



**Facultade de Enfermaría e Podoloxía
UNIVERSIDADE DA CORUÑA**

GRADO EN ENFERMERÍA

Curso académico 2012/2013

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Principales reacciones adversas e interacciones
de las estatinas descritas durante el tratamiento
de la hipercolesterolemia.

Lidia Parada Pena

Ferrol 15 de mayo del 2013

Trabajo de Fin de Grado tutorizado por:

Dra. Lucía Núñez Fernández.

ÍNDICE.....	3
1. Resumen estructurado.....	6
2. Introducción.....	7
2.1. Lípidos.....	7
2.1.1. Lipoproteínas.....	8
2.1.1.1. Estructura y composición.....	8
2.1.1.2. Vías de transporte y metabolismo de las lipoproteínas.....	10
2.1.2. Dislipemias.....	12
2.1.2.1. Clasificación de las dislipemias primarias.....	13
2.1.2.1.1. Hipercolesterolemia.....	13
2.1.2.1.2. Hipertrigliceridemia.....	13
2.1.2.1.3. Hiperlipidemia mixta.....	14
2.1.2.1.4. Trastornos de las HDL.....	14
2.1.2.2. Dislipemia secundaria.....	14
2.1.2.3. Diagnóstico de las dislipemias.....	14
2.2. Tratamiento de las hipercolesterolemias.....	14
2.2.1. Tratamiento dietético.....	15
2.2.2. Corrección de los factores de riesgo.....	15
2.2.3. Tratamiento farmacológico.....	15
2.2. Estatinas.....	16
2.2.1. Mecanismo de acción.....	16
2.2.2. Acciones farmacológicas.....	16
2.2.2.1. Acción hipolipemiente.....	16
2.2.2.2. Acciones pleiotrópicas.....	18
2.2.3. Características farmacocinéticas.....	20
2.2.4. Aplicaciones terapéuticas.....	22
2.2.5. Consideraciones de enfermería.....	22
2.3. Reacciones adversas.....	23
2.3.1. Definición de conceptos generales.....	24
2.3.2. Clasificación de las reacciones adversas.....	25
2.3.3. Factores asociados a la aparición de reacciones adversas.....	27

2.4. Interacciones.....	27
2.4.1. Clasificación de las interacciones farmacológicas	28
3. Formulación de la pregunta del estudio	28
4. Metodología.....	29
4.1. Búsqueda bibliográfica de las reacciones adversas de las estatinas.....	30
4.2. Búsqueda bibliográfica de las interacciones farmacológicas de las estatinas.....	33
5. Resultados.....	36
5.1. Revisión bibliográfica sobre las reacciones adversas de las estatinas.....	36
5.1.1. Sistemas y órganos fisiológicos afectados por las reacciones adversas de las estatinas.....	37
5.1.1.1. Atorvastatina	38
5.1.1.2. Fluvastatina.....	39
5.1.1.3. Lovastatina.....	39
5.1.1.4. Pravastatina	39
5.1.1.5. Rosuvastatina	39
5.1.1.6. Simvastatina	40
5.1.2. Comparación de los resultados obtenidos con las reacciones adversas de las fichas técnicas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)	40
5.1.3. Explicación fisiopatológica de las reacciones adversas	45
5.1.3.1. Miopatías y alteraciones genéticas	45
5.2. Interacciones farmacológicas de las estatinas	46
5.2.1. Principios activos y sus principales interacciones farmacológicas.....	47
5.2.1.1. Atorvastatina	48
5.2.1.2. Fluvastatina.....	48
5.2.1.3. Lovastatina.....	48
5.2.1.4. Pravastatina	48
5.2.1.5. Rosuvastatina	49

5.2.1.6. Simvastatina	49
5.2.2. Comparación de los estudios obtenidos con las fichas técnicas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).....	49
5.2.3. Explicación fisiopatológica de la interacciones farmacológicas	52
5.2.3.1. Medicamentos inductores del CYP3A4.....	53
5.2.3.2. Medicamentos inhibidores del CYP3A4.....	53
6. Síntesis de los resultados y discusión	53
6.1. Importancia de las reacciones adversas en el tratamiento con las estatinas.....	54
6.2. Importancia de las interacciones farmacológicas en el tratamiento con las estatinas	56
7. Conclusión	57
8. Agradecimientos	57
9. Bibliografía	58
10. Apéndice	64

1. RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción. La hipercolesterolemia es un importante factor de riesgo cardiovascular debido a la elevación de los niveles plasmáticos de colesterol LDL. Las estatinas son los fármacos de primera elección en su tratamiento por su eficacia y seguridad. Sin embargo presentan reacciones adversas (R.A.) e interacciones farmacológicas que debemos conocer.

