

Estatinas: incidencia de efectos adversos *Statins: incidence of adverse effects* *Estatinas: incidência de efeitos adversos*

► Mónica Paula Spalvieri¹, María Eugenia Oyola²

¹ Bioquímica. Directora Programa de Actualización en Bioquímica Clínica. PROABIC

² Bioquímica. Secretaria Programa de Actualización en Bioquímica Clínica. PROABIC

Círculo Bioquímico Distrito III de FABA
Yatay 689, Morón, Buenos Aires, Argentina
Tel./Fax: 54-11 47580259
monicaspalvieri@fibertel.com.ar

Resumen

Las estatinas son un grupo de fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de las dislipemias. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la enzima hidroximetil-glutaril CoA reductasa (HMG-CoA reductasa), que cataliza un paso clave en la síntesis del colesterol, la conversión de HMG-CoA a mevalonato. La inhibición de la enzima por parte de las estatinas produce disminución en la síntesis hepática de colesterol y aumento de la expresión de receptores de LDL en el hepatocito. Las estatinas son generalmente bien toleradas; el efecto adverso asociado más importante son la miopatía y un incremento asintomático en las transaminasas hepáticas. El objetivo del presente trabajo fue tratar de establecer la incidencia de los efectos adversos producidos por las estatinas utilizadas en pacientes dislipémicos, principalmente miositis, determinar cuál es el porcentaje de pacientes que comienzan el tratamiento sin conocer su valor inicial de CK y establecer el porcentaje de individuos que presentan una elevación de CK de más de diez veces el límite superior del intervalo de referencia en forma asintomática; así como conocer cuáles son las estatinas más utilizadas en este medio y cuál de ellas presentaría mayor incidencia de efectos adversos.

Palabras clave: estatinas * miopatías * creatina quinasa * efectos adversos

Summary

Statins are a group of drugs widely used in the treatment of dyslipidemia. Its mechanism of action is based on inhibiting the enzyme 3 hydroxy 3 methyl glutaryl-CoA reductase (HMG-CoA reductase), which catalyses a key step in cholesterol synthesis, the conversion of HMG-CoA to mevalonate. Inhibition of the enzyme by statins results in decreased hepatic cholesterol synthesis and increased expression of LDL receptors on hepatocytes. Statins are generally well tolerated; the most important adverse effects are associated myopathy and asymptomatic increases in liver transaminases. The aims of this paper are to try to establish the incidence of adverse effects caused by statins used in dyslipidemic patients, mainly myositis; determine the percentage of patients who begin treatment without knowing the initial value of CK, and the percentage of individuals with elevated CK more than ten times the normal value in an asymptomatic way; and determine which are the most frequently used statins are, and which of them present a higher incidence of adverse effects.

Key words: statins * myopathy * creatine kinase * adverse effects

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

ISSN 1851-6114 en línea

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

Resumo

As estatinas são um grupo de fármacos amplamente utilizados no tratamento das dislipidemias. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da enzima hidroximetilglutaril CoA redutase (HMG-CoA redutase), que catalisa um passo fundamental na síntese do colesterol, a conversão de HMG-CoA para mevalonato. A inibição da enzima por parte das estatinas produz diminuição na síntese hepática de colesterol e aumento da expressão de receptores de LDL no hepatócito. As estatinas são geralmente bem toleradas; o efeito adverso associado mais importante é a miopatia e um incremento assintomático nas transaminases hepáticas. O objetivo do presente trabalho foi procurar estabelecer a incidência dos efeitos adversos produzidos pelas estatinas utilizadas em pacientes dislipidêmicos, principalmente miosite, determinar qual é o percentual de pacientes que começam o tratamento sem conhecer seu valor inicial de CK e estabelecer o percentual de indivíduos que apresentam uma elevação de CK de mais de dez vezes o limite superior do intervalo de referência em forma assintomática; bem como conhecer quais são as estatinas mais utilizadas neste meio e qual delas apresentaria maior incidência de efeitos adversos.

Palavras chave: estatinas * miopatias * creatina quinase * efeitos adversos

Introducción

Las estatinas son un grupo de fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de las dislipemias y la aterosclerosis. Son relativamente comunes los efectos adversos leves, que corresponden a manifestaciones musculares y que varían desde mialgias (dolor muscular sin elevación de CK), a miositis (dolor e inflamación muscular con aumento en los valores de CK). Los efectos adversos graves en el tratamiento con estatinas son poco frecuentes. La rabdomiolisis es el de menor frecuencia y el más perjudicial, con un cuadro caracterizado por dolor muscular severo acompañado con valores de CK que superan en más de diez veces el límite de referencia superior, mioglobinuria y fallo renal. Las rabdomiolisis asociadas a estatinas causan injurias del músculo esquelético. La mioglobina tiene un efecto tóxico sobre la célula epitelial del túbulo renal y también promueve depósitos intratubulares produciendo hipovolemia y acidosis. La mioglobina inhibe la producción de óxido nítrico disparando de este modo la vasoconstricción y la isquemia del riñón llevando a un daño renal irreversible y fatal (1) (2). El segundo efecto adverso de mayor prevalencia corresponde a la elevación de las transaminasas, en especial ALT. Estas complicaciones pueden suceder poco después de iniciar el tratamiento o se pueden producir muchos meses más tarde (3).

Debido a las evidencias clínicas encontradas, el Tercer Reporte del Panel de Expertos sobre la Detección, Evaluación y Tratamiento de los Niveles Sanguíneos Elevados de Colesterol en Adultos (ATP III) del NCEP (Programa de Educación Nacional sobre Colesterol de EE.UU.) recomienda a las estatinas como drogas de

elección en los casos que deban indicarse fármacos para bajar los niveles de colesterol LDL, ya que reducen el riesgo de síndromes coronarios agudos, problemas cardíacos en general e infartos, tanto en la prevención primaria como secundaria (4). Las miopatías son más frecuentes en personas con problemas médicos complejos y en quienes reciben múltiples medicaciones. El ATP III establece que todos los individuos que comienzan un tratamiento con estatinas deben ser advertidos sobre informar, inmediatamente, dolor o debilidad muscular, como así también controlar el color de la orina. Dolores musculares severos o modificaciones en el color de la orina requieren de la inmediata consulta médica y un análisis de CK.

El término miopatía designa cualquier trastorno no heredado del músculo esquelético que causa debilidad muscular proximal, con dificultad para levantarse de una silla o levantar los brazos por encima de la cabeza. Una vez comenzado el tratamiento con estatinas, la aparición de síntomas puede producirse en unas pocas semanas o incluso después de dos años de iniciado el mismo (5).

