN.....	4
3.4	EFFECTOS HIPOLIPEMIANTES	5
3.5	ACCIONES PLEIOTRÓPICAS	5
3.6	FARMACOCINÉTICA	7
3.7	INDICACIONES TERAPÉUTICAS	8
3.8	¿SON LAS ESTATINAS FÁRMACOS SEGUROS?	8
4	OBJETIVOS	10
5	MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
6	RESULTADOS.....	10
6.1	INTERACCIONES DE LAS ESTATINAS A NIVEL DE ABSORCIÓN	10
6.2	INTERACCIONES DE ESTATINAS A NIVEL DE DISTRIBUCIÓN.....	12
6.3	INTERACCIONES DE ESTATINAS A NIVEL DE METABOLISMO	12
7	DISCUSIÓN	16
8	CONCLUSIONES	17
9	BIBLIOGRAFÍA	18

1 RESUMEN

Las estatinas son los fármacos de elección en el tratamiento de hipercolesterolemia aislada o hiperlipidemias combinadas. Son fármacos de elevada eficacia y con un buen perfil de seguridad aunque no quedan exentos de efectos secundarios, miotoxicidad y hepatotoxicidad, a consecuencia de sus posibles interacciones en el uso concomitante con otros fármacos especialmente en el paciente polimedicado. Se ha realizado una extensa revisión bibliográfica con el objetivo de obtener una comparación en el perfil de seguridad de las estatinas. Dicha revisión nos permitió ver como las posibles interacciones no son iguales en todas las estatinas, si no que van acorde a su farmacocinética individual. A nivel de la absorción pitavastatina y rosuvastatina presentaron una mejoría respecto a sus compañeras de grupo al poder administrarse indistintamente con o sin comida permitiendo una mejor adherencia al tratamiento por parte del paciente. La distribución no presentó problema significativo en estos fármacos, siendo su metabolismo el punto crítico de estudio en el perfil de seguridad. Simvastatina, atorvastatina, y lovastatina fueron las que más interacciones potenciales presentaron al metabolizarse por la isoenzima CYP3A4 del citocromo-p450 al igual que un elevado número de fármacos. Les siguió la fluvastatina con un menor porcentaje de interacciones al metabolizarse por un isoenzima menos habitual, el CYP2C9. Pravastatina, pitavastatina y rosuvastatina por último fueron las que mejor perfil de seguridad presentaron al no metabolizarse por citocromo p450. Es necesario un estudio previo, individualizado y riguroso del paciente con el fin de realizar una prescripción adecuada para evitar posibles efectos adversos.

Palabras clave: estatinas, metabolismo de estatinas, interacciones de estatinas, perfil de seguridad.

2 ABSTRACT

Statins are the drugs of choice in the treatment of isolated hypercholesterolemia or combined hyperlipidemia. Statins are drugs with a high efficacy and a good safety profile but not without side effects, myotoxicity and hepatotoxicity, as a result of their possible interactions with concomitant use with other drugs especially in a polymedicated patient. It has been done an extensive literature review in order to obtain a comparison in the safety profile of statins. This review allowed us to see how possible interactions are not equal in all statins, they are produced according to their individual pharmacokinetic Pitavastatin and rosuvastatin presented a better absorption as they can be administrated either with or without food, allowing a better adherence to treatment by the patient. Distribution was not a significant problem in these drugs, and metabolism's study was the critical point in the safety profile. Simvastatin, atorvastatin, and lovastatin had the most potential interactions

as they are metabolized by the CYP3A4 isoenzyme of cytochrome-p450 as a large number of drugs. They were followed by fluvastatin, with a lower percentage of interactions as it's metabolized by a less common isoenzyme CYP2C9. Pravastatin, pitavastatin and rosuvastatin had the better safety profile as they aren't been metabolized by cytochrome p450. It's necessary a prior, individual and thorough study of the patient in order to conduct a proper prescription to avoid possible adverse effects.

Key words: statins, metabolism, statins' interactions, safety profile of statins.

3 INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

3.1 DEFINICIÓN

Las estatinas son fármacos hipolipemiantes inhibidores de la hidroximetilglutaril-CoA-reductasa, por lo que se emplean en el tratamiento de hipercolesterolemia aislada e hiperlipidemias combinadas (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia). Son análogos del ácido mevalónico que inhiben de forma competitiva y reversible la ya citada enzima, limitante de la síntesis endógena del colesterol⁽¹⁾.

3.2 CLASIFICACIÓN

El primer fármaco conocido perteneciente a este grupo es la lovastatina⁽²⁾, aislada del hongo *Aspergillus terreus*. A partir de esta molécula, se sintetizaron la pravastatina y la simvastatina. Tiempo después, se consiguieron compuestos sintéticos, como atorvastatina y fluvastatina. Por tanto, las estatinas se pueden clasificar en dos grandes grupos, atendiendo a su origen⁽³⁾:

- Tipo I: metabolitos fúngicos. Son productos naturales u obtenidos a partir de procesos fermentativos. Lovastatina, simvastatina, pravastatina.
- Tipo II: estatinas de síntesis. Fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina, rosuvastatina.

