



**FACULTAD DE FARMACIA**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO:**

**USO Y ABUSO DE ESTATINAS**

Autores: Cristina Suanzes Riesgo, M<sup>a</sup> Pilar Suárez Díez, Yasmine Tlemcani

D.N.I.: 51113077 Q; 50894823 D; Y1378695C

Tutora: Marta Jimenez

Convocatoria: Febrero 2016



## ***Índice***

<b><u>RESUMEN.....</u></b>	<b><u>3</u></b>
<b><u>ABSTRACT.....</u></b>	<b><u>3</u></b>
<b><u>INTRODUCCIÓN.....</u></b>	<b><u>4</u></b>
<b><u>MATERIAL Y MÉTODOS.....</u></b>	<b><u>5</u></b>
<b><u>RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</u></b>	<b><u>5</u></b>
<b>EFFECTOS SOBRE LA VISIÓN:.....</b>	<b>11</b>
<b>EFFECTOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO:.....</b>	<b>12</b>
<b>PREVALENCIA:.....</b>	<b>13</b>
<b>EFFECTOS SOBRE EL SISTEMA NEUROMUSCULAR:.....</b>	<b>13</b>
<b>PREVALENCIA AFECTACIÓN MUSCULAR:.....</b>	<b>15</b>
<b>POBLACIÓN DE RIESGO:.....</b>	<b>15</b>
<b>EFFECTOS SOBRE EL SISTEMA ENDOCRINO:.....</b>	<b>16</b>
<b><u>CONCLUSIÓN.....</u></b>	<b><u>17</u></b>
<b><u>BIBLIOGRAFÍA.....</u></b>	<b><u>19</u></b>



## **RESUMEN**

La hipercolesterolemia es un factor de riesgo importante en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Las estatinas siguen siendo el tratamiento de elección para la dislipidemia y la disminución del riesgo cardiovascular. Constituyen un grupo terapéutico beneficioso, seguro y económico, razones por las que su consumo se ha cuadruplicado en los últimos diez años. Diversos estudios han demostrado que su mecanismo de acción da lugar a efectos adversos a nivel gastrointestinal, sistema nervioso periférico, neuromuscular y sobre el sistema endocrino entre otros. Estos efectos, pese a ser poco frecuentes, se debe tener en cuenta que su incidencia se incrementa con su consumo. Por ello, el objetivo del presente trabajo es aportar una clara visión de la situación clínica, explorar los mecanismos de acción posibles para los efectos adversos y determinar su prevalencia.

**PALABRAS CLAVE:** Estatinas. Indicaciones. Efectos adversos.

## **ABSTRACT**

Hypercholesterolemia is a major risk factor in the development of cardiovascular diseases. Statins remain nowadays the treatment of choice for dyslipidemia and cardiovascular risk reduction. They constitute a beneficial, safe and affordable therapeutic group, that may be the reasons why consumption has quadrupled in the last ten years. Several studies have demonstrated that its mechanism of action result in gastrointestinal, neuromuscular, peripheral nervous system and endocrine system side effects, among others. Those effects, despite being rare, it should be noted that its incidence increases with consumption. Therefore, the main point of this study is to provide a vision of the clinical situation, explore the possible mechanisms of the side effects and to determine its prevalence.

**KEY WORDS:** Statins. Indications. Side effects.



## **INTRODUCCIÓN**

Las estatinas son un grupo de medicamentos inhibidores de la Hidroximetilglutaril-Coenzima A reductasa, enzima reguladora de la síntesis de colesterol a nivel hepático.

Las investigaciones sobre este tipo de inhibidores enzimáticos comenzaron en la década de los 70 cuando los científicos japoneses *Akira Endo* y *Masao Kuroda*<sup>(1)</sup> observaron que ciertos microorganismos podían producir inhibidores de esta enzima como mecanismo de defensa. Durante sus estudios consiguieron aislar la primera molécula capaz de inhibir a la HMG-CoA y la llamaron Mevastina. Sin embargo fue la Lovastatina la primera molécula con aplicación clínica, a la que siguieron dos estatinas semisintéticas: la Simvastatina (derivada de la anterior) y la Pravastatina (obtenida por modificación microbiana de la primera). Posteriormente se desarrollaron las sintéticas: Fluvastatina, Atorvastatina, Cerivastatina y Rosuvastatina. Todas ellas son de gran eficacia en la reducción de los niveles de colesterol y tienen un buen perfil de seguridad, por lo que es el tratamiento al que se recurre, cuando los cambios en los hábitos de vida y disminución de los factores de riesgo no son suficientes.

Así, el clínico, a la hora de establecer el tratamiento debe valorar ciertos factores, como el hecho de padecer enfermedades coronarias, aterosclerosis periféricas, aneurismas, HTA; bajos niveles de HDL-col (inferiores a 35 mg/dL), la edad y sexo del paciente (por ejemplo la menopausia en mujeres se relaciona con elevación en los niveles de colesterol), niveles de glucemia controlados y la existencia de antecedentes familiares<sup>(2)(3)(4)</sup>.

Entre los fármacos hipolipemiantes disponibles hoy en día, además de las estatinas, se pueden prescribir la ezetimiba, las resinas, los fibratos o las asociaciones existentes (ezetimiba/estatina; estatinas/fenofibrato; Estatina/niacina)<sup>(4)</sup> pero, de todas las alternativas, las estatinas son las más empleadas en la clínica actual, hecho que puede ser explicado por su bajo coste, eficacia probada y escasos efectos secundarios, aunque esta amplia difusión también podría desembocar en un incremento de la incidencia de eventos adversos en un corto periodo de tiempo, lo cual nos ha llevado a plantear los siguientes objetivos:

- Aportar una clara visión de la situación clínica actual.
- Explorar mecanismos de acción potencialmente responsables de los efectos adversos de algunas estatinas.
- Establecer la prevalencia de dichos efectos adversos.



## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Para la realización de este trabajo bibliográfico se han revisado las fichas técnicas de las estatinas comercializadas en España, consultando la información aportada por la AEMPS a través de la aplicación CIMA; la información de ficha técnica concerniente a los efectos adversos se ha agrupado y recogido en forma de tabla según la frecuencia de aparición y el órgano o sistema afectado. (Anexo I)

Se ha cumplimentado la información de la tabla con una revisión bibliográfica con el fin de conocer los mecanismos de acción, la prevalencia de efectos adversos, la aplicación y beneficios relacionados con las estatinas. Y, por último, se han revisado guías médicas para comprobar las nuevas recomendaciones y futuros tratamientos con los anticuerpos anticolesterol.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Actualmente, en España, más de tres de cada diez fallecimientos se deben a una enfermedad cardiovascular (ECV). Según el Instituto Nacional de Estadística (INE), las ECV son la principal causa de muerte en nuestro país, con un 31,72% aumentando en personas mayores de 50 años. Si tenemos en cuenta que los niveles elevados de colesterol se relacionan de manera directa con este tipo de accidentes, poder manejar esos niveles supondría una mejora en el estado de salud actual de nuestra sociedad.

Son múltiples las campañas realizadas para tratar de mejorar los hábitos de vida, pero no logran convencer a la población y es necesario recurrir a la medicación. Entre los diferentes fármacos comercializados para tratar las dislipemias, las estatinas son el grupo de elección, esto se debe a su probada eficacia y a su perfil de seguridad. Distintos ensayos clínicos han demostrado que las estatinas reducen sustancialmente la morbilidad cardiovascular y la mortalidad en pacientes con y sin cardiopatía coronaria existente<sup>(5)</sup>.

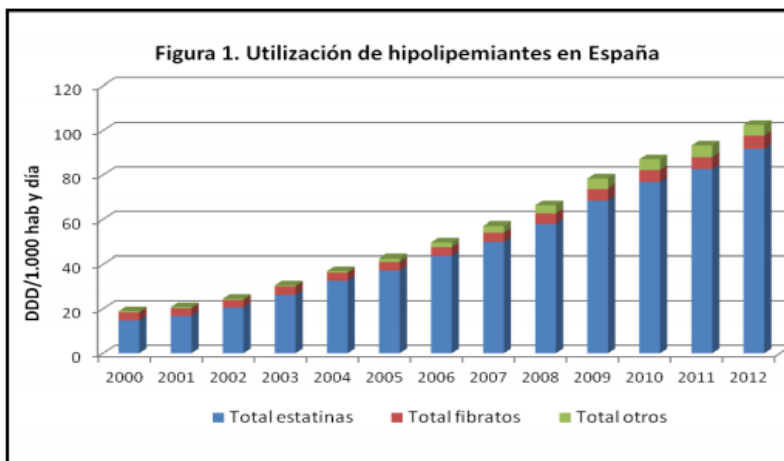
El principal efecto de las estatinas sobre el perfil lipídico es reducir el LDL-col<sup>(6)(7)</sup>, aunque el porcentaje de reducción va a depender de la estatina y de la dosis administrada<sup>(8)</sup> (Tabla I).



	Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pitavastatina	Pravastatina	Rosuvastatina	Simvastatina
Descenso ≤19%					5 mg		
Descenso ≤20-23%			10 mg		10 mg		5 mg
Descenso ≤24-28%		20 mg	20 mg		20 mg		10 mg
Descenso ≤29-35%	5 mg	40 mg	40 mg	1 mg	40 mg		20 mg
Descenso ≤36-41%	10 mg			2 mg		5 mg	40 mg
Descenso ≤42-46%	20 mg			4 mg		10 mg	80 mg
Descenso ≤47-50%	40 mg					20 mg	
Descenso ≤51-54%	80 mg					20-40 mg	
Descenso ≤55-57%						40 mg	
Descenso ≤58-62%						80 mg	

**Tabla I.** Dosis equivalentes de las distintas estatinas.

El último estudio disponible sobre el consumo de estatinas en España se llevó a cabo entre los años



**Figura I-** Utilización de hipolipemiantes en España

2000 y 2012 por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Los resultados muestran que el consumo de los hipolipemiantes se ha cuadruplicado (de 18,9 DHD<sup>a</sup> en el año 2000 a 102,6 DHD en el año 2012).

Entre estos hipolipemiantes, las estatinas fueron las más

<sup>a</sup> DHD: dosis por cada mil habitantes y día



consumidas, representando un 89,3% respecto al resto de fármacos hipolipemiantes<sup>(9)</sup>. (Figura I).