Uno de los objetivos de este trabajo fue determinar el porcentaje de pacientes que desconocen el valor de CK al inicio del tratamiento. A pesar de no ser una de las condiciones establecidas por el ATP III, sería de gran utilidad para diferenciar aquellos pacientes con CK elevadas con anterioridad al tratamiento de los que presentan elevación durante el monitoreo de los mismos. Se ha visto que los valores de CK suelen elevarse, con mayor frecuencia, en personas que realizan un ejercicio físico intenso durante la administración de estatinas (6). El aumento de CK podría anticipar un posible cuadro de toxicidad que obligue al paciente a

abandonar la terapia, según recomendaciones del ATP III y de la FDA (4)(7).

El objetivo del presente trabajo se centró en establecer la incidencia de los efectos adversos producidos por las estatinas utilizadas en pacientes dislipémicos, principalmente miositis; determinar cuál es la relación de pacientes que comienzan el tratamiento sin conocer su valor inicial de CK; establecer el porcentaje de individuos que presentan una elevación de CK de más de diez veces el límite de referencia superior en forma asintomática; conocer cuáles son las estatinas más utilizadas en este medio y cuál es la que presentaría mayor incidencia de efectos adversos.

Materiales y Métodos

Para la realización del presente trabajo se analizó una población cuya distribución geográfica fue tomada al azar, en el área de influencia del Círculo Bioquímico Distrito III de FABA, zona oeste del Gran Buenos Aires. En primer lugar, se invitó a todos los laboratorios del Distrito que desearan participar; cuatro laboratorios pertenecientes a las localidades de Aldo Bonsi, Ciudad Jardín Lomas del Palomar, Los Polvorines y San Miguel aceptaron formar parte del proyecto. En el segundo paso, los laboratorios participantes debían proceder a interrogar a todos los pacientes que acudieron a dichos establecimientos entre los meses de febrero y julio de 2008, acerca del consumo de estatinas, sin tomar en cuenta el motivo por el cual se realizaban el análisis. De esta forma se podría conocer el porcentaje de individuos bajo tratamiento con estatinas. En los casos en los cuales los pacientes recibían estatinas se los interrogó acerca de: cuándo había iniciado el tratamiento y si había recibido algún cambio de dosis o de estatina durante el mismo. Asimismo, se los interrogó acerca de la aparición de alguna sintomatología durante el tratamiento. Se registraron valores de CK y ALT solicitados en ese análisis y respecto de estos dos últimos se buscaron los antecedentes en el caso en que existieran; se consignaron además, los datos de edad y sexo del paciente (Tabla I). Cabe desta-

Tabla I. Encuesta realizada a los pacientes que concurrieron a los laboratorios intervinientes

Edad
Sexo
Estatina utilizada
Fecha inicio tratamiento
Valor ck
Valor alt
Valor ck inicial
Observaciones (síntomas, dosis, cambios de dosis o estatina, otras patologías y medicaciones, ejercicio físico, si fueron advertidos sobre cambios en el color de la orina).

car que se trabajó con una única muestra de sangre obtenida en condiciones de ayuno de 8 a 12 horas. Los niveles de CK y ALT fueron determinados por métodos enzimáticos automatizados, los laboratorios intervinientes utilizaron los mismos equipos comerciales y valores de referencia. Se descartaron aquellos pacientes con antecedentes de patologías musculares o hepáticas o que eran deportistas.

Al cabo de cinco meses, en que se llevó a cabo el interrogatorio previo a la extracción de sangre, se logró encuestar a 12082 (doce mil ochenta y dos) pacientes y se realizó el estudio estadístico que arrojó los resultados que se detallan a continuación.

Resultados

Se determinó cuántos de los pacientes encuestados recibían estatinas. El resultado obtenido mostró que 623 individuos estaban en tratamiento con estatinas al momento del interrogatorio (Fig. 1). A partir de este dato, el n total para los siguientes cálculos estadísticos fue de 623.

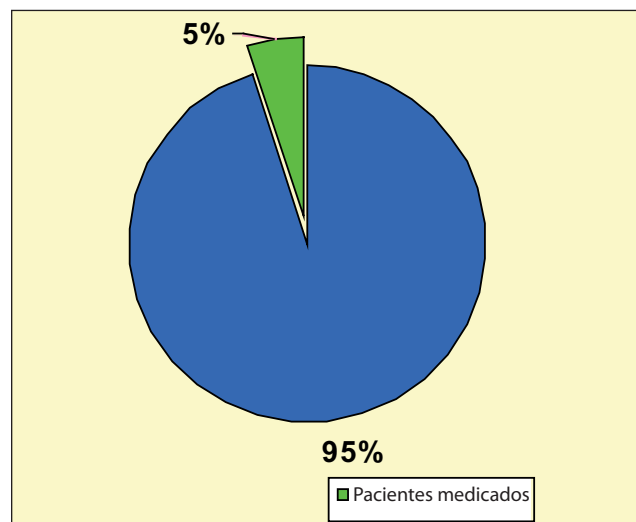
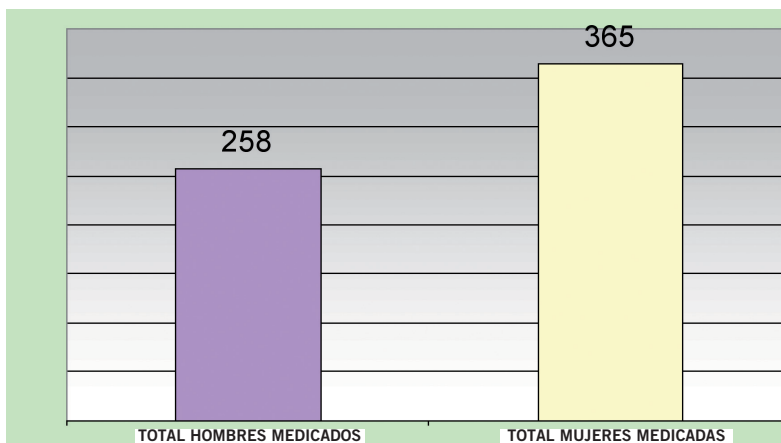


Figura 1. Porcentaje de pacientes medicados con estatinas en la población de estudio.

De estos 623 pacientes se determinó que 58,5% eran mujeres y 41,5% hombres (Fig. 2).

El siguiente punto de interés fue determinar la distribución de la población en estudio, según la estatina utilizada (Fig. 3).

Respecto a la distribución por edades se dividió a la población en tres grupos, donde el mayor porcentaje correspondió a individuos mayores de 60 años (Fig. 4). En relación a este grupo es importante destacar que el 47% de los pacientes eran mayores de 70 años. Dentro de la población en estudio sólo el 12% de los pacientes conocían el valor de CK al iniciar el tratamiento. Es importante resaltar que no sólo un alto porcentaje desconocía



Sobre un n total de 623 pacientes

Figura 2. Total de pacientes medicados según género.