Pregunta del estudio. Por ello, en este trabajo haremos una revisión bibliográfica y de las fichas técnicas de las principales estatinas para responder a: 1) ¿Cuales son las principales R.A. de las estatinas? 2) ¿Cuales son las principales interacciones farmacológicas de las estatinas?

Métodos. Se ha realizado una búsqueda bibliográfica a través de PubMed con términos tales como “*Adverse eventes*”, “*Drug Interaction*”, y los diferentes principios activos del grupo de las estatinas.

Resultados. Se han revisado 19 artículos sobre las R.A. de las estatinas y las principales son: insomnio, cefaleas, mareos, estreñimiento, diarrea, dispepsia, náuseas, dolor y debilidad muscular y mialgias. Además se han revisado 18 artículos sobre las interacciones farmacológicas y las principales se producen al coadministrarlas con los inductores/inhibidores del CYP3A4 y con los inhibidores de las proteínas transportadoras. En ambos casos se ha comparado los resultados con la ficha técnica de cada principio activo.

Conclusión. En este trabajo hemos visto que, aunque las estatinas son fármacos eficaces y seguros, presentan importantes R.A. e interacciones. Es muy importante que la enfermería conozca las R.A. y las interacciones de las estatinas, estando al día de los ensayos clínicos y consultando frecuentemente las fichas técnicas, para poder detectarlas precozmente y prevenirlas.

2. INTRODUCCIÓN

La primera causa de muerte en el mundo actual son las enfermedades cardiovasculares, entre ellas, la cardiopatía coronaria, las enfermedades cerebrovasculares y las arteriopatías periféricas. Estas enfermedades afectan principalmente al corazón y a los vasos sanguíneos. El 80% de los casos de enfermedades cardiovasculares son causados por ciertos factores de riesgo modificables, tales como: una mala dieta, la falta de ejercicio, el alcohol y el tabaco. Además, la hipercolesterolemia es una enfermedad que afecta al metabolismo de los lípidos y que unida a alguno de los factores de riesgo modificables tienen como consecuencia a la largo plazo el desarrollo de alguna enfermedad cardiovascular.

2.1. LÍPIDOS

Los lípidos son moléculas insolubles, esenciales para la biogénesis de la membrana celular y para mantener su integridad. También sirven como fuente de energía, como precursores hormonales y como moléculas señalizadoras. En el cuerpo humano nos podemos encontrar con tres tipos de lípidos (1):

A) Los más abundantes son los triglicéridos (TG), caracterizados por tener tres ácidos grasos unidos a un núcleo químico de glicerol. Además, forman el principal almacén de grasa y fuente de energía del organismo.

B) Un segundo tipo, los fosfolípidos, que se forman cuando un grupo fosfato sustituye a uno de los ácidos grasos en un triglicérido. Este tipo de lípidos son esenciales para formar las membranas plasmáticas.

C) La tercera clase de lípidos son los esteroides, un diverso grupo de sustancias con una estructura común denominada el núcleo de esteroide. El colesterol es el principal representante de este grupo. Sirve de elemento estructural básico de varios compuestos esenciales entre los que se incluyen la vitamina D, los ácidos biliares, el cortisol, el estrógeno y la testosterona (Figura 1) (2). Además tiene un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad arterioesclerótica.