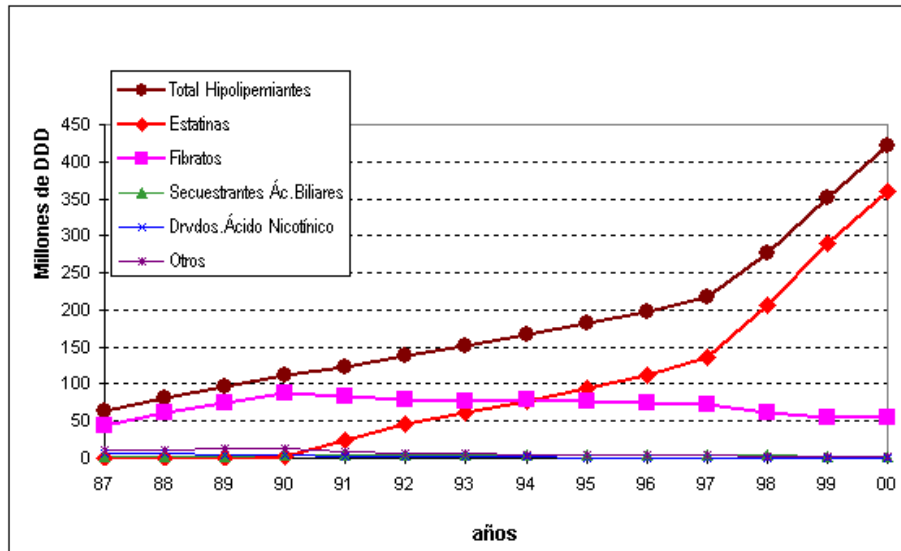


Figura II- Consumo de estatinas en España entre 2000-2001

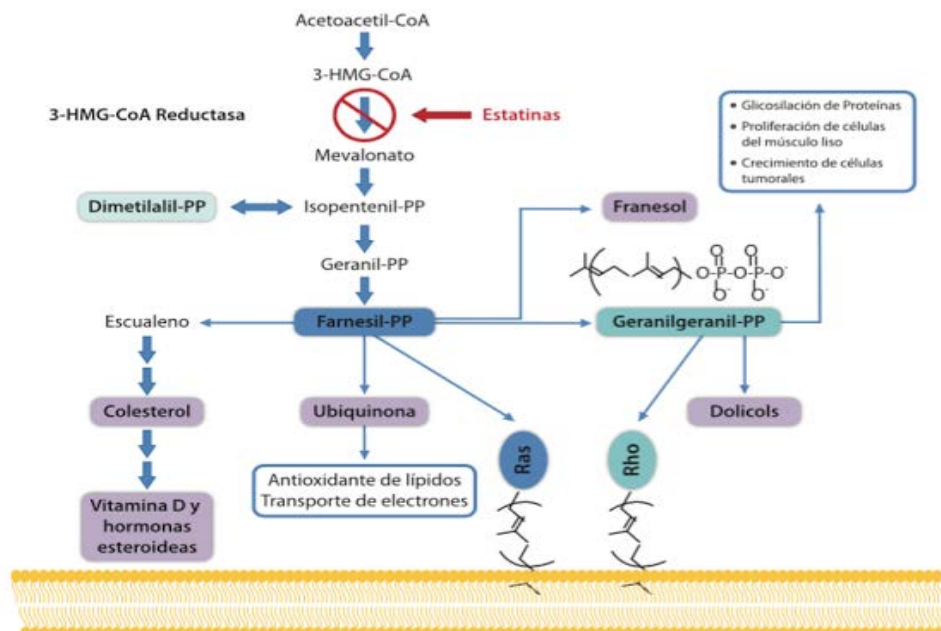


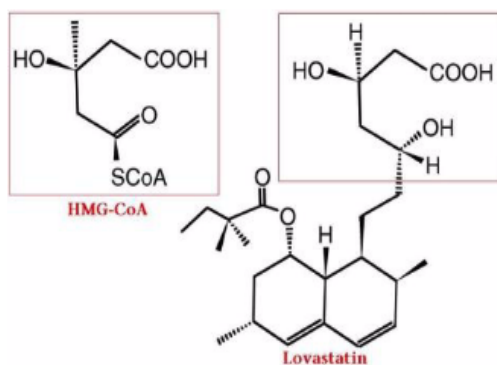
Figura III- Bloqueo de la ruta biosintética del colesterol por acción de las estatinas



Dentro de las estatinas, la Atorvastatina fue la más utilizada durante este periodo de estudio, pasando de un 3,8 DHD en 2000 a un 42,8 DHD en 2012 (diez veces mayor). Como segundo fármaco más consumido, se encuentra la Simvastatina, con 3,4 DHD en 2000 y 29,6 DHD en 2012. La suma de Atorvastatina y Simvastatina representaron en 2012 el 78,2% del consumo del total de estatinas. (Figura II)

El mecanismo de acción de las estatinas, se debe a que inhiben de forma competitiva, parcial y reversible la enzima *3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa*. Esta enzima cataliza la conversión del HMG-CoA a mevalonato que es un metabolito clave en la biosíntesis de colesterol.

La inhibición de la enzima se debe al gran parecido estructural de las estatinas con el HMG-CoA. Además la afinidad de las estatinas por la enzima es de 1.000 a 10.000 veces superior a la del sustrato natural.



**Figura IV-** Comparación estructural entre la lovastatina y el sustrato de la *HMGCoA-reductasa*

Esto provoca la disminución del colesterol intrahepático, que se ve compensado por un aumento en la expresión de los receptores de LDL-col e implica incremento del aclaramiento sanguíneo de esta lipoproteína.

Pero, derivada de esta reducción van a surgir otra serie de eventos; recordar que el colesterol es un componente de las membranas biológicas y de las balsas lipídicas, en las cuales se une a moléculas tipo esfingolípidos y proteínas a

través de inositoles (en concreto el GPI) y de ese modo va conformando estructuras con marcadas funciones como el reclutamiento de moléculas sobre la cara interna de la membrana. Algunas de las moléculas a reclutar, son el receptor de células T, las moléculas de CMH-II, el antígeno asociado a la función leucocitaria 1 (LFA-1) y el antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA-4)<sup>(10)</sup> y moléculas desde las cuales se da el inicio de la señalización intracelular. Además, las balsas de lípidos están relacionadas con otras funciones como la apoptosis, el transporte de vesículas hacia la membrana celular y la endocitosis.



Y Otro efecto derivado del bloqueo de la síntesis de mevalonato es la reducción de la producción de compuestos isoprenoides no esteroideos. Todos ellos cumplen funciones claves en la prenilación de proteínas, importantes en la señalización celular.

La vida media de la mayoría de las estatinas es de 1-3 horas<sup>(11)</sup>. Sin embargo la vida media de la Atorvastatina y de la rosuvastatina es de 15 y 18-19 horas, respectivamente. La vida media indica el tiempo de permanencia en el organismo, al ser tan alta, el efecto hipolipemiante es de mayor duración, así como todos los efectos secundarios que conlleve la estatina en cuestión.

La pravastatina y rosuvastatina son estatinas hidrofílicas. Lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina y simvastatina son lipofílicas.<sup>(12-14)</sup> Una mayor lipofilia condiciona una mayor permeabilidad tanto a nivel de la BHE como de la membrana sarcolémica, con lo que se favorece su penetración y potencial de toxicidad a estos niveles. De acuerdo a estos datos de vida media y lipofilia, se espera que la atorvastatina presente mayores efectos secundarios (por su alta vida media y carácter lipófilo). La rosuvastatina es hidrofílica, por lo que, a pesar de su alta vida media, se espera una menor toxicidad. En contraposición, la pravastatina presentaría unos valores de toxicidad aún más bajos, ya que combina buenos valores de vida media y lipofilia.