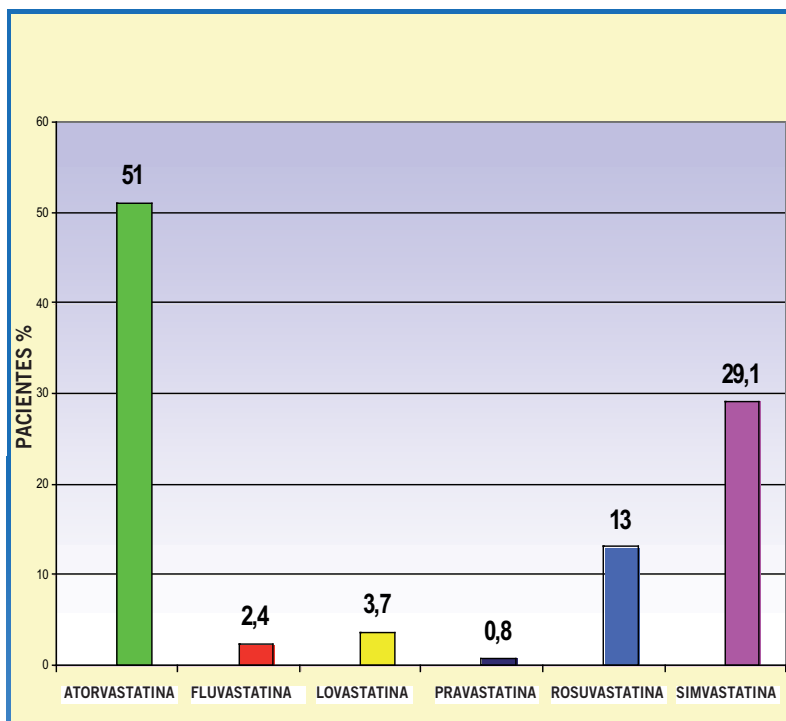


Figura 3. Distribución de las distintas drogas utilizadas en el tratamiento de dislipemias.

el valor basal de CK sino que también muchos de ellos no presentaban un monitoreo periódico de su tratamiento, que en algunos casos llevaba varios años de medicación sin un control adecuado (Fig. 5).

Se estableció el porcentaje de la población con efectos adversos, ya sea a nivel muscular o hepático. Un 23% de la población presentó en algún momento de la terapia efectos adversos, de los cuales un 11% correspondieron a manifestaciones musculares: miositis leves a moderadas, mialgias sin aumento en los valores de CK y algunos asintomáticos en quienes sólo se registró elevación de dicha

enzima. Se determinaron los porcentajes correspondientes a mujeres y hombres (Tabla II), (Tabla III), (Fig. 6).

Un 12% de los pacientes tratados con estatinas registraron efectos adversos a nivel hepático con aumento de las transaminasas, principalmente de ALT (en ninguno de los casos el valor de transaminasas fue superior a tres veces al límite de referencia superior). Dentro de este grupo de 76 pacientes, 46 fueron mujeres (Tabla IV), (Tabla V), (Fig. 6). Cabe mencionar que 11 pacientes de los 145 con efectos adversos, presentaron ambas manifestaciones, musculares y hepáticas en forma conjunta.

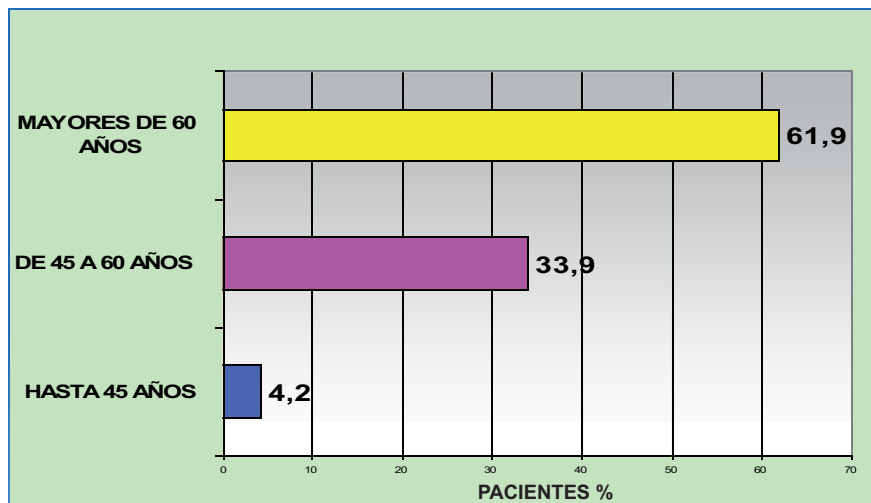


Figura 4. Distribución de los pacientes según edades

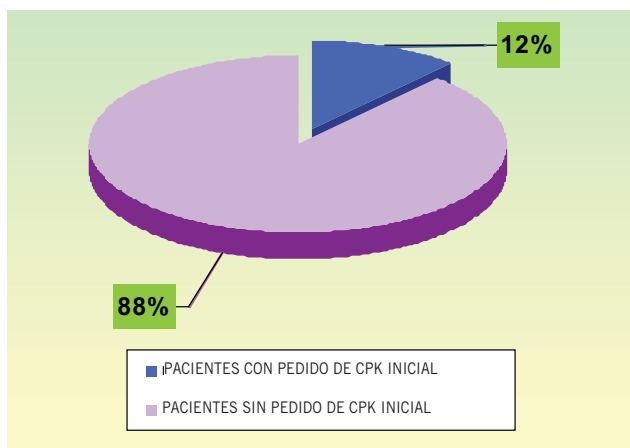


Figura 5. Pacientes en tratamiento con estatinas que conocen su valor de CK al inicio del mismo.

Con respecto a los efectos adversos severos, en este trabajo se pudo encontrar un pequeño porcentaje, dentro del 23% (Fig. 7) que mostró un incremento en los valores de CK de 10 veces por encima del valor de referencia superior, lo que reviste mayor notoriedad es que era completamente asintomático.

Respecto a la prevalencia de consumo de los distintos tipos de estatinas, cabe mencionar que fueron similares entre varones y mujeres, no hallándose diferencias significativas (Tabla VI).