3.3 MECANISMO DE ACCIÓN

Las estatinas inhiben la síntesis celular de colesterol (al inhibir la HMG-CoA-reductasa) y reducen los niveles circulantes de LDL-colesterol⁽⁴⁾. El principal problema es que las células responden a esta inhibición aumentando la expresión de los genes que codifican para dicha enzima, principalmente en el hígado, por lo que la síntesis de colesterol endógeno disminuye levemente. Además, la reducción de los niveles de colesterol libre, activan los factores de transcripción SREBP, que estimulan la

síntesis de receptores para las proteínas LDL, aumentando la captación, fundamentalmente en los hepatocitos, de LDL y VLDL. Las estatinas también reducen la degradación de dichos receptores, por lo que aumenta la captación por parte de las células de ambas lipoproteínas (LDL y VLDL), disminuyendo sus niveles plasmáticos. Estos mecanismos compensadores proporcionan a las células el colesterol suficiente para sintetizar membranas celulares, hormonas esteroideas y ácidos biliares. Es por esta razón, por la que las estatinas a penas producen efectos adversos esperables a nivel suprarrenal y gonadal.

3.4 EFFECTOS HIPOLIPEMIANTE

Las estatinas producen una reducción dosis-dependiente de los niveles plasmáticos de colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos y un aumento ligero del HDL-colesterol. Dicha disminución de LDL-colesterol es máxima al cado de 2 semanas de tratamiento, potenciándose este efecto hipolipemiante al combinar las estatinas con ezetimiba o resinas de intercambio iónico. También modifican la expresión de diferentes apolipoproteínas conllevando a que las LDL sean menos susceptibles a la oxidación, por lo que disminuyen los niveles de LDL oxidadas en la placa de ateroma.

La atorvastatina es la más eficaz para reducir los niveles de LDL-colesterol. La simvastatina y la lovastatina son más eficaces que pravastatina y fluvastatina. La rosuvastatina y la atorvastatina producen mayor reducción de los niveles plasmáticos de triglicéridos y mayor aumento de los niveles de HDL-colesterol que las demás estatinas.

3.5 ACCIONES PLEIOTRÓPICAS

Las estatinas, además de mejorar el perfil lipídico, producen otros efectos independientes de los cambios en los niveles plasmáticos de LDL-colesterol. Estas acciones (denominadas pleiotrópicas⁽⁵⁾) pueden estar relacionadas con la producción de isoprenoides.

- Reversión de la disfunción endotelial. La hipercolesterolemia produce disfunción endotelial y disminuye la relajación arteriolar inducida por óxido nítrico liberado por las células endoteliales. Esto es debido a que las LDL oxidadas inhiben la expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y la liberación de óxido nítrico por las células endoteliales y estimulan la actividad de la NADPH-oxidasa, incrementándose la producción de radical superóxido, que inactiva el óxido nítrico. Consecuentemente, en la hipercolesterolemia, disminuyen las acciones del óxido nítrico (vasodilatación, antiagregación plaquetaria y antimitógeno). Las estatinas restauran la función

endotelial y aumentan la perfusión de los segmentos isquémicos coronarios debido a dos acciones:

1. Aumentan la expresión de la eNOS y la liberación de óxido nítrico por las células endoteliales. Esto es debido a que las estatinas inhiben la síntesis de geranilpírofosfato y la prenilación y translocación de la Rho-GTPasa a la membrana, donde regulan negativamente la actividad de la eNOS.
 2. Disminuyen la formación de LDL oxidadas, la actividad de la NADPH-oxidasa y la formación de radical superóxido, por lo que aumenta la disponibilidad de óxido nítrico.
- Efectos antioxidantes. Las estatinas y algunos de sus metabolitos (de atorvastatina y fluvastatina) tienen una potente acción antioxidante, previniendo la oxidación de las LDL: disminuyen el contenido de colesterol de las lipoproteínas, disminuyendo el sustrato disponible para la oxidación. Además, se unen a la fracción fosfolipídica de las LDL y previenen la difusión de los radicales libres generados en el interior de las lipoproteínas en condiciones de estrés oxidativo.
 - Efectos sobre los componentes de la placa de ateroma. Las estatinas disminuyen la expresión de moléculas de adhesión, la oxidación de las LDL, la acumulación de LDL oxidadas y de monocitos en la pared vascular, la activación de los macrófagos de la placa y la liberación de metaloproteinasas que degradan la cubierta fibrosa de la placa de ateroma (todos ellos factores que propician la ruptura de la placa de ateroma, conllevando a oclusión vascular), a la vez que aumentan el contenido de colágeno. Todos estos efectos, por tanto, estabilizan la placa de ateroma, previniendo su rotura.
 - Efectos sobre el proceso inflamatorio. Las estatinas inhiben el proceso inflamatorio en la placa de ateroma; reducen la infiltración por macrófagos, la expresión de citocinas proinflamatorias y la liberación de metaloproteinasas. También reducen los niveles plasmáticos de diversos marcadores inflamatorios de riesgo cardiovascular (proteína C reactiva, TNF- α o IL-6); se ha observado que los efectos beneficiosos de las estatinas son mayores en pacientes que presentan una elevación de estos marcadores. Además, las estatinas inhiben la inducción del complejo principal de histocompatibilidad tipo II, por lo que se comportan como inhibidores de la activación de linfocitos T. Este hecho explica por qué las estatinas mejoran el estado inmunológico tras un trasplante.
 - Efectos sobre la proliferación, migración y apoptosis de las células musculares lisas vasculares. Las estatinas inhiben la migración y la proliferación y aumentan la apoptosis de las células de la musculatura lisa vascular. En modelos animales, retrasan la hipertrofia y la hiperplasia vascular y la proliferación de la neoíntima.