En intestino y en hígado, el CYP-450 es responsable del metabolismo de la mayoría de estatinas<sup>(15)(16)</sup>. Lovastatina, simvastatina y atorvastatina, son metabolizadas por el isoenzima CYP3A4 y fluvastatina y pitavastatina lo hacen por el isoenzima CYP2C9<sup>(13)(14)</sup> Los fármacos o sustancias que inhiban o se unan a estas isoenzimas<sup>(17)</sup> pueden aumentar los niveles plasmáticos de dichas estatinas,<sup>(13)</sup> incrementando el riesgo de toxicidad. De igual modo, los pacientes con variaciones genéticas en la actividad de la enzima CYP pueden estar en mayor riesgo de presentar efectos secundarios músculo-esqueléticos asociados a estatinas.<sup>(18)(19)</sup>

Estos datos de farmacodinamia se completan en la siguiente tabla<sup>(20)</sup> (Tabla II)



**Tabla II- Farmacocinética de Estatinas**

Características	Atorvastatina	Lovastatina	Simvastatina	Pravastatina	Fluvastatina	Rosuvastatina
BDP	12%	<5%	<5%	17%	24%	20%
Eliminación urinaria	<2%	10%	13%	20%	5%	10%
Eliminación fecal	98%	83%	60%	70%	90%	90%
Unión a proteínas	>90%	>95%	95%	50%	98%	88%
Metabolismo	3A4	3A4	3A4	Sulfatación	2C9	2C9
Lipofilicidad	Lipofílica	Lipofílica	Lipofílica	Hidrofílica	Hidrofílica	Hidrofílica

La pravastatina es la única estatina que no sufre significativamente un metabolismo hepático por el citocromo P-450, esto es importante a la hora de prevenir interacciones, sobre todo en pacientes polimedicados<sup>(21)</sup>. Los presentes valores de farmacocinética y farmacodinamia, nos lleva a esperar un mejor perfil de seguridad para la pravastatina. Se confirmará más adelante con los resultados obtenidos.

Tras la revisión de las fichas técnicas de las estatinas de mayor uso, se han recopilado los efectos adversos observados tanto en ensayos clínicos como en periodo de postcomercialización clasificándose en el (anexo I), según la frecuencia de aparición y el órgano o sistema afectado.

Para conseguir generarnos datos de frecuencia homogéneos, las reacciones adversas se han clasificado en función de su frecuencia según la convención: frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy raros ( $< 1/10,000$ ); frecuencia no conocida (no se puede establecer en función de los datos disponibles).



A primera vista resaltan como efectos adversos más comunes y repetitivos en la mayoría de las estatinas, aquellos que afectan sobre todo al sistema gastrointestinal, inmunológico, a la piel y al sistema musculoesquelético, siendo este último el que cobra mayor relevancia por generar mayor preocupación, es por ello por lo que se le prestará mas atención durante el trabajo.

Como visión general se puede comentar que la atorvastatina es la que produce mayor incidencia de efectos adversos, muchos de ellos frecuentes, como reacciones alérgicas, cefaleas, hiperglucemia, mialgia, dolor de espalda, espasmos musculares, hinchazón de las articulaciones, artralgia, estreñimiento, náuseas, diarrea, flatulencia, dispepsia, dolor faringolaríngeo y epistaxis. Con la atorvastatina se observan además (frecuente) niveles elevados de creatina quinasa en sangre. Del mismo modo, la estatina de la que menos efectos adversos se recogen es la simvastatina, seguida de pravastatina.

### ***Efectos sobre la visión:***

De acuerdo a los resultados del **anexo 1**, las estatinas que pueden afectar a la visión con una incidencia de poco frecuente a rara son la pravastatina, lovastatina y atorvastatina. Los efectos secundarios que pueden aparecer son visión borrosa y alteración en la visión.

Según un estudio realizado en 131.755 pacientes tratados con estatinas en la FDA, 2325 casos reportaron efectos adversos oculares (1,8%). Las estadísticas mostraron que la proporción de efectos adversos oculares varía de forma significativa entre las diferentes estatinas ( $p < 0,0001$ ). El efecto adverso más frecuente recogido fue visión borrosa, con un 48,4%, correspondiente a 64 pacientes; y trastorno de la visión (25,7%). Estos datos confirman los resultados obtenidos en el anexo 1.

Además, del total de pacientes que presentaron efectos adversos en la visión, el 30,3% estuvieron asociados a alteraciones sobre el sistema musculoesquelético, mientras que en la gran mayoría (60,9%) la visión era la única afectación. Este estudio se hizo de forma retrospectiva entre los años 1988 y 2013. Sin embargo otro estudio realizado con los datos recogidos por ADRAC entre los años 1988 y 2011, aunque con un tamaño muestral menor, sólo 136 casos, mostraba que 47 pacientes presentaron visión borrosa y 64 alteraciones de la



visión (lo contrario que en el estudio anterior, donde la visión borrosa fue una manifestación mayoritaria).

Los resultados de estos dos estudios concluían que, todas la estatinas producían efectos adversos oculares y que la atorvastatina presentó una mayor incidencia de estos efectos<sup>(22)</sup>.

### ***Efectos sobre el sistema nervioso:***

En cuanto a efectos adversos neurológicos, los resultados que hemos obtenido indican que la cefalea se presenta con mayor incidencia, siendo frecuente en pacientes tratados con rosuvastatina, fluvastatina y atorvastatina, poco frecuente en pravastatina y rara en lovastatina y simvastatina. La neuropatía periférica, por su lado, aunque menos frecuente, es el efecto adverso neurológico más grave. Se acepta como neuropatía periférica secundaria al empleo de estatinas aquella que aparece tras la introducción de éstas y revierte tras su retirada, independientemente de la concentración de colesterol en la sangre u otros factores asociados<sup>(23)</sup>. Los síntomas se relacionan al tipo de nervio que se afecta y pueden percibirse a través de un período de días, semanas o años<sup>(24)</sup>. La debilidad muscular es el síntoma más común. Otros síntomas pueden incluir calambres dolorosos, fasciculaciones, pérdida de masa muscular, degeneración de los huesos, y cambios en la piel, el pelo y las uñas. Estos cambios degenerativos generales también pueden ser el resultado de la pérdida de fibras de los nervios sensoriales o autonómicos.