Posteriormente se analizó la existencia de alguna relación entre el género y los niveles promedio de CK y ALT (Tabla VII) (Tabla VIII). Los promedios de CK y ALT hallados entre los varones fueron significativamente superiores a los hallados en las mujeres. Asimismo, para controlar el efecto de la variable género, se analizaron discriminadamente los promedios de CK y ALT según el tipo de estatina indicado a los pacientes. Para este análisis, debido al pequeño tamaño muestral (n=5), se excluyeron los pacientes que recibieron pravastatina.

Tabla II. Hombres con valores de CK mayor a 195 U/L

Edad (años)	Droga utilizada	CK (U/L)
43	ATORVASTATINA	208
47	FLUVASTATINA	286
49	SIMVASTATINA	302
61	FLUVASTATINA	297
70	SIMVASTATINA	538
61	SIMVASTATINA	304
70	ROSUVASTATINA	400
63	LOVASTATINA	498
58	ATORVASTATINA	266
69	ATORVASTATINA	238
43	SIMVASTATINA	208
61	ROSUVASTATINA	251
45	ATORVASTATINA	415
67	SIMVASTATINA	204
51	SIMVASTATINA	233
16	ATORVASTATINA	307
67	ATORVASTATINA	279
47	ATORVASTATINA	615
63	ATORVASTATINA	1458
43	ATORVASTATINA	345
56	ATORVASTATINA	638
61	SIMVASTATINA	251
68	ROSUVASTATINA	256
44	ATORVASTATINA	344
56	ATORVASTATINA	515
46	SIMVASTATINA	290
45	SIMVASTATINA	237
27	ATORVASTATINA	2232
65	SIMVASTATINA	212
65	SIMVASTATINA	312
47	SIMVASTATINA	383
59	ATORVASTATINA	322
54	ATORVASTATINA	352
66	SIMVASTATINA	199
54	SIMVASTATINA	285
39	ATORVASTATINA	465
71	ATORVASTATINA	395

VR: 24-195 U/L

Tabla III. Mujeres con valores de CK mayor a 170 U/L

Edad (años)	Droga utilizada	CK (U/L)
57	SIMVASTATINA	177
75	SIMVASTATINA	329
53	FLUVASTATINA	219
58	LOVASTATINA	232
62	FLUVASTATINA	186
52	ATORVASTATINA	817
67	SIMVASTATINA	191
59	LOVASTATINA	186
81	SIMVASTATINA	204
63	ROSUVASTATINA	199
52	ROSUVASTATINA	273
74	ATORVASTATINA	286
75	SIMVASTATINA	171
75	SIMVASTATINA	204
66	ATORVASTATINA	197
61	ATORVASTATINA	591
75	ATORVASTATINA	314
70	ATORVASTATINA	317
73	ATORVASTATINA	212
68	ATORVASTATINA	242
61	ATORVASTATINA	207
71	ATORVASTATINA	312
44	SIMVASTATINA	788
83	SIMVASTATINA	218
72	ROSUVASTATINA	260
55	ROSUVASTATINA	227
51	ROSUVASTATINA	291
48	ATORVASTATINA	289
57	ROSUVASTATINA	172
54	SIMVASTATINA	189
65	ATORVASTATINA	220
78	SIMVASTATINA	181

VR: 24-170 U/L

Tabla IV. Hombres con valores de ALT mayor a 42 U/L

Edad (años)	Droga utilizada	CK (U/L)
52	LOVASTATINA	46
43	ATORVASTATINA	89
68	ROSUVASTATINA	65
47	FLUVASTATINA	65
58	ATORVASTATINA	64
43	SIMVASTATINA	89
45	LOVASTATINA	62
67	SIMVASTATINA	44
57	LOVASTATINA	63
52	LOVASTATINA	44
53	LOVASTATINA	68
55	ROSUVASTATINA	49,5
31	SIMVASTATINA	44
44	ROSUVASTATINA	78
51	ATORVASTATINA	60,2
46	ATORVASTATINA	67,3
47	ROSUVASTATINA	42,7
48	ATORVASTATINA	62
55	ROSUVASTATINA	50
73	SIMVASTATINA	51,2
52	SIMVASTATINA	209
46	ATORVASTATINA	43
72	ATORVASTATINA	79
49	ROSUVASTATINA	59
45	SIMVASTATINA	45
54	ATORVASTATINA	44
39	ROSUVASTATINA	98
45	ATORVASTATINA	54
59	ATORVASTATINA	44
73	SIMVASTATINA	62

VR: HASTA 42 U/L

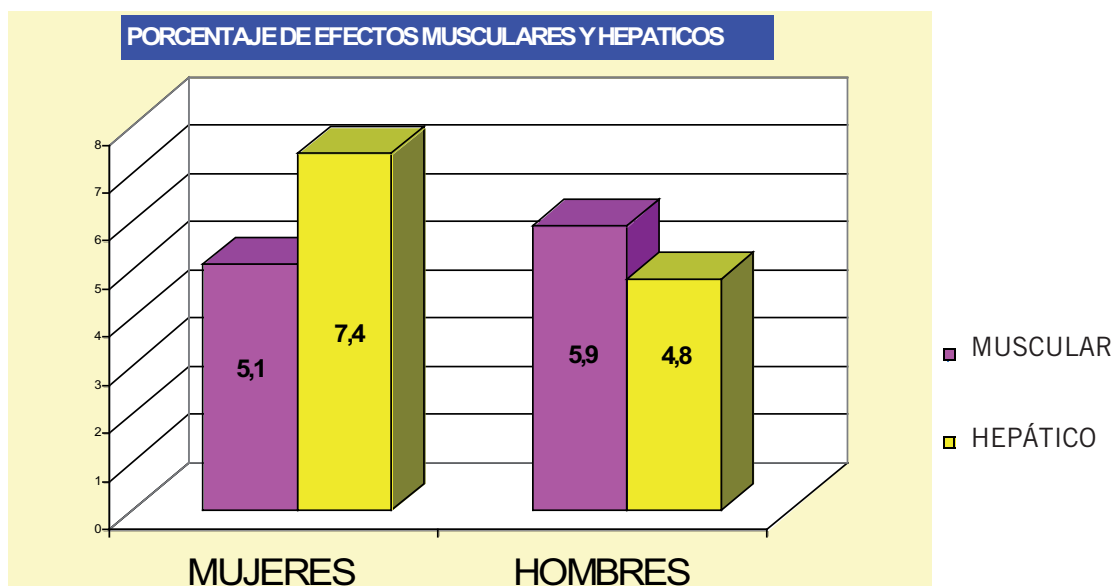


Figura 6. Porcentaje de toxicidad según género en pacientes bajo tratamiento con estatinas