- Acciones antitrombóticas. Al inhibir la agregación plaquetaria y la producción plaquetaria producida por ADP, colágeno y fibrinógeno y potenciar las acciones antiagregantes del óxido nítrico, las estatinas tienen propiedades antitrombóticas. También disminuyen la producción plaquetaria de tomboxano A₂, los niveles de fibrinógeno y la expresión de factor tisular y aumentan la fibrinólisis.
- Acciones protectoras cardiovasculares. Como las estatinas inhiben la actividad del sistema renina-angiotensina tisular y la hipertrofia-hiperplasia de las células musculares lisas vasculares, disminuyen la presión arterial (factor de riesgo cardiovascular). Reducen los niveles tisulares de enzima convertidora de angiotensina (ECA) y de angiotensina II y la densidad de receptores AT₁. También inhiben la activación de la vía de las cinasas activadas por mitógenos y del NF-κβ producida por la angiotensina II. Se ha demostrado que las estatinas disminuyen las hospitalizaciones y la mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardiaca y que ejercen acciones antiarrítmicas en pacientes con fibrilación auricular, extrasístoles y/o taquicardias ventriculares.

3.6 FARMACOCINÉTICA

Estos fármacos se administran por vía oral, pero sufren un intenso efecto de primer paso, por lo que su biodisponibilidad se ve reducida de manera importante. Por esta vía, las estatinas alcanzan concentraciones plasmáticas máximas al cabo de las 1-3 horas. Lovastatina y simvastatina son profármacos. Las estatinas se administran en una única dosis diaria, generalmente por la noche, ya que es entre las 12 de la noche y las 4 de la madrugada cuando la HMG-CoA-reductasa alcanza su máxima actividad.

Los alimentos aumentan la absorción de lovastatina y disminuyen la absorción de atorvastatina, fluvastatina y pravastatina, sin afectar a la absorción de simvastatina. Los antiácidos que contienen aluminio y magnesio en su estructura disminuyen en gran medida la absorción de atorvastatina.

Estos fármacos tienen un alto grado de unión a proteínas plasmáticas, atraviesan barrera placentaria y hematoencefálica y se acumulan en el hígado.

Atorvastatina, lovastatina y simvastatina se biotransforman en el hígado a través de la isoforma CYP3A4 del citocromo P-450. Fluvastatina se metaboliza vía CYP2C9. La pravastatina sufre procesos de oxidación y sulfoconjugación en el hígado, sin emplear la vía del CYP450.

La semivida plasmática de las estatinas es de 1-3 horas, excepto para la atorvastatina, cuya semivida plasmática es de 14 horas para su forma inalterada y de 20-30 horas para sus metabolitos activos, hecho que podría explicar la mayor eficacia hipolipemiante de esta estatina frente a las demás.

Los metabolitos de las estatinas se eliminan vía biliar y, en menor medida, renal, por lo que los niveles plasmáticos de las estatinas aumentan en los pacientes con hepatopatías. En pacientes con insuficiencia renal, disminuye la eliminación de lovastatina y simvastatina.

3.7 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Las estatinas son los fármacos de elección en los pacientes con niveles elevados de LDL-colesterol, sobre todo en aquellos pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota⁽⁶⁾. También son eficaces en pacientes con alto riesgo de infarto de miocardio, en pacientes diabéticos o pacientes con síndrome nefrótico.

Las estatinas reducen significativamente los episodios coronarios mayores, las revascularizaciones coronarias, el ictus y la mortalidad total, pero no la mortalidad no cardiovascular.

Además, las estatinas retrasan la progresión e incluso producen la regresión de las lesiones ateroscleróticas coronarias y reducen las revascularizaciones coronarias.

3.8 ¿SON LAS ESTATINAS FÁRMACOS SEGUROS?

Hablar de perfil de seguridad de un fármaco es hablar de RAMs, reacciones adversas a medicamentos, el cual suele disminuir proporcionalmente al aumentar el número de interacciones farmacológicas potenciales.