La neuropatía periférica puede aparecer en cualquier momento con un crecimiento de la incidencia a partir del cuarto mes. Algunos autores defienden que el riesgo aumenta con un uso prolongado<sup>(25)</sup>.

Se postula una relación inversamente proporcional entre la duración del tratamiento y la reversibilidad de la neuropatía<sup>(26)</sup>, por lo que es importante su detección y tratamiento precoz.

En cuanto a los resultados del anexo, la frecuencia es rara en el caso de atorvastatina, lovastatina y simvastatina; y muy rara en pravastatina, aparece particularmente cuando se utiliza durante un tiempo prolongado. De fluvastatina no se recoge este efecto adverso y en el caso de rosuvastatina es de frecuencia desconocida.



### ***Prevalencia:***

Apenas existen datos de la frecuencia de esta patología, dado que en su mayoría proceden de estudios clínicos no diseñados de modo específico. No obstante, dichos estudios han permitido la definición de la neuropatía por estatinas como entidad clínica, demostrando una relación causa-efecto<sup>(27,28)</sup>. Por lo general, son efectos de aparición tardía con relación a la duración del tratamiento en la mayoría de los estudios<sup>(29,30)</sup>. La incidencia anual estimada de neuropatía por estatinas, así como su prevalencia, no supone un factor limitante en su empleo<sup>(31)</sup>. El riesgo relativo oscila entre 1,3 y 2,5, pudiendo llegar hasta 4,1<sup>(29)</sup>. La relación riesgo/ beneficio resulta muy favorable a la protección cardiovascular<sup>(32,30)</sup>

### ***Efectos sobre el sistema neuromuscular:***

A partir de los resultados obtenidos (Anexo I), el efecto adverso que puede aparecer con mayor frecuencia es la mialgia<sup>(9)</sup> (es el caso de pacientes tratados con rosuvastatina y atorvastatina). Miopatía, miositis y rabdomiólisis se observan, aunque raramente, en rosuvastatina, atorvastatina, lovastatina y simvastatina. En el caso de pravastatina, rabdomiólisis, miopatía y miositis son muy raras. Los pacientes tratados con fluvastatina muestran mialgia y miopatía con rara frecuencia y muy raramente rabdomiólisis y miositis. La miopatía necrosante inmunomediada es de frecuencia desconocida en rosuvastatina, fluvastatina, atorvastatina y lovastatina.

La afectación al sistema neuromuscular por el uso de estatinas es un hecho que, aunque poco frecuente, parece estar experimentando un aumento en su incidencia.<sup>(33)</sup> Se han llevado a cabo numerosos estudios para explicar los cambios fisiopatogénicos responsables de estas manifestaciones neuromusculares y se han estudiado más desde el punto de vista del músculo que del nervio.

Es bien sabido que, como se ha explicado anteriormente, las estatinas actúan de forma relativamente precoz en la cadena enzimática de la síntesis de colesterol endógeno mediante una inhibición competitiva de la Hidroximetil Glutaril - Coenzima A reductasa. Se produce de esta manera un descenso de todos los metabolitos implicados en esta vía y de sus productos finales (colesterol, ubiquinona y proteínas isopreniladas).



Los hechos más relevantes que pueden explicar esta afectación neuromuscular son:

- El descenso en la síntesis de proteínas isopreniladas (farnesil pirofosfato y geranil pirofosfato) produce una disminución de diferentes marcadores intracelulares, especialmente de la proteína Rhoc, dando lugar a una inhibición de la proliferación de la musculatura lisa y a una inducción de la apoptosis de los miocitos<sup>(34)</sup>.
- La alteración del sistema ubiquitina-proteosoma y la disminución de coenzima Q produce una alteración de la cadena respiratoria mitocondrial, desviando el metabolismo hacia la anaerobiosis con el consecuente exceso de radicales libres, lo cual genera daño por citotoxicidad. Desde el punto de vista muscular, este efecto se evidencia más en condiciones de estrés celular como, por ejemplo, tras hacer ejercicio<sup>(35)</sup>.
- Alteración en el transporte transmembrana<sup>(36)</sup> por variación de la permeabilidad celular al modificar las concentraciones de colesterol. Esto condiciona un descenso del transporte pasivo y un aumento de la labilidad de la membrana. Las estatinas también producen alteraciones de las ATP-etasas Na/K y Na/Ca que podrían contribuir a la miotoxicidad por un aumento del calcio intrasarcoplásmico.
- Interferencia en la síntesis de las selenoproteínas al impedir la isopentilación de selenocisteína-ARNt<sup>(37)</sup>. Este mecanismo cobra más importancia en el nervio.
- Finalmente, se les atribuye una función inmunomoduladora al favorecer la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC-I) en la membrana del sarcolema, lo que favorecería la apoptosis de los miocitos<sup>(31)</sup>.

El daño muscular se produce intracelularmente, afectando de forma predominante al sarcolema y a los túbulos T, observándose separación de la membrana plasmática, desviación de la línea Z y vacuolización. El daño exclusivo del sistema T, estadio probablemente inicial, no produce aumento de CK, lo que dificulta el diagnóstico de casos incipientes.

Se observan alteraciones en el 66% de las muestras de biopsia<sup>(20)</sup>: con hallazgos inespecíficos en un 20%, datos de rabdomiólisis en el 33% y signos de microvasculitis en el 10%.