Tabla V. Mujeres con valores de ALT mayor a 32 U/L

Edad (años)	Droga utilizada	CK (U/L)
52	LOVASTATINA	38
52	ATORVASTATINA	71
50	FLUVASTATINA	41
64	LOVASTATINA	36
52	ATORVASTATINA	50
59	ROSUVASTATINA	65
81	SIMVASTATINA	36
40	LOVASTATINA	52
52	ROSUVASTATINA	39
74	ATORVASTATINA	45
52	LOVASTATINA	42
57	ATORVASTATINA	36
49	LOVASTATINA	48
60	ATORVASTATINA	36
55	ATORVASTATINA	42,4
76	ATORVASTATINA	35
61	ATORVASTATINA	40,5
76	ATORVASTATINA	33
61	ROSUVASTATINA	39,8
66	ATORVASTATINA	35,4
64	ATORVASTATINA	48,9
54	SIMVASTATINA	39
66	SIMVASTATINA	44
78	ATORVASTATINA	34
63	SIMVASTATINA	42
61	SIMVASTATINA	34
55	SIMVASTATINA	36
64	ATORVASTATINA	50
64	ATORVASTATINA	52
55	ATORVASTATINA	33
62	SIMVASTATINA	33
76	SIMVASTATINA	44
55	ROSUVASTATINA	38
52	ROSUVASTATINA	33
72	SIMVASTATINA	33
51	ROSUVASTATINA	64
45	SIMVASTATINA	50
62	ATORVASTATINA	38
54	SIMVASTATINA	33
52	ATORVASTATINA	37
76	ROSUVASTATINA	51
55	ATORVASTATINA	33
57	ATORVASTATINA	71
56	ROSUVASTATINA	41
55	SIMVASTATINA	37
56	SIMVASTATINA	38

VR: HASTA 32 U/L

Al analizar la toxicidad muscular en mujeres, no se hallaron diferencias significativas entre los promedios de CK según los distintos tipos de estatinas indicados a las pacientes (Tabla IX); mientras que respecto a la toxicidad hepática en dicho género, las diferencias halladas entre los promedios de ALT según el tipo de estatina indicada fueron estadísticamente significativas (Tabla X).

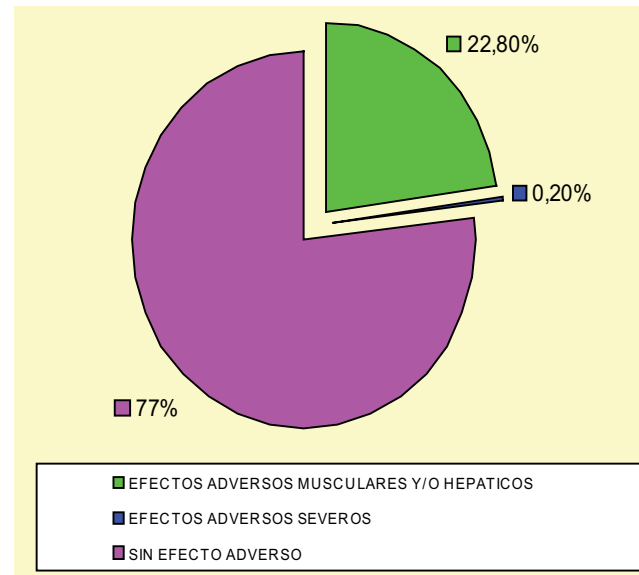


Figura 7. Porcentaje de efectos adversos en pacientes bajo tratamiento con estatinas

En el análisis *post hoc* de comparación de promedios de a pares se halló que los valores promedio de ALT con Lovastatina fueron significativamente mayores en comparación con Atorvastatina y Simvastatina (Student-Newman-Keuls $p < 0,05$). Se graficó el valor promedio e intervalos de confianza del 95% de los niveles de ALT según los distintos tipos de estatinas indicados (Fig 8). Por último, al analizar la toxicidad muscular y hepática en hombres, no se hallaron diferencias significativas entre los promedios de CK entre los distintos tipos de estatinas indicados a los pacientes (Tabla XI) (Tabla XII).

Discusión

El mecanismo de acción de las estatinas se basa en la inhibición de la enzima HMG-CoA reductasa, la cual cataliza un paso clave en la síntesis del colesterol, la conversión de HMG-CoA en mevalonato. La inhibición de la enzima por parte de las estatinas produce disminución en la síntesis hepática de colesterol y de los niveles de LDL, así como también una menor susceptibilidad de las LDL a ser oxidadas, lo cual se traduce en la prevención de la formación de la nueva placa de ateroma y en la disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular (8).

Uno de los factores de riesgo para el consumo de estatinas es administrarla en personas que hayan superado los 70 años. Esta situación se debería a diferentes motivos: en primer lugar los procesos de absorción, distribución y eliminación de fármacos se encuentran disminuidos respecto a un paciente más joven y la acumulación del fármaco podría potenciar los efectos tóxicos; en segundo término, las estatinas presentan interaccio-

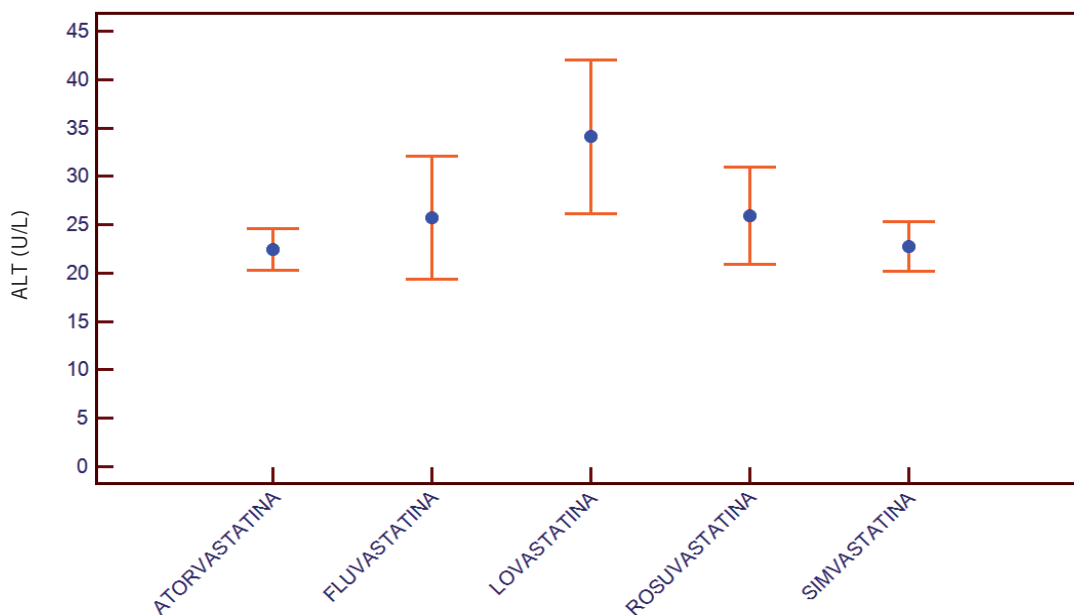


Figura 8. Valor promedio e intervalos de confianza del 95% para ALT

Tabla VI. Prevalencia de consumo según tipo de estatina utilizada en hombres y mujeres