Sin embargo, aunque el colesterol es claramente esencial para la vida, el

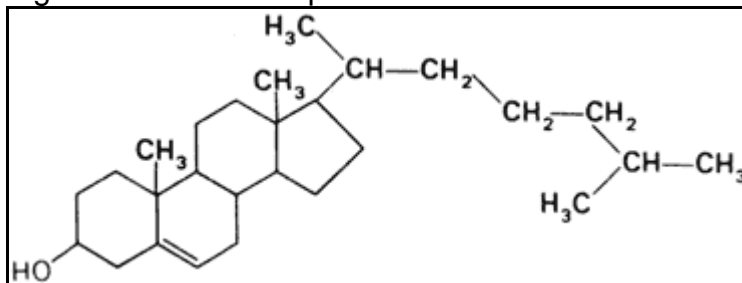
cuerpo sólo lo necesita en pequeñas cantidades. El colesterol de la dieta proviene exclusivamente de productos de origen animal y la *American Heart Association* recomienda una ingesta diaria de colesterol inferior a 300 mg.

2.1.1. Lipoproteínas

2.1.1.1. Estructura y composición

Los lípidos por sus características hidrofóbicas requieren vehículos que les permitan ser solubles en el agua para su transporte en la sangre (2).

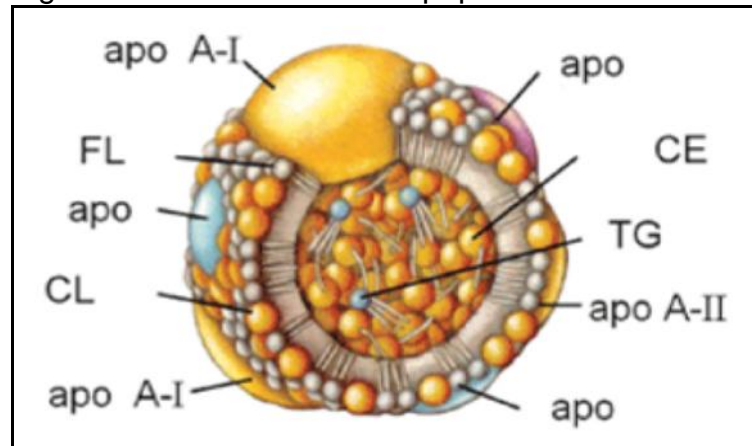
Figura 1. Estructura química del colesterol.



Para realizar este transporte, el organismo forma unos complejos llamados lipoproteínas que están compuestas por una capa superficial formada por una molécula de colesterol no esterificado y fosfolípidos dispuestos formando una monocapa (Figura 2). El núcleo hidrófobo de una lipoproteína contiene ésteres de colesterilo, moléculas de colesterol unidas a un ácido graso mediante un enlace éster, TG y tres ácidos grasos esterificados a una molécula de glicerol (3).

Existen cinco tipos de lipoproteínas que se clasifican de acuerdo a su composición, tamaño y peso, densidad y movilidad electroforética, que depende principalmente de la cantidad de apoproteína presente en el complejo (Tabla 1) (2).

Figura 2. Estructura de una lipoproteína



1. Quilomicrones, que transportan fundamentalmente las grasas de la dieta.
2. Las lipoproteínas de muy baja densidad (*very low density lipoproteins*, VLDL), que transportan los TG y el colesterol sintetizado en el hígado hacia los tejidos periféricos.
3. Las lipoproteínas de densidad intermedia (*intermediate-density lipoproteins*, IDL), que participan en el transporte del colesterol hacia los tejidos y órganos.
4. Las lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoproteins*, LDL), que representan el principal sistema de transporte del colesterol hacia las células de los tejidos periféricos y órganos en donde se utiliza para formar membranas plasmáticas o para sintetizar otros esteroides.

Tabla 1. Características generales y composición de las lipoproteínas (4).					
	Quilomicrones	VLDL	IDL	LDL	HDL
Densidad (g/mL)	< 0,95	0,95-1,006	1,006-1,019	1,019-1,063	1,063-1,210
Diámetro (nm)	100-1000	30-80	25-35	18-25	5-12
Composición (%)					
Proteína	1-2	8	18	25	40-55
Triglicérido	85	55	26	9	3-5
Colesterol	7	17	33	47	17-22
Fosfolípido	7	18	20	20	33-25
HDL, lipoproteínas de alta densidad; IDL, lipoproteínas de densidad intermedia; LDL, lipoproteínas de baja densidad; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.					

5. Las lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoproteins*, HDL), que transportan el colesterol desde los tejidos al hígado para su excreción en forma de ácidos biliares (3).