Los test de contracción muscular tanto in vivo con halotano y cafeína como in vitro se encuentran alterados<sup>(38)</sup>; este hecho apoya la teoría del aumento del metabolismo anaerobio y de la homeostasis del calcio intracelular. La cinética de recuperación del pH suele encontrarse



significativamente enlentecida, tal y como muestra la disminución en el flujo protónico, lo cual puede deberse tanto a una alteración mitocondrial como a una alteración en el transporte transmembrana.

### *Prevalencia afectación muscular:*

Dada la alta difusión de las estatinas, la incidencia de efectos adversos musculares puede incrementarse en un corto periodo de tiempo. En general, se estima que entre los pacientes tratados con este tipo de anticolesterolemiantes, de 3 a un 5% sufre algún tipo de disfunción muscular a lo largo de todo el tratamiento<sup>(17)</sup>. En su mayoría son mialgias leves que pueden llegar a suponer hasta un 25% de los efectos secundarios<sup>(21)</sup>.

La aparición de miopatía en pacientes que usan estatinas en monoterapia, según estudios retrospectivos, es de un 0,12% y asciende hasta un 0,22% si se emplean en combinación con otro fármaco que acentúe su efecto, en especial fibratos<sup>(39)</sup>. En un metaanálisis que incluyó 18 ensayos prospectivos aleatorizados, esta incidencia ascendió hasta un 0,5%, y se calcula que el número de pacientes necesario a tratar (NNT) para la aparición de un caso grave de miopatía (CK mayor de 100 veces el valor normal) es de 3.400<sup>(40)</sup>.

En el caso de rabdomiólisis la incidencia es bastante baja<sup>(17)</sup>, aproximadamente de 3 por 100.000, con una mortalidad cercana al 10%. La única estatina que parece haber demostrado un riesgo hasta cuatro veces menor de rabdomiólisis es la fluvastatina, metabolizada por el CYP2A9.

Aunque la mayoría de los estudios no considera el carácter hidro o liposoluble de las estatinas empleadas en relación con la toxicidad<sup>(41)</sup>, sí se aprecia una tendencia dependiente de la dosis<sup>(42)</sup>.

### *Población de riesgo:*

Tienen mayor riesgo de sufrir complicaciones musculares por el uso de estatinas<sup>(15)(16)</sup> aquellos sujetos con:

- Alteraciones en el metabolismo graso.
- Edad > 75 años, con un riesgo relativo adicional del 17%.
- Sobrepeso u obesidad.
- Cirugía reciente.



- Pluripatología asociada: diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia renal o alteraciones hepáticas o tiroideas<sup>(43)</sup>.
- Polimedicados, empleo combinado de fibratos u otros fármacos como ciclosporina, macrólidos, warfarina, digoxina, azoles, etc.
- Sexo masculino.
- Historia familiar de hipertermia maligna.
- Miopatía previa.
- Determinados polimorfismos genéticos de canales transmembrana y de coenzima Q10<sup>(15)(16)</sup>.

### ***Efectos sobre el sistema endocrino:***

Según los resultados obtenidos (Anexo I), la incidencia de hiperglucemia es frecuente en el caso de atorvastatina. También se observa para este mismo fármaco, de manera poco frecuente, ganancia de peso e hipoglucemia. La rosuvastatina también afecta a este sistema, causando diabetes mellitus con una incidencia frecuente.

En general, las estatinas pueden aumentar el riesgo de diabetes al aumentar la resistencia a la insulina. En el año 2010 se publicó en la revista *The Lancet*<sup>(44)</sup> un metaanálisis estudiando la relación entre las dosis máximas de Atorvastatina y Rosuvastatina con el desarrollo de novo de Diabetes Mellitus, en pacientes que utilizaban estatinas frente a Placebo. Los resultados demostraron un empeoramiento de los niveles de insulina y la HbA1c en pacientes expuestos.

Las estatinas disminuyen los metabolitos que se producen a través de la vía de síntesis de colesterol, como los isoprenoides y la ubiquinona (CoQ10), lo cual podría causar el empeoramiento del control glucémico y aumentar la resistencia a la insulina.

Además, los Isoprenoides regulan a la alta el transportador tipo 4 de glucosa (GLUT-4)<sup>(11)</sup>. Por otro lado, la disminución de ubiquinona genera un retraso en la producción de ATP, afectando de esta manera la secreción de insulina de las células  $\beta$ .

Otro estudio<sup>(45)</sup> evaluó los niveles plasmáticos de insulina y albúmina glucosilada, sobre una muestra de 252 pacientes. Se utilizaron dosis máximas de Rosuvastatina (40 mg/día) y Atorvastatina (80mg/día). A estas dosis, se incrementaron de forma significativa ( $p < 0,05$ ) los



niveles de insulina promedio en 5,2% para la rosuvastarina y un 8,7% en el caso de la atorvastatina.

## **CONCLUSIÓN**

- El consumo de las estatinas se ha cuadruplicado en los últimos diez años. Son medicamentos muy eficaces, seguros y de bajo coste que, pueden indicarse haciendo de ellos un uso racional. Por lo general, son bien toleradas, excepto por algunos eventos adversos que, aunque no son de alta frecuencia, en algunos casos sí pueden llegar a ser muy graves. Estos eventos deben ser tomados en consideración para lograr un mejor tratamiento de los pacientes dislipoproteinémicos. Por ello, es importante atenderse a las condiciones individuales de cada paciente, y hacer un seguimiento para prevenir posibles efectos indeseables.
- El conocimiento y medición de estos efectos negativos, cobra cada vez más importancia, debido sobre todo al incremento de su incidencia, que se espera que seguirá en aumento los próximos años. Sería interesante y sobre todo necesario, seguir valorando la relación riesgo/beneficio en el futuro.
- Se han llevado a cabo numerosos estudios relativos a los mecanismos de acción posibles para estos efectos, muchos de ellos siguen en investigación. Se conoce que la reducción de metabolitos, como isoprenoides y ubiquinona, está muy relacionada con la aparición de muchos de los eventos negativos<sup>(24)</sup>.
- Las interacciones medicamentosas, las altas dosis, la edad, el sexo, y otras enfermedades concomitantes como la diabetes, pueden condicionar efectos colaterales indeseables, como los trastornos del sistema nervioso central, la opacidad del cristalino o la elevación de las transaminasas, entre otros, que pueden afectar notablemente la calidad de vida de los pacientes<sup>(9)</sup>.
- El efecto secundario más relevante es la mialgia, con una frecuencia de 3 al 5% del total de efectos adversos. La rabdomiólisis, aunque de menor frecuencia, es uno de los efectos colaterales más graves, por ello sería el que más debe tomarse en consideración.
- Los nuevos tratamientos en investigación podrían reducir estos efectos adversos en los próximos años. Hoy en día se dispone de nuevos fármacos reductores del LDL-col con mecanismos de acción distintos a los ya conocidos, y que tienen una gran efectividad