Género	Tipo de Estatina					Total
	Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Rosuvastatina	Simvastatina	
Femenino	197 (54%)	10 (3%)	11 (3%)	44 (12%)	100 (28%)	362
Masculino	121 (47%)	5 (2%)	12 (5%)	37 (14%)	81 (32%)	256
Total	318	15	23	81	181	618

Chi2=4,4; p=0,3519

Tabla VII. Valores promedio de CK según género

Género	N	CK (U/L)				
		Prom.	DE	Mínimo	Mediana	Máximo
Femenino	136	143,5	111,4	37	116,5	817
Masculino	120	207,3	252,08	21	148,5	2232

t= 2,56; p=0,0113

Tabla VIII. Valores promedio de ALT según género

Género	N	ALT(U/L)				
		Prom.	DE	Mínimo	Mediana	Máximo
Femenino	136	23,6	11,6	6	20	71
Masculino	120	32,3	20,1	7	28,8	209

t=5,19; p<0,0001

nes medicamentosas con fármacos metabolizados por la misma vía del citocromo P450, ampliamente consumidos en pacientes añosos como ser: aspirina, antiácidos, anti-histamínicos, antibióticos como la eritromicina, etc. (2).

Las estatinas son muy selectivas en cuanto a su acción de inhibir la HMG -CoA reductasa y usualmente no muestran ninguna afinidad hacia otras enzimas o receptores (9). Con excepción de la pravastatina, que es transformada enzimáticamente en el citosol hepático, las demás son metabolizadas por el sistema del citocromo P450 (CYP). Los citocromos son hemoproteínas localizadas en la membrana de las mitocondrias y del retículo endo-

plásmico que intervienen en la transferencia de electrones mediante reacciones redox reversibles. La proteína CYP es polimórfica y posee varias isoenzimas que se caracterizan por actuar como hidroxilasas. Alrededor de la mitad de las drogas utilizadas actualmente en clínica médica son metabolizadas por la isoenzima CYP3A4 que también metaboliza a la lovastatina, simvastatina y atorvastatina (10). La fluvastatina es metabolizada principalmente por la isoenzima CYP2C9 y contribuyen en menor medida el CYP3A4 y el CYP2C8. La rosuvastatina no es totalmente metabolizada por el CYP2C9, pero tiene cierta interacción con esta isoenzima (11).

Tabla IX. Toxicidad muscular en mujeres según estatina utilizada

Estatina	CK(U/L)				
	Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Rosuvastatina	Simvastatina
<i>n</i>	62	5	10	20	39
<i>Promedio</i>	147,0	166,4	149,3	144,2	133,2
<i>Desvío estándar</i>	124,9	37,4	40,5	77,9	123,8
<i>Mediana</i>	111,5	156	145	156	99
<i>Mínimo</i>	39	121	84	47	37
<i>Máximo</i>	817	219	232	291	788
F=0,154; <i>p</i> =0,961 n: número de mujeres que presentaron toxicidad muscular con cada una de las estatinas utilizadas					

Tabla X. Toxicidad hepática en mujeres según estatina utilizada

Estatina	ALT(U/L)				
	Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Rosuvastatina	Simvastatina
<i>N</i>	114	8	10	32	62
<i>Promedio</i>	22,5	25,8	34,1	25,9	22,8
<i>Desvío estándar</i>	11,6	7,6	11,1	14,0	10,2
<i>Mediana</i>	20	25,5	33	21	20
<i>Mínimo</i>	8	17	19	10,6	6
<i>Máximo</i>	71	41	52	65	50
F=2,85; <i>p</i> =0,025 n: número de mujeres que presentaron toxicidad hepática con cada una de las estatinas utilizadas					

Tabla XI. Toxicidad muscular en hombres según estatina utilizada

Estatina	CK(U/L)				
	Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Rosuvastatina	Simvastatina
<i>n</i>	50	5	8	18	39
<i>Promedio</i>	260,8	218,6	181,1	152,6	168,0
<i>Desvío estándar</i>	366,0	69,7	129,5	85,9	111,4
<i>Mediana</i>	142,5	189	141,5	129	167
<i>Mínimo</i>	26	137	96	43	21
<i>Máximo</i>	2232	297	498	400	538
F=1,03; <i>p</i> =0,391 n: número de hombres que presentaron toxicidad muscular con cada una de las estatinas utilizadas					

Tabla XII. Toxicidad hepática en hombres según estatina utilizada

Estatina	ALT(U/L)				
	Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Rosuvastatina	Simvastatina
<i>n</i>	88	5	10	27	58
<i>Promedio</i>	30,4	39,0	41,5	35,3	31,6
<i>Desvío estándar</i>	14,2	16,1	18,7	20,3	27,1
<i>Mediana</i>	27,75	39	42	31	28
<i>Mínimo</i>	10	23	16	13	7
<i>Máximo</i>	89	65	68	98	209
F=1,01; <i>p</i> =0,402 n: número de hombres que presentaron toxicidad hepática con cada una de las estatinas utilizadas					

Estas diferencias afectan el grado de interacción con otras drogas que puede resultar en un marcado incremento o descenso en la concentración plasmática de las estatinas. El uso de fibratos, eritromicina, drogas inmunosupresoras, como la ciclosporina, itraconazol, incrementan los niveles plasmáticos de las estatinas con consecuente aumento del riesgo de miopatías (12). También la ingestión de 200 mL de jugo de pomelo concentrado 3 veces al día durante 2 días y al tercer día la administración de lovastatina con 200 mL de jugo de pomelo y dosis adicionales de jugo a los 30 y 90 minutos, incrementan la concentración de la estatina en 15 veces y la de su forma ácida en 12 veces (13). Lo mismo ocurrió experimentando con simvastatina cuyo incremento fue de 16 veces (14) y con atorvastatina de 3,3 veces, lo que no fue observado con pravastatina (15).

La evidencia demuestra que los polimorfismos genéticos juegan un papel relevante en la eficacia, seguridad y tolerabilidad de los medicamentos. Estudios de este tipo han demostrado que los polimorfismos en el CYP2D6 influyen en la eficacia y tolerabilidad de la simvastatina (16).