En general, las estatinas son fármacos seguros y bien tolerados, aunque no están exentos de problemas, pudiendo producir, principalmente, miotoxicidad y hepatotoxicidad.

- **Miotoxicidad.** Las características de la toxicidad muscular de las estatinas lo constituyen unas manifestaciones clínicas inespecíficas, los dolores musculares constituyen uno de los motivos de consulta más frecuente en atención primaria y una potencial letalidad si el diagnóstico se retrasa. Las estatinas pueden ocasionar dolores y debilidad muscular sin elevación de la creatinquinasa, lo que se denomina habitualmente como mialgias, o puede producirse una elevación asintomática de la creatinquinasa. La miositis se define como la coexistencia de la sintomatología muscular con una elevación de la creatinquinasa, siendo grave cuando supera 10 veces el límite superior de la normalidad. Esto puede derivar en una rabdomiolisis, enfermedad aguda, fulminante y

potencialmente letal, caracterizada por la presencia de los síntomas musculares, acompañada de mioglobinemia y mioglobinuria (orina anaranjada), elevación muy acusada de la creatinquinasa (generalmente más de 100 veces el límite superior de la normalidad) pudiendo llegar a producir, en muchos casos, insuficiencia renal aguda⁽⁷⁾.

- **Hepatotoxicidad.** El tratamiento con estatinas puede derivar en una elevación reversible de las transaminasas en un bajo porcentaje de pacientes, entre el 0.5% y el 2%⁽⁷⁾ estando directamente relacionado con la dosis. La progresión a insuficiencia hepática ocurre en muy raras ocasiones. Cuando las transaminasas se elevan 3 veces más del valor normal, se deberá suspender el tratamiento, retornando a la normalidad en 2-3 meses⁽⁸⁾.

El riesgo de estos efectos adversos es mayor cuanto mayor sea la concentración plasmática del inhibidor enzimático, ya sea por dosis elevadas de estatinas o por la presencia de interacciones.

Una interacción farmacológica se produce cuando los efectos de un fármaco sobre el organismo se ven modificados por la administración previa o concomitante de una sustancia farmacológicamente activa. Se pueden producir dos efectos, aumento de la toxicidad o una reducción en la eficacia.

Hay dos tipos diferentes de interacciones:

- **Farmacodinámicas.** Se producen a nivel del mecanismo de acción del fármaco bien por una modificación en la respuesta del órgano efector, a nivel del receptor farmacológico de los procesos moleculares subsiguientes, o de sistemas fisiológicos diferentes.⁽⁹⁾
 1. Sinergismo.
 2. Antagonismo.
 3. Adición.
- **Farmacocinéticas.** Son las más importantes. Se producen sobre uno o varios mecanismos cinéticos del fármaco. Se pueden producir a nivel de:
 1. Absorción.
 2. Metabolismo.
 3. Distribución.
 4. Excreción.⁽⁹⁾

Desde que las estatinas se recetan como tratamiento a largo plazo, las posibles interacciones merecen especial atención ya que la gran mayoría de los pacientes serán pacientes polimedicados, es decir, consumirán más fármacos durante su tratamiento con las estatinas.

4 OBJETIVOS

El estudio realizado a través de una exhaustiva revisión bibliográfica tiene como finalidad comparar el perfil de seguridad de las diferentes estatinas comercializadas actualmente en España, analizando sus interacciones y explicándolas desde un punto de vista farmacológico.

5 MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda exhaustiva de información sobre las estatinas en general (concepto, clasificación, características) y sobre sus interacciones con otros fármacos en particular. Para ello se consultaron diversas fuentes de información.

- Fuentes de información primarias: se recurrió a la lectura de artículos recientes publicados en revistas científicas de prestigio.
- Fuentes de información secundarias: para localizar los artículos oportunos, se consultaron bases de datos como *pubmed* y *medline*, recursos en internet.
- Fuentes de información terciaria: para los conceptos más básicos, la consulta se centró en libros de texto en formato papel y, otros, disponibles en *Google books*.

6 RESULTADOS

6.1 INTERACCIONES DE LAS ESTATINAS A NIVEL DE ABSORCIÓN

Las interacciones a nivel de la absorción pueden traducirse en una disminución de la absorción del fármaco por un cambio de pH, una variación en la velocidad de la motilidad intestinal o la formación de complejos y/o quelatos.

Todas las estatinas comercializadas actualmente se absorben por vía oral en un margen variable, por lo que es muy importante la influencia de la ingesta a la hora de la administración para alcanzar un efecto terapéutico adecuado.

La absorción de un fármaco puede reducirse, retardarse o incrementarse por el consumo de alimentos ya que comparten muchos mecanismos fisiológicos y coinciden en numerosos órganos. Esta es la razón por la que el horario de la medicación es tan importante en el caso de estos fármacos. En

general, todas las estatinas reducen su absorción en presencia de alimentos por lo que su administración suele ser por la noche, antes de acostarse, y sin alimentos, aunque hay algunas excepciones como vemos a continuación.

	Lovastatina	Pravastatina	Simvastatina	Atorvastatina	Fluvastatina
Solubilidad	Liposoluble	Hidrosoluble	Liposoluble	Liposoluble	Hidrosoluble
Ingesta ideal	Con comida	Al acostarse	Noche	Noche	Al acostarse

Tabla 1. Solubilidad e ingesta ideal de las estatinas.

Cuando la pravastatina se administra con los alimentos, se reduce su biodisponibilidad, aproximadamente, un 35% en comparación con la obtenida en su administración antes de las comidas. Esta reducción de biodisponibilidad se observa también para fluvastatina, ambas hidrosolubles, por lo que se recomienda espaciar su administración respecto a las comidas al menos 4 horas. En cuanto a la atorvastatina, parece ser que una comida con un contenido medio en grasa puede reducir ligeramente su absorción, mientras que con la simvastatina no parece que este hecho sea relevante. A diferencia de las anteriores, la administración de lovastatina después de una comida aumenta su concentración plasmática en un 50% en comparación con el estado de ayunas. Por lo tanto, se recomienda que la lovastatina se tome con los alimentos.

	Rosuvastatina	Pitavastatina
Solubilidad	Hidrosoluble	Liposoluble
Ingesta ideal	Cualquier hora con/ sin comida	Con/sin comida

Tabla 1 (continuación). Solubilidad e ingesta ideal de las estatinas.

En cuanto a las estatinas más recientes, rosuvastatina y pitavastatina, la rosuvastatina tiene una absorción en la cual las concentraciones plasmáticas se alcanzan aproximadamente a las 5 horas de la administración por vía oral. La biodisponibilidad total es aproximadamente del 20%. La

rosuvastatina, a diferencia de sus compañeras de grupo, se puede tomar a cualquier hora del día, siendo su absorción igual tanto con alimentos como sin alimentos. Así mismo, la pitavastatina se absorbe de forma amplia en un 80%, sin interactuar con los alimentos.

6.2 INTERACCIONES DE ESTATINAS A NIVEL DE DISTRIBUCIÓN

La unión a proteínas plasmáticas es muy elevada: se fijan entre 90-95%, menos la pravastatina, que lo hace en torno a un 50%. No obstante, no se han descrito interacciones de importancia clínica por desplazamiento de las estatinas de su unión a proteínas plasmáticas.

Sin embargo, el que las estatinas pudieran ser desplazadas por otro fármaco, es un hecho que debe tenerse siempre en consideración y estudio para descubrir algún posible caso.

6.3 INTERACCIONES DE ESTATINAS A NIVEL DE METABOLISMO

Esta fase de la farmacocinética de una estatina constituye un pilar de estudio en la determinación del perfil de seguridad e interacciones de las mismas, al ser la fase que mayor problemática presenta, ya que numerosos fármacos usan las mismas vías metabólicas, tales como el CYP-450 o la glicoproteína-P (P-gp).

	Lovastatina	Pravastatina	Simvastatina	Atorvastatina	Fluvastatina
Metabol. Hepático.	CYP-450 3A4	Sulfatación	CYP-450 3A4	CYP-450 3A4	CYP-450 2C9

Tabla 2. Metabolismo hepático de las estatinas.

Las estatinas son metabolizadas en el hígado, la mayoría a través del citocromo P-450, existiendo diferencias entre los enzimas que utilizan (tabla2):

- En primer lugar, hemos de resaltar la excepción de la pravastatina, cuyo metabolismo se realiza a través de sulfatación, excluyendo el citocromo P-450 y, por tanto, numerosas interacciones.
- Atorvastatina, simvastatina y lovastatina son metabolizadas por la isoenzima CYP3A4.
- Fluvastatina se biotransforma por CYP2C9.

Las estatinas de última generación rosuvastatina y pitavastatina se metabolizan mínimamente por el citocromo P-450 así como por la proteína P-gp. Esto evidencia una menor probabilidad en cuanto a interacciones se refiere.

La pitavastatina por su parte presenta un mínimo metabolismo hepático por efecto de primer paso (circulación enterohepática). Prácticamente no se metaboliza, se elimina mayoritariamente por vía biliar y su excreción renal como fármaco activo es mínima (menos del 2%). La principal ruta metabólica de la pitavastatina es la lactonización/glucuronización; una vez dentro del hepatocito, es glucuronizada, al menos, por cinco isoformas de la uridin difosfato-glucuroniltransferasa diferentes (UGT). La pitavastatina, a pesar de ser lipofílica, no interactúa con el CYP450 3A4 por la presencia del grupo ciclopropilo en su estructura, a diferencia de otras estatinas lipofílicas, como la atorvastatina, la simvastatina y la lovastatina, que se metabolizan a través del CYP 3A4.

La Rosuvastatina tampoco se metaboliza por el citocromo CYP3A4; utiliza el CYP 2C9 y CYP 2C19 pero lo hace en muy bajo porcentaje.

La glicoproteína-P es la encargada de la eliminación intestinal y biliar de algunas de las estatinas como la pravastatina o la atorvastatina. Sobre si la pitavastatina utiliza o no está proteína hay cierta controversia, ya que algunos estudios y la propia AEMPS afirman que no lo hace, mientras que otros estudios sugieren que la glicoproteína puede afectar ligeramente su biodisponibilidad.

Un alto porcentaje de fármacos se metabolizan por el CYP450, especialmente por la isoenzima CYP3A4 (alrededor de un 36%). Los principales factores que afectan al metabolismo por esta vía son la inducción enzimática, la inhibición enzimática y los polimorfismos genéticos.

Para poder hablar de las interacciones que sufren las estatinas es necesario la previa explicación de inducción e inhibición enzimática.

1. **Inductor enzimático:** es aquel medicamento que estimula la síntesis y/o la actividad de un isoenzima del CYP450, generalmente el CYP3A4. Esto produce una estimulación del metabolismo tanto del propio fármaco inductor (autoinducción) como del fármaco administrado concomitantemente, en este caso la estatina, por lo que reduciría más rápidamente sus concentraciones plasmáticas. Una reducción de las concentraciones plasmáticas se traduce en un menor efecto del fármaco hipolipomiente. En el caso de tener que administrar los dos fármacos, habría que realizar análisis sobre las concentraciones en sangre y, si fuera necesario, incrementar la dosis de estatina.

Los inductores enzimáticos más frecuentes son rifampicina, rifabina, fenobarbital, carbamacepina, fenitoína, nevirapina, efavirenz, troglitazona, poliglitzona o la hierba de San Juan (Hipérico).

2. **Inhibidor enzimático:** es aquel medicamento que, administrado junto con la estatina, inhibe un isoenzima del citocromo P450. Esto produce una disminución del metabolismo de la estatina, aumentando, así, sus concentraciones plasmáticas, pudiendo alcanzar concentraciones tóxicas con los consecuentes efectos adversos ya descritos anteriormente.

Los inhibidores enzimáticos más potentes y frecuentes son: inhibidores de la proteasa tales como ritonavir (potente antirretroviral usado, precisamente, por su papel inhibidor en la potenciación farmacocinética), algunos macrólidos como la eritromicina, inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol, los antifúngicos azoles como el ketoconazol o el itraconazol, o el zumo de pomelo, entre muchos otros.

Mecanismo de acción	Efecto	Fármacos
Inhibición del citocromo P-450 3A4	Aumento de las concentraciones séricas de la droga	Claritromicina, eritromicina, troleandomicina, ciclosporina, tacrolimus, delavirdina mesilato, ritonavir, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, fluoxetina, jugos de cítricos, mibefradil, nefazodona, verapamilo
Inducción del citocromo P-450 3A4	Disminución de las concentraciones séricas de la droga	Barbitúricos, carbamacepina, griseofulvina, nafcilina, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampina, troglitazona
Inhibición del citocromo P-450 2C9	Puede aumentar las concentraciones séricas de fluvastatina	Amiodarona, cimetidina, trimetoprima-sulfametoxazol, fluoxetina, fluvoxamina, isoniazida, itraconazol, ketoconazol, metronidazol, sulfonpirazona, ticlopidina, zafirlukast
Inducción del citocromo P-450 2C9	Puede disminuir las concentraciones séricas de fluvastatina	Barbitúricos, carbamacepina, fenitoína, primidona, rifampicina

Tabla 3. Principales inductores e inhibidores metabólicos.

- Los antifúngicos azoles, principalmente el itraconazol y el ketoconazol, son inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp, aumentan la AUC (parámetro farmacocinético que determina la biodisponibilidad del fármaco y por tanto las concentraciones plasmáticas de éste) considerablemente de la simvastatina, atorvastatina y lovastatina, por lo que su uso está totalmente contraindicado. Otros azoles como el voriconazol, solo necesitarían un reajuste de dosis de la estatina, sin llegar a estar contraindicados.
- Macrólidos como la claritromicina y la eritromicina, inhibidores del CYP3A4 y la de P-gp, aumentan en gran cantidad la AUC, por lo que está totalmente contraindicado su uso junto con simvastatina y lovastatina y pitavastatina. En este caso, con la atorvastatina se podría administrar siempre y cuando se realizasen controles periódicos.
- En el caso de los antagonistas del calcio como el verapamilo y el diltiazem, ambos inhibidores del CYP3A4 y de la P-GP, el verapamilo, requiere una precaución en su uso conjunto con atorvastatina, siendo la dosis máxima admisible de 40 mg de simvastatina con diltiazem y 40mg con verapamilo.
- El ritonavir, englobado en el grupo de fármacos inhibidores de la proteasa y usado como antirretroviral, es un potente inhibidor del CYP3A4 y de la P-gp. Produce un elevado aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y lovastatina, estando totalmente contraindicadas. La atorvastatina podría administrarse junto con el ritonavir en caso necesario, siempre y cuando se vigilen constantemente los valores plasmáticos de ésta. Pravastatina, fluvastatina, pitavastatina y rosuvastatina no presentan interacción remarkable.
- La ciclosporina, por el contrario, es inhibidora del CYP3A4, de la P-gP y de OATP1B1. Los OATP1B1 son aniones orgánicos transportadores de polipéptidos que usan las estatinas hidrosolubles para acceder al interior del hepatocito. Si estas estatinas no pueden acceder al hepatocito, se quedan en el plasma, aumentando su concentración y produciendo toxicidad. Por tanto, la ciclosporina presenta contraindicación absoluta en su uso con pitavastatina y rosuvastatina. En el resto es necesario no exceder de las dosis máximas, siendo 10 mg de simvastatina, 20 mg de lovastatina, 10 mg de atorvastatina, y 20 mg de pravastatina.
- El gemfibrozilo es un fibrato. El uso de fibratos solos se asocia ocasionalmente a miopatía. La coadministración de fibratos con estatinas se ha asociado a un aumento de miopatía y rabdomiolisis. El gemfibrozilo es inhibidor del OATP1B1 y sólo está contraindicado en su uso junto con rosuvastatina, por aumentar en gran rango su valor de AUC. El resto de estatinas sólo necesitan no superar la dosis máxima establecida en su uso junto con este fibrato, siendo 10 mg en simvastatina y 20 mg en lovastatina.

- Uno de los mayores inductores que hay, la rifampicina, inductor del CYP3A4, del CYP2C9 e inhibidor de OATP1b1, disminuye la AUC de todas las estatinas, siendo necesario un reajuste de dosis para administrarlas conjuntamente.
- EL zumo de pomelo está contraindicado en su uso con simvastatina, atorvastatina y lovastatina.

7 DISCUSIÓN

Las estatinas constituyen el tratamiento de elección en la hipercolesterolemia hoy en día debido a sus buenas características como su demostrada eficacia, su buen perfil de seguridad y su cómoda posología.

Su cómoda posología permite una única administración diaria, aunque ésta ha de realizarse siempre por la noche en el caso de simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina y pravastatina.. La comercialización de la rosuvastatina y la pitavastatina ha supuesto una ventaja en este aspecto, ya que puede administrarse a cualquier hora del día independientemente de si se hace con comida o no, permitiendo una mejor adherencia al tratamiento por parte de los pacientes.

Más allá de este hecho, la comercialización de la rosuvastatina y la pitavastatina ha supuesto un gran avance en esta familia de fármacos en cuando a perfil de seguridad se refiere.

En ausencia de alguna patología hepática o administración concomitante de fármacos, todas las estatinas podrían ser prescritas e intercambiadas entre sí con resultados satisfactorios en la reducción del colesterol. Sin embargo, cuando se trata de un paciente polimedcado, pitavastatina, rosuvastatina y pravastatina son las opciones más seguras. La mayoría de los fármacos, como se ha visto anteriormente, son metabolizados por el CYP450, especialmente mediante la isoenzima CYP3A4. Como la pitavastatina, rosuvastatina y pravastatina se metabolizan mínimamente por esta vía, presentan muchas menos interacciones que la simvastatina o atorvastatina que sí lo hacen. Este hecho abre una controversia:

¿Son las estatinas más prescritas las más seguras?

Si uno trabaja en una Oficina de Farmacia se puede dar cuenta de que, de entre las seis estatinas comercializadas actualmente en España (simvastatina, atorvastatina, lovastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina y pitavastatina), la simvastatina y la atorvastatina son, con diferencia, las más preescritas por los facultativos. Cabe también resaltar cómo simvastatina y atorvastatina también

presentan el precio más económico de todas las de su grupo, siendo quizás más accesibles a más población. Es posible que el entorno de crisis económica en el que nos encontramos suponga una mayor presión acerca del uso más eficiente de los medicamentos y recursos sanitarios.

La prescripción de hipolipomiantes debe estar basada siempre en una farmacoterapia individualizada, siendo necesaria una previa evaluación exhaustiva por parte del facultativo de todos los factores influyentes en la elección del fármaco adecuado, como la farmacocinética y farmacodinamia de la estatina y la situación personal del paciente, (enfermedades y fármacos en uso previos a la prescripción del nuevo medicamento). Además, es necesaria una buena atención farmacéutica con el fin de proporcionar a los pacientes la información necesaria sobre el problema de las interacciones así como las claves para detectar posibles síntomas de toxicidad de las estatinas de modo que, identificándolos precozmente, se puedan evitar problemas secundarios más graves.

8 CONCLUSIONES

En cuanto a nivel de absorción, pitavastatina y rosuvastatina presentan una mayor seguridad, ya que permiten una mejor adherencia al tratamiento del paciente puesto que pueden ser administradas a cualquier hora del día con o sin presencia de alimentos. Respecto a nivel de metabolismo, pitavastatina y rosuvastatina vuelven a ser los más seguros, ya que se metabolizan mínimamente por el citocromo P-450. Pravastatina también es considerado un fármaco seguro en cuanto a metabolismo, al hacerlo a través de sulfatación sin necesidad del citocromo. Simvastatina, atorvastatina y lovastatina son las más peligrosas al metabolizarse por la isoenzima CYP3A4 como un gran porcentaje de fármacos. La fluvastatina se metaboliza por el CYP2C9 por lo que interacciona con menor porcentaje de fármacos como los barbitúricos, la carbamazepina o la fenitoína.

Se concluye, por tanto que, entre todas las estatinas comercializadas hoy en día, las más prescritas y más económicas son las que más problemas pueden presentar.

9 **BIBLIOGRAFÍA**

1. Lorenzo-Velázquez, B. (2008). **Farmacología básica y clínica**. Editorial Médica Panamericana. 18ª edición. Páginas 461-467.
2. Labrada, L.A. (2014) **Adiós al infarto**. Editorial Diáspora. 2ª edición. Páginas 130-132.
3. Chegwin-Angarita, C.; Nieto-Ramírez, I.J.; Atehortúa, L.; Sepúlveda, L.J. (2012). **Las estatinas: actividad biológica y producción biotecnológica**. *Revista Colombiana de Biotecnología*.
4. Mendoza, N. (2008). **Farmacología médica**. Editorial Médica Panamericana. Páginas 495-496.
5. García-Velasco, J.A.; Rizk, B. (2010). **Endometriosis. Tratamiento actual y futuras tendencias**. Editorial Jaypee-Highlights. Páginas 237-241.
6. Carrascosa, C. F., Galán, A. M., & Taix, M. F. (2004). **Estatinas: eficacia, seguridad e indicaciones**. *Información terapéutica del sistema nacional de salud*, 28(4), 89-100.
7. García-Sabina, A., Gulín-Dávila, J., Sempere-Serrano, P., González-Juanatey, C., & Martínez-Pacheco, R. (2012). **Consideraciones específicas en la prescripción e intercambio terapéutico de estatinas**. *Farmacia Hospitalaria*, 36(2), 97-108.
8. Zurita, A. Z., & Solana, M. C. (2009). **Interacciones hipolipemiantes. Generalidades de las dislipemias y aspectos farmacológicos de los hipolipemiantes**. *Aula de la farmacia: revista profesional de formación continuada*, 5(56), 41-50.
9. De Blas Matas, B., Leonor Laredo Velasco, and Emilio Vargas Castrillón. **Interacciones de los fármacos más consumidos**. *Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 28.1 (2004): 1-11.
10. Rodríguez, Á. D., Cumplido, A. S., González, D. F., Arroyo, L. A. R., Herreros, F. J. G. N., de Abajo Olea, S., ... & Atalaya, J. C. V. M. (2012). **Pitavastatina: una nueva alternativa en el tratamiento de la dislipemia**. *Clínica e investigación en arteriosclerosis*, 24(1), 30-39.
11. MARIÑO, Amelia Troncoso; CANTERA, Carlos Martín. Novedades sobre estatinas: rosuvastatina y pitavastatina. *Butlletí d'informació terapéutica*, 2011, vol. 22, no 8.
12. Bellosta S, Corsini A. Aug. **Statin drug interactions and related adverse reactions**. *Expert Opin Drug Saf*. 2012 Nov;11(6):933-46. doi: 10.1517/14740338.2012.712959. Epub 2012 Aug 7.

13. Michael S. Kostapanos, Dr Haralampos J. Milionis, Moses S. Elisaf **Rosuvastatin-Associated Adverse Effects and Drug-Drug Interactions in the Clinical Setting of Dyslipidemia.** *Am J Cardiovasc Drugs.* 2010;10(1):11-28
14. Bastida, C., Also, M. A., Pericas, J. M., Letang, E., Tuset, M., & Miró, J. M. (2014). **Rabdomiólisis y hepatotoxicidad grave por interacción entre ritonavir y simvastatina. ¿Puede emplearse la estatina más coste-efectiva en todos los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana?** *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 32(9), 579-582.
15. Hirota T, Ieiri I. **Drug-drug interactions that interfere with statin metabolism.** *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015 Jun 10:1-13.
16. Ficha técnica simvastatina. AEMPS-CIMA.
17. Ficha técnica atorvastatina. AEMPS-CIMA.
18. Ficha técnica pravastatina. AEMPS-CIMA.
19. Ficha técnica fluvastatina. AEMPS-CIMA.
20. Ficha técnica rosuvastatina. AEMPS-CIMA.
21. Ficha técnica pitavastatina. AEMPS-CIMA.