en pacientes con hipercolesterolemia. Estos, incluyen los inhibidores de la proteína transferidora de triglicéridos microsomales (Lomitapide), los oligonucleótidos antisentido contra Apo B (Mipomersen) y los Anticuerpos Monoclonales anti-proteína convertasa subtilisinakexina tipo 9 (PCSK9)<sup>(46)</sup>. Sería importante valorar la relación coste/beneficio de estas nuevas alternativas, pues el tratamiento de los efectos adversos por el uso de estatinas<sup>(47)(48)</sup> (ingresos hospitalarios, medicación...) podría suponer un gasto económico importante, aumentando el gasto real del tratamiento con estos hipolipemiantes.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Endo, Akira; Kuroda M.; Tsujita Y. (December 1976). "ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinium*". *Journal of Antibiotics (Tokyo)* 29 (12): 1346–8.
2. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *The Lancet*. 2007; 370(9601):1781–90.
3. Búsqueda por volumen. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Online]. [accessed 2016 Jan 21]. Available at: [http://www.msssi.gob.es/bibliopublic/publicaciones/recursos\\_propios/infmedic/porvolumen/home.htm](http://www.msssi.gob.es/bibliopublic/publicaciones/recursos_propios/infmedic/porvolumen/home.htm)
4. Cardiovascular P. I Conferencia de Prevención y Promoción de la Salud en la Práctica Clínica en España. *Atención Primaria*. 2008; 40(9):473–4.
5. Prevención cardiovascular. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
6. Fonseca FAH, Ruiz A, Cardona-Muñoz EG, Silva JM, Fuenmayor N, Marotti M. The DISCOVERY PENTA study: a Direct Statin Comparison of LDL -C Value – an Evaluation of Rosuvastatin therapy compared with atorvastatin. *Current Medical Research and Opinion*. 2005; 21(8):1307–15.
7. García-Sabina A, Gullín-Dávila J, Sempere-Serrano P, González-Juanatey C, Martínez-Pacheco R. Consideraciones específicas en la prescripción e intercambio terapéutico de estatinas. *Farmacia Hospitalaria*. 2012; 36(2):97–108.
8. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol Fundamental and Clinical Pharmacology*. 2005; 19(1):117–25.
9. Lee A. Adverse drug reactions. London: Pharmaceutical Press; 2006.
10. Torrecilla E, González-Muñoz M, García-Iglesias F, Lahoz C, Laguna F, Mostaza JM. Modificaciones en la activación y la expresión de moléculas de adhesión y receptores celulares monocitarios en pacientes hipercolesterolémicos tratados con pravastatina. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2009; 21(2):45–50.
11. Bener A, Dogan M, Barakat L, Al-Hamaq AOA. Comparison of Cost-Effectiveness, Safety, and Efficacy of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Pravastatin, and Simvastatin in Dyslipidemic Diabetic Patients With or Without Metabolic Syndrome. *Journal of Primary Care & Community Health*. 2014; 5(3):180–7.
12. Rosenson RS. Current overview of statin-induced myopathy. *Am J Med*. 2004 Mar 15;116(6):408–416.
13. Chatzizisis YS, Koskinas KC, Misirli G, Vaklavas C, Hatzitolios A, Giannoglou GD. Risk factors and drug interactions predisposing to statin-induced myopathy: implications for risk assessment, prevention and treatment. *Drug Saf*. 2010 Mar 1;33(3):171–187. doi: 10.2165/11319380-000000000-00000.
14. Mukhtar RY, Reid J, Reckless JP. Pitavastatin. *Int J Clin Pract*. 2005 Feb;59(2):239–252
15. Oh J, Ban MR, Miskie A, Rebecca L, Pollex RL, Hegele RA. Genetics determination of statin intolerance. *Lipids Health Dis* 2007; 6: 7-12.
16. McClure DL, Valuck RJ, Glanz M, Hokanson JE. Systematic review and meta-analysis of clinically relevant adverse events from HMG CoA reductase inhibitor trials worldwide from 1982 to present. *Pharmaco-epidemiol* 2007; 16: 132-43.
17. Omar MA, Wilson JP, Cox TS. Rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 288-95.
18. Mulder AB, van Lijf HJ, Bon MA, et al. Association of polymorphism in the cytochrome CYP2D6 and the efficacy and tolerability of simvastatin. *Clin Pharmacol Ther*. 2001 Dec;70(6):546–551.
19. Ghatak A, Faheem O, Thompson PD. The genetics of statin-induced myopathy. *Atherosclerosis*. 2010 Jun;210(2):337–343. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.11.033.
20. Nawarskas JJ. HMG-CoA reductase inhibitors and coenzyme Q10. *Car-di-ol Rev* 2005; 13: 76-9.
21. Christopher-Stine L. Statin myopathy: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 647-53.
22. Mizranita V, Pratisto EH. Statin-associated ocular disorders: the FDA and ADRAC data. *International Journal of Clinical Pharmacy Int J Clin Pharm*. 2015; 37(5):844–50.
23. Corrao G, Zambon A, Bertu L, Botteri E, Leoni O, Contiero P. Lipid lowering drugs prescription and the risk of peripheral neuropathy: an exploratory case-control study using automated databases. *J Epidemiol Commun Health* 2004; 58: 1047-51.
24. Zarowitz BJ. Are Statins Safe? *Geriatric Nursing*. 2007; 28(4):212–7.
25. Gaist D, García Rodríguez LA, Huerta C, Hallas J, Sindrup SH. Are users lipid-lowering drugs at increased risk of peripheral neuropathy? *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 56: 931-3.
26. Jeppensen U, Gaist D, Smith T, Sindrup SH. Statin and peripheral neuropathy. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 91: 667-8.



27. Formaglio M, Vial C. Statin induced neuropathy: myth or reality? *Rev Neurol (Paris)* 2006; 162: 1286-9.
28. Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, García-Rodríguez LA, Hallas J, Sindrup SH. Statins and risk of polyneuropathy: a case-control study. *Neurology* 2002; 58: 1333-7.
29. Pascuzzi RM. Peripheral neuropathies in clinical practice. *Med Clin North Am* 2003; 87: 697-724.
30. Backes JM, Howard PA. Association of HMG-CoA reductase inhibitors with neuropathy. *Am J Pharmacother* 2003; 37: 274-8.
31. Van der Pas J, Hengstaman GJ, Ter Laak HJ, Born GF, Van Engelem BG. Diagnostic value of MHC class I staining in idiopathic inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 136-9.
32. Abellán-Miralles I, Sánchez-Pérez RM, Pérez-Carmona N, Díaz-Márin C, Mallada-Frechín J. Mononeuropatía múltiple asociada a tratamiento con pravastatina. *Rev Neurol* 2006; 43: 659-61.
33. Sewright KA, Clarkson PM, Thompson PD. Statin myopathy: incidence, risk factors, and pathophysiology. *Curr Atheroscler Rep* 2007; 9: 389-96.
34. Zhang FL, Casey PJ. Protein prenylation: molecular mechanism and functional consequences. *Annu Rev Biochem* 1996; 65: 241-69.
35. Urso ML, Clarkson PM, Hittel D, Hoffman EP, Thompson PD. Changes in ubiquitin proteasome pathway gene expression in skeletal muscle with exercise and statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2560-6.
36. Baker SK, Tarnopolsky MA. Statin myopathies: pathophysiologic and clinical perspectives. *Clin Invest Med* 2001; 24: 258-72.
37. Moosman B, Behl C. Selenoprotein synthesis and side-effects of statins. *Lancet* 2004; 363: 892-4.
38. Guis S, Figarella-Branger D, Matiel JP, Nicoli F, Le Fur Y, Kozak-Ribbens G, et al. In vivo and in vitro characterization of skeletal muscle metabolism in patients with statin induced adverse effects. *Art Rheum* 2006; 55: 551-7.
39. Shanahan RL, Kerzee JA, Sandhoff BG, Carroll NM, Merenich JA. Low myopathy rates associated with statins as monotherapy or combination therapy with interacting drugs in a group model health maintenance organization. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 345-51.
40. Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataronis GR. Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Ther* 2006; 28: 26-35.
41. Kahani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, et al. Risks associated with statin therapy. A systematic overview of randomized clinical trial. *Circulation* 2006; 114: 2788-97.
42. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006; 97: 52-60.
43. SEMICYUC | ARIAM. SEMICYUC | ARIAM [Online]. [accessed 2016 Jan 21]. Available at: <http://www.semicyuc.org/temas/investigacion/registros/ariam>
44. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *The Lancet*. 2010;375(9716):735-42
45. N. Thongtang, M. Ai, S. Otokozawa, T.V. Himbergen, B.F. Asztalos, K. Nakajima, E. Stein, P.H. Jones and E.J. Schaefer, Effects of maximal atorvastatin and rosuvastatin treatment on markers of glucose homeostasis and inflammation, *Am J Cardiol* 107 (2011), pp. 387–392
46. Robinson JG, Colhoun HM, Bays HE, Jones PH, Du Y, Hanotin C, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab as Add-on Therapy in High-Cardiovascular-Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Atorvastatin (20 or 40 mg) or Rosuvastatin (10 or 20 mg): Design and Rationale of the ODYSSEY OPTIONS Studies. *Clin Cardiol Clinical Cardiology*. 2014; 37(10):597–604.
47. Salas MD, Bobadilla JFD, Ferro B, Rejas J. Análisis del impacto presupuestario para el Sistema Nacional de Salud de la combinación fija de amlodipino 5 o 10mg y atorvastatina 10mg. *Farmacia Hospitalaria*. 2010; 34(4):170–80.
48. Vegazo O, Banegas JR, Civeira F, Aisa PLS, Jiménez FJ, Luengo E. Prevalencia de dislipemia en las consultas ambulatorias del Sistema Nacional de Salud: Estudio HISPALIPID. *Medicina Clínica*. 2006; 127(9):331–4.
49. Brotons C, Royo-Bordonada M, Álvarez-Sala L, Armario P, Artigao R, Conthe P, et al. Adaptación española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular. *Revista Clínica Española*. 2006; 206(1):17–8.
50. causevic-Ramosevac A, Semiz S. drug interactions with statins. *Acta pharmaceutical*. 2013; 63.
51. Codificación Clínica con la CIE-9-MC. Unidad Técnica de la CIE-9-MC para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Online]. [accessed 2016 Jan 21]. Available at: <http://www.msssi.gob.es/estadestudios/estadisticas/normalizacion/clasifenferm/boletines/home.htm>
52. F. Villa Alcázar Luis. *Medimecum* 2015: guía de terapia farmacológica. Madrid: Springer Healthcare Ibérica; 2015.
53. Galán AM. Los valores de la proteína C reactiva obtenidos después del tratamiento con estatinas determinan el pronóstico del paciente. *FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria*. 2005; 12(6):429.



54. Neuvonen P, Niemi M, Backman J. Drug interactions with lipid-lowering drugs: Mechanisms and clinical relevance. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2006; 80(6):565–81.
55. Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science*. 2001 May 11;292(5519):1160–1164.