Uno de los principios farmacológicos más importantes corresponde a cómo es la solubilidad de una droga. Si la droga en cuestión es soluble en solución acuosa o en una solución lipídica. Con las drogas liposolubles el problema es que no existen, en el cuerpo humano, mecanismos para la eliminación directa del compuesto; la única forma es a través de la biotransformación por el sistema de CYP 450, principalmente el 3A4. Por este motivo cuando se administran 2 o más drogas que utilizan esta isoenzima para metabolizarse, compiten entre sí y aumenta la probabilidad de riesgo al aumentar el tiempo en circulación de dichas drogas (17). La simvastatina para metabolizarse, además de la vía del CYP3A4, utiliza el sistema enzimático CYP2D6. La característica importante de este último, es que existen polimorfismos genéticos poblacionales que son los responsables del amplio rango de actividad observado en la enzima CYP2D6: desde un metabolismo ultra-rápido hasta ausencia absoluta de acción. Los portadores homocigotas o heterocigotas de deficiencias en el alelo CYP2D6 metabolizan las drogas en baja proporción (MP: metabolizadores pobres) permitiendo una permanencia más prolongada en circulación, con mayor riesgo de efectos tóxicos (18). Cabe destacar que la pravastatina es la estatina de mayor solubilidad en agua y es la única estatina en la que no interviene el sistema CYP450 para su eliminación, por lo tanto queda fuera de la competencia por este sistema al ser utilizada en pacientes a los que se le administran otras drogas que se metabolizan por el CYP450.

Muchos pacientes cursan con aumentos de CK en forma asintomática, lo cual es importante conocer, ya que la ausencia de dolor no implica la inexistencia de daño a nivel de tejido muscular. Este último ha sido demostrado a través de un trabajo realizado con 83 mues-

tras de biopsia muscular: 44 pacientes presentaban diagnóstico clínico de miopatía asociada a estatinas; 29 estaban tomando un tipo de estatina; 15 habían interrumpido el tratamiento 3 semanas antes de la toma de muestra; 19 pacientes que tomaban estatinas no padecían miopatía, y 20 nunca habrían tomado ningún tipo de estatina y no padecían miopatía. Se observó lesión muscular en 25 de los pacientes con miopatía y en 1 sin miopatía, solo en 1 paciente se registró un nivel de CK circulante de más de 10 veces el límite de referencia superior, lo cual demostró que la miopatía persistente refleja el daño estructural del músculo. También se vio que la falta de niveles elevados de CK no excluye que exista daño estructural del músculo (19).

Los mecanismos fisiopatológicos de estos efectos se desconocen. Las estatinas no sólo disminuyen la formación de colesterol, sino también de isoprenoides, bloqueando la producción de farnesil pirofosfato (intermediario en la síntesis de ubiquinona o coenzima Q10 (CoQ10)). Este hecho, además del papel de la CoQ10 en la producción de energía mitocondrial, ha llevado a la hipótesis de que las estatinas estarían involucradas en la patogénesis de la miopatía debido a la deficiencia de CoQ10. Una teoría sostiene que el bloqueo de la síntesis de colesterol por estatinas reduce el contenido de colesterol de las membranas celulares del músculo esquelético haciéndolas inestables (20).

Estudios realizados en ratones demostraron que, luego de la administración de pravastatina durante 3 semanas, los ratones presentaron un aumento de 101% en los niveles séricos de CK, y una marcada alteración en las mitocondrias de las fibras musculares estriadas de las patas traseras pero no presentaron alteraciones en corazón ni en hígado (21).

Existen factores de riesgo asociados a la aparición de efectos adversos tales como: edad avanzada (más de 70 años), género femenino, enfermedades renales o hepáticas, diabetes *mellitus*, hipotiroidismo, debilidad general, cirugías, traumas, ingesta de alcohol excesiva, exceso de actividad física (22). Debe notarse también que el desarrollo de miopatías es inducido por complejas interacciones con otras drogas y por polimorfismos genéticos ubicados en el citocromo P450. Por ejemplo, la lovastatina ha demostrado disminuir el colesterol total en plasma en un 33%; el efecto secundario más importante es la miopatía con una incidencia del 0,5% en forma asintomática y un aumento marcado y persistente de las transaminasas. Ambos son reversibles cuando se suspende la medicación, pero al ser administrada con otras drogas como niacidas, gemfibrozil o ciclosporinas más gemfibrozil, la incidencia aumenta en un 2%, 5% y 28%, respectivamente (3) (23). Una revisión realizada por Omar y Wilson (24) de todos los casos de rabdomiolisis asociadas a estatinas, reportados a la FDA desde noviembre de 1997 a marzo de 2000, mostró como resultado 871 informes correspondientes a 601 casos de rabdomiolisis

(38 muertes) donde aproximadamente en el 55% de los casos se sospechó que se debía a una interacción de la estatina con otra droga, tal como fibratos, warfarina, macrólidos, digoxina, ciclosporina, azoles antifúngicos. De todas la estatinas estudiadas, la simvastatina y cerivastatina estaban implicadas en un relativamente alto número de informes.

El potencial de interacciones fármaco-fármaco emerge como un factor relevante para determinar el perfil de seguridad de las estatinas. Un informe de la FDA (*Federal and Drug Administration*) señala que la incidencia de los efectos secundarios puede ser mayor en situaciones clínicas en las que los pacientes no son controlados en la misma forma que en los ensayos clínicos. La retirada del mercado en todo el mundo de la Cerivastatina en agosto de 2001 debido a su asociación con rhabdomiolisis mortal, pone de relieve la necesidad de considerar un perfil de seguridad en el tratamiento con estatinas (25).

Durante la vigilancia post comercialización inicial de las estatinas, las elevaciones de las transaminasas hepáticas fueron informadas con una incidencia de hasta un 1% (26). La mayoría de las anomalías hepáticas ocurren dentro de los primeros 3 meses de la terapia y requieren monitoreo.

Un análisis de los datos del Sistema de Notificación de Eventos Adversos (AERS) de la FDA mostró en junio de 2001 que rhabdomiolisis mortal había sido informada en una tasa menor a 1 por cada millón de estatinas prescritas, excepto la Cerivastatina cuya incidencia fue de más de 3 muertes por millón de prescripciones (25).

Con respecto al estudio sobre el tipo y grado de toxicidad según la estatina utilizada, en este trabajo se determinó que la toxicidad hepática y muscular fue diferente en varones en comparación con las mujeres, por ello se analizaron discriminadamente los promedios de CK y ALT.