Las apolipoproteínas (también llamadas apoproteínas) son proteínas anfipáticas que se intercalan en la capa que cubre la superficie de las lipoproteínas. Las diferentes apolipoproteínas y sus funciones vienen reflejadas en la Tabla 2.

Tabla 2. Clasificación y función de las principales apolipoproteínas (4).	
Apolipoproteína	Función
A-I	Estructura de HDL, activador de LCAT
A-II	Estructura de HDL
A-IV	Activador de LCAT
B100	Estructura de VLDL/LDL, ligando del receptor de LDL
B48	Estructura de quilomicrones
C-I	Activador de LCAT
C-II	Activador de LPL
C-III	Inhibidor de LPL
E	Ligando de r-LDL
apo(a)	Estructura de Lp(a)

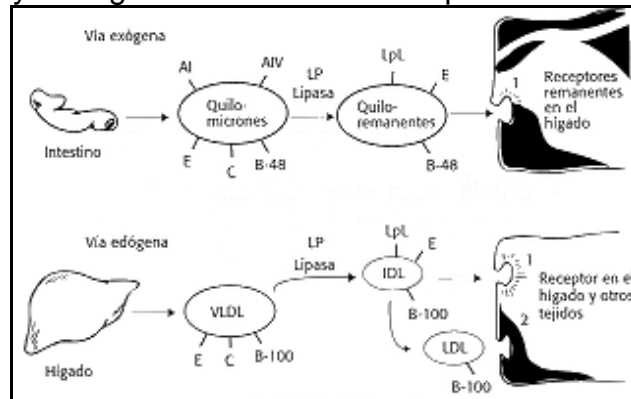
HDL, lipoproteína de alta densidad; LCAT, lectina-colesterol acetiltransferasa; LDL, lipoproteínas de baja densidad; Lp(a), lipoproteína (a); LPL, lipoproteína lipasa; r-LDL, receptor de las lipoproteínas de baja densidad; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

2.1.1.2. Vías de transporte y metabolismo de las lipoproteínas

Los lípidos del organismo se transportan a través de la vía exógena, la endógena y la inversa del colesterol (Figura 3).

En la vía exógena a partir de los TG y el colesterol de la dieta, las células epiteliales del intestino forman los quilomicrones que, mediante los vasos linfáticos, pasan a la sangre. La lipoproteína lipasa (LPL) del endotelio capilar hidroliza los TG y se liberan ácidos grasos que ingresan al hígado para el metabolismo lipídico, Los quilomicrones remanentes son captados por el tejido muscular mediante receptores específicos y parte del colesterol y algunas apolipoproteínas se convierten en HDL (5).

Figura 3. Representación de la vía exógena y endógena del metabolismo lipídico.



En la vía endógena, el hígado sintetiza TG y colesterol que libera a la sangre en forma de VLDL. Éstas, mediante la LPL, liberan ácidos grasos y glicerol a los tejidos. Entonces, las VLDL se convierten en IDL. La mitad de estas lipoproteínas son captadas por receptores LDL en el hígado y la otra mitad se hidrolizan por la triglicérido lipasa hepática a LDL. La mayor parte de las LDL son captadas por los receptores LDL hepáticos y parte del colesterol libre de estas lipoproteínas se utiliza por los tejidos para la síntesis de membranas y hormonas. Tanto la captación de las LDL, como la utilización del colesterol, inhiben la síntesis de colesterol hepático.

La acumulación del colesterol induce la formación de nuevos receptores LDL y promueve la esterificación de colesterol libre y su almacenamiento en células.

En el transporte inverso del colesterol, las HDL se originan de partículas precursoras o HDL nacientes secretadas por el intestino y el hígado. A través de varias conversiones, las HDL maduran y atraen el colesterol libre y el de las membranas celulares al centro de las HDL. Las HDL son entonces captadas por el hígado. Ésta es la razón por la que se considera a las HDL como lipoproteínas que reducen el riesgo de arterioesclerosis y enfermedad cardiovascular, mientras que VLDL, IDL y LDL son aterogénicas (5).

2.1.2. Dislipemias

Las alteraciones del metabolismo lipídico que cursan con un aumento de los niveles plasmáticos de colesterol, TG o de ambos, se denominan genéricamente dislipemias (3).

Las dislipemias pueden ser primarias o secundarias. Las formas primarias se deben a una combinación de la dieta y factores genéticos. Las formas secundarias de dislipemias se deben a la presencia de otros trastornos, como la diabetes mellitus, el alcoholismo, el síndrome nefrítico, la insuficiencia renal crónica, el hipotiroidismo, las hepatopatías y la administración de fármacos, entre otros. Las formas secundarias son tratadas, cuando es posible, corrigiendo la causa subyacente.

Las dislipemias primarias se clasifican en seis fenotipos según el tipo de lipoproteína que se encuentra elevada (Tabla 3).

Tabla 3. Clasificación de las hiperlipoproteinemias de Frederickson/Organización Mundial de la Salud (3,8).					
Tipo	Aumento de lipoproteína	Colesterol	TG	RA	TTO
I. Hipertrigliceridemia	QM	+	+++	NE	Ninguno
IIa. Hipercolesterolemia aislada	LDL	++	NE	Alto	Estatina ±ezetimiba
IIb. Dislipemias mixtas	LDL+VLDL	++	++	Alto	Fibratos, estatina, ácido nicotínico
III. Dislipemias mixtas	βVLDL	++	++	Modera- do	Fibratos
IV. Hipertrigliceridemia	VLDL	+	++	Modera- do	Fibratos
V. Hipertrigliceridemia	QM+VLDL	+	++	NE	Fibrato, niacina y estatinas
LDL, lipoproteínas de baja densidad; NE, no elevado; QM, quilomicrones; RA, riesgo arterioesclerótico; TG, triglicérido; TTO, tratamiento; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad; βVLDL, una forma cualitativamente anómala de VLDL identificada por su patrón electroforético; +, aumento de la concentración.					

2.1.2.1. Clasificación de las dislipemias primarias

Para un mejor diagnóstico del tipo de dislipemia necesitamos a mayores la etiología que causa el aumento de las lipoproteínas. A continuación en la tabla 4 se recogen la alteración por la cual se produce cada una de las dislipemias primarias.

Tabla 4. Clasificación de las dislipemias primarias (4).	
Denominación común	Alteración molecular
Hipercolesterolemia	
Hipercolesterolemia familiar (HF)	Mutación receptor LDL
Defecto familiar de la apoB100	Mutación apo B100
Mutación de ganancia de función en PCSK9	Mutación PCSK9
Hipercolesterolemia poligénica	Desconocida
Hipertrigliceridemia	
Hipertrigliceridemia familiar	Desconocida
Deficiencia de LPL	Deficiencia LPL
Deficiencia de apoCII	Deficiencia apo C-II
Hiperlipidemia mixta	
Hiperlipidemia familiar combinada (HLFC)	Desconocida
Disbetalipoproteinemia	Desconocida
Trastorno del metabolismo de las HDL	Desconocida

2.1.2.1.1. Hipercolesterolemia

La hipercolesterolemia aislada se caracteriza por concentraciones elevadas de colesterol total y LDL en plasma y concentraciones normales de TG (6).

2.1.2.2.2. Hipertrigliceridemia

La hipertrigliceridemia primaria se caracteriza por concentraciones elevadas de TG en plasma (≥ 200 -500 mg/dL o superiores), medidas tras el ayuno nocturno. Lo más común es que la hipertrigliceridemia se desarrolle con la edad, el aumento de peso, la obesidad y la diabetes (6).

2.1.2.2.3. Hiperlipidemia mixta

Los pacientes con hiperlipidemia mixta muestran perfiles lipídicos complejos que pueden presentar concentraciones elevadas de colesterol total, LDL y TG. El HDL suele estar bajo (6).

2.1.2.2.4. Trastornos del metabolismo de las HDL

Las concentraciones bajas de HDL suponen un factor de riesgo independiente para el desarrollo de aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares (6).

2.1.2.2. Dislipemia secundaria

En la Tabla 5 se recogen los principales factores asociados a la dislipemia secundaria.

Tabla 5. Principales factores de las dislipemia secundaria (4).	
Hipertrigliceridemia	Diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, estrés, sepsis, exceso de alcohol, lipodistrofia, embarazo, tratamiento reconstitutivo estrogénico oral, fármacos antihipertensores, tratamiento con glucocorticoides, tratamiento con inhibidores de la proteasa, hepatitis aguda, lupus eritematosos sistémico, entre otros.
Hipercolesterolemia	Hipotiroidismo, síndrome nefrítico, anorexia nerviosa, porfiria intermitente aguda, colestasis, enfermedad hepática obstructiva, tratamiento con corticosteroides, terapia con inhibidores de la proteasa, entre otros.

2.1.2.3. Diagnóstico de las dislipemias

El diagnóstico de las alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas, muchas veces asintomático, requiere la demostración analítica de la dislipemia y la realización de una cuidadosa anamnesis y exploración física (5).

2.2. TRATAMIENTO DE LAS HIPERLIPOPROTEINEMIAS

El tratamiento de las dislipemias comprende tratamiento dietético, corrección de los factores de riesgo y tratamiento farmacológico.

2.2.1. Tratamiento dietético

El primer paso en el tratamiento de las dislipemias es reducir la ingesta de grasas con una dieta hipocalórica y elevar el gasto energético mediante el incremento del ejercicio físico (7). Se debe recomendar al paciente seguir una dieta sana y equilibrada rica en frutas y verduras de diferentes tipos que aporten la cantidad y la variedad adecuada de fitoesteroles y fitoestanoles, inhibidores de la absorción de colesterol.

2.2.2. Corrección de los factores de riesgo

En el tratamiento también se incluye la identificación, control y eliminación de los factores de riesgo asociados tales como el tabaquismo, el sedentarismo, el consumo de alcohol, la obesidad, el estrés, la hipertensión arterial o la diabetes. Debe descartarse que la hiperlipidemia sea secundaria a otras enfermedades, ya descritas en el apartado 2.1.2.2., o a la administración de algún fármaco (3). Es esencial corregir los factores de riesgo ya que puede disminuir la necesidad de tratamiento farmacológico.

2.2.3. Tratamiento farmacológico

Tratar una dislipemia con el uso de fármacos depende en gran medida del riesgo cardiovascular calculado y del tipo de dislipemia. Una vez diagnosticada la dislipemia y establecido de que tipo se trata, debemos conocer el riesgo cardiovascular existente para elegir el mejor tratamiento farmacológico.

Actualmente se dispone de cinco clases de agentes para la modificación farmacológica del metabolismo de los lípidos (8):

- A) Inhibidores de los ácidos biliares (Resinas de intercambio iónico).
- B) Inhibidores de la absorción del colesterol.
- C) Fibratos.
- D) Ácido nicotínico.
- E) Inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, las estatinas.

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa configuran el grupo farmacológico más importante en el tratamiento de dislipemias debido a su indudable eficacia para reducir la morbimortalidad cardiovascular. Por ese motivo, el estudio de sus reacciones adversas e interacciones son objeto de este trabajo. Las características de este grupo farmacológico se detallan en el apartado 3.2.

2.2. ESTATINAS

Las estatinas son el grupo de fármacos, por su eficacia y seguridad, más importante en el tratamiento de pacientes en que predomina el incremento plasmático de LDL y de HDL (3).

Los principales activos pertenecientes a este grupo son: la atorvastatina, la fluvastatina, la lovastatina, la pravastatina, la rosuvastatina y la simvastatina.

2.2.1. MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción de las estatinas es la inhibición de la enzima HMG-CoA reductasa, implicada en la síntesis del colesterol (Figura 4).

Con esta inhibición se reduce la producción endógena de colesterol y con ello disminuye su contenido intracelular, lo que condiciona el aumento de la expresión de receptores de las partículas de LDL y su mayor aclaramiento plasmático (9).

2.2.2. ACCIONES FARMACOLÓGICAS

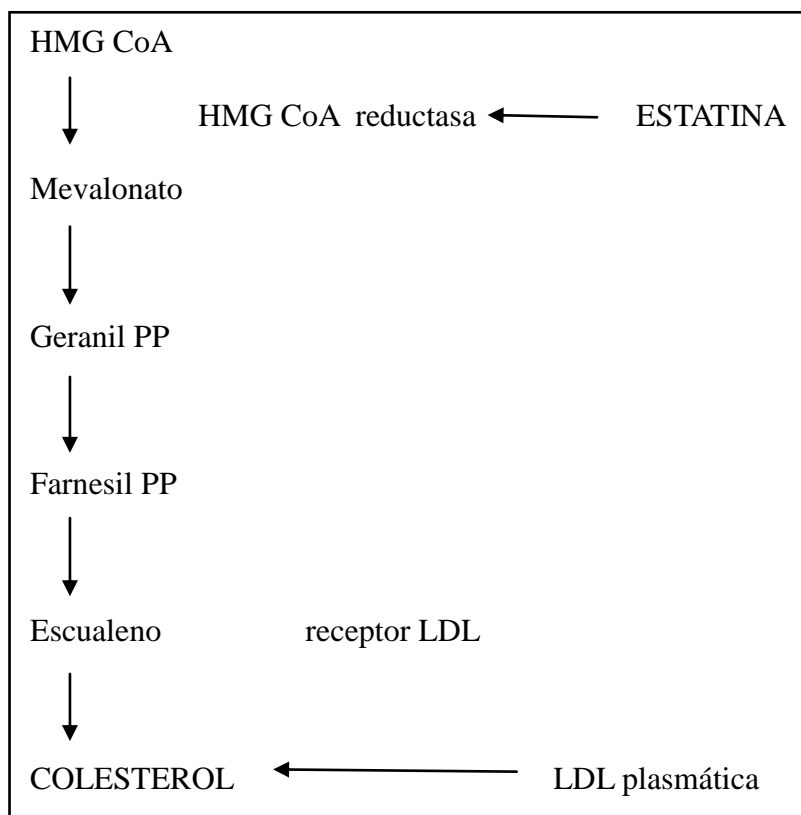
Las estatinas además de actuar sobre los niveles plasmáticos de los lípidos también actúan en otros sistemas del organismo. A continuación se exponen las principales acciones farmacológicas de las estatinas.

2.2.2.1. Acciones hipolipemiantes

El efecto principal de las estatinas sobre el metabolismo lipoproteico es la reducción del LDL, del colesterol total y de los TG; y un ligero aumento de los HDL (3).

La magnitud de esta reducción depende el tipo de estatina y la dosis empleada, y puede llegar a ser hasta del 55%. Debemos recordar que la eficacia hipolipemiente es dosis-dependiente. En general, la duplicación de la dosis se acompaña de reducciones adicionales del LDL de entre un 6 y un 7%. Otros factores ambientales y genéticos influyen en la eficacia de la respuesta, y el principal determinante es la concentración basal de LDL. Cuanto más elevada sea ésta, mayor será el descenso obtenido.

Figura 4. Mecanismo de acción de las estatinas.



También modifican la expresión de las diferentes lipoproteínas. Así, reducen la apo-B100, que representa el 95% del contenido proteico de las LDL, y la apo-CII y la apo-E y aumentan la apo-AI y la apo-AII, que representan el 80% del contenido proteico de las HDL (Tabla 7) (3).

Estos cambios en la composición de las apolipoproteínas determinan que las LDL sean menos susceptibles a la oxidación y disminuyan los niveles de LDL oxidadas (LDLox) en la placa de ateroma.

Las estatinas también producen reducciones moderadas en la concentración de TG y pequeñas elevaciones de HDL. La reducción media de los TG varía entre un 5 y un 10%, y el ascenso del HDL se sitúa entre un 5 y un 10%. Las modificaciones de ambos parámetros se relacionan con los valores basales de TG (a mayor concentración, mayor reducción y mayor ascenso del HDL), influyendo de nuevo el tipo de estatina y la dosis empleada (4).

2.2.2.2. Acciones pleiotrópicas

Las estatinas exhiben múltiples acciones que son independientes de los cambios producidos en los niveles plasmáticos de LDL. Estas acciones, denominadas pleiotrópicas, podrían estar relacionadas con la producción de isoprenoides. La inhibición de la síntesis de ácido mevalónico disminuye la formación de varios isoprenoides que regulan diversas funciones celulares (4).

Las principales acciones pleiotrópicas de las estatinas son las siguientes:

A) Reversión de la disfunción endotelial: las estatinas mejoran la función endotelial, tanto a nivel coronario como de arterias periféricas, debido probablemente a un incremento en la biodisponibilidad de óxido nítrico y a un descenso en la producción de