Entre los varones, los promedios de CK y ALT fueron similares entre las distintas opciones terapéuticas de estatinas indicadas ($F=1,03$; $p=0,391$ y $F=1,01$; $p=0,402$ respectivamente); mientras que en el caso de las mujeres, los promedios hallados de ALT, según el tipo de estatina indicada, fueron estadísticamente significativos ($F=2,85$; $p=0,025$), siendo con Lovastatina significativamente mayores en comparación con Atorvastatina y Simvastatina. (Student-Newman-Keuls $p<0,05$).

Conclusiones

Las cifras obtenidas no difieren demasiado de las de trabajos anteriores; sin embargo, cabe destacar que se observa, a medida que se estudian los efectos adversos, un aumento en el porcentaje de los mismos, desde un 5% hace unos años (3) a un 23% en el presente trabajo.

Se destaca que al 88 % de las personas estudiadas no se les realizó el control inicial de CK pretratamiento, y que a ninguno se le habría advertido sobre la posibilidad

de presentar cambios en el color de la orina, como aconseja el protocolo de tratamiento. Detectar tempranamente la toxicidad podría evitar un cuadro mucho más peligroso como la rhabdomiolisis, que lleve a la internación del paciente con fallo renal concomitante por la hipoxia del túbulo renal debida a la mioglobinuria. Debido al alto porcentaje de pacientes con efectos adversos se hace imprescindible el monitoreo de los niveles de CK y ALT tanto al inicio como durante el tratamiento. Así se podría conocer el estado inicial del metabolismo muscular y hepático del paciente y podría detectarse precozmente un posible cuadro de toxicidad tomando, en dicho caso, las medidas correspondientes, ya sea reduciendo la dosis o cambiando la droga, para evitar así posibles efectos severos y el consecuente abandono de la terapia altamente beneficiosa, no sólo para el tratamiento de la hipercolesterolemia, sino para la reducción del riesgo cardiovascular que ha llevado a la enfermedad coronaria a ser la primera causa de muerte a nivel mundial.

El manejo médico de la miotoxicidad parece ser fundamental para el buen cumplimiento, por parte de los pacientes, del tratamiento con las estatinas. El uso apropiado y racional de las drogas reduciría sustancialmente la probabilidad de desarrollar una miopatía clínicamente importante.

Los mecanismos moleculares y bioquímicos de la miopatía y rhabdomiolisis causados por las estatinas aún se desconocen. Se deben considerar cuidadosamente los diferentes perfiles farmacocinéticos de las estatinas para comprender el espectro de interacciones con las demás drogas administradas a un paciente. Estas interacciones son determinantes importantes de la seguridad en pacientes con hipercolesterolemia, especialmente, en aquellos, que requieren tratamiento a largo plazo con medicamentos que son sustratos bien conocidos del CYP3A4.

AGRADECIMIENTOS

Las autoras agradecen especialmente a los Dres. Mirta Brunet y Manuel Lerner por su colaboración en aportar los datos que han hecho posible la realización de este trabajo.

CORRESPONDENCIA

DRA. MÓNICA SPALVIERI
E-mail: monicaspavieri@fibertel.com.ar

Referencias bibliográficas

1. Tiwari A, Bansal V, Chugh A, Mookhtiar K. Statins and myotoxicity: a therapeutic limitation. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5 (5):651-66.
2. Illnait Ferrer J. Estatinas, uso racional en el tratamiento de las dislipoproteinemia. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2009; 25 (2):1-17.

3. Seehusen DA, Asplund CA, Johnson DR, Horde KA. Primary evaluation and management of statin therapy complications. *Suoth Med J* 2006; 99(3): 250-6.
4. National Cholesterol Education Program; National Heart, Lung, and Blood Institute; National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program. NIH Publication No. 02-5215 September 2002; IV: 20.
5. Tobert JA. Efficacy and long-term adverse effect pattern of lovastatin. *Am J Cardiol* 1988; 62: 28J-34J.
6. Sánchez P, Mellado L. Hiper-CK-emia un proceso diagnóstico. Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/publ/cuadernos/2007/HiperCK.pdf>. (Fecha de acceso: 15 de febrero de 2011).
7. FDA U.S. Food and Drug Administration. MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. Caduet Tablets. 4/2010. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm208616.htm>. (Fecha de acceso: 15 de febrero de 2011).
8. Hernandez-Perera O y Lamas S. Disfunción endotelial en la aterosclerosis: papel protector de las estatinas. *Nefrología*. Vol. XVIII. Suplemento 1. 1998: 100-10.
9. Corsini A, Bellosta S, Baetta R. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* 1999; 84: 413-28.
10. Thummel KE, Wilkinson GR. In vitro and in vivo drug interactions involving human CYP3A4. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998; 38: 389-430.
11. White CM. A review of the pharmacologic and pharmacokinetic aspects of rosuvastatin. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 963-70.
12. Gotto AM. Safety and statin therapy. *Arch Intern Med* 2003; 163: 657-9.
13. Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice greatly increases serum concentration of lovastatin and lovastatin acid. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 397-402.
14. Lilja JJ, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice-simvastatin interaction: effects on serum concentration of simvastatin, simvastatin acid, and HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 477-83.
15. Lilja JJ, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice increases serum concentrations of atorvastatin and has no effect on pravastatin. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 118-27.
16. Mulder AB, van Lijf HJ, Bon MA, van den Bergh FA, Touw DJ, Neef C, et al. Association of polymorphism in the cytochrome CYP2D6 and the efficacy and tolerability of simvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 546-51.
17. Bottorff MB. Statin safety and drug interactions: clinical implications. *Am J Cardiol* 2006; 17: 97(8A): 27C-31C.
18. Spalvieri MP, Rotenberg RG. Medicina Genómica: Aplicaciones del Polimorfismo de un Nucleótido y Micromatrices de ADN. *Medicina (Buenos Aires)* 2004; 64: 533-42.
19. Mohaupt MG, Karas RH, Babiychuk EB, Sanchez-Freire V, Monastyrskaya K, Iyer L, et al. Association between statin-associated myopathy and skeletal muscle damage. *CMAJ* 2009 7; 181(1-2): E11-8.
20. Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2231-37.
21. Bergman M, Salman H, Djaldetti M, Alexandrovca S, Punsky I, Bessler H. Ultrastructure of mouse striated muscle fibers following pravastatin administration. *J Muscle Res Cell Motil* 2003; 24: 417-20.
22. Shek A, Ferrill MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 908-17.
23. Bellosta S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins. focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation* 2004; 109: III-50 - III-57.
24. Omar MA, Wilson JP. FDA adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 288-95.
25. Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis [letter]. *N Engl J Med* 2002; 346: 539-40.
26. Farmer JA, Torre-Amione G. Comparative tolerability of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Drug Safety* 2000; 23: 197-213.

Aceptado para su publicación el 17 de mayo de 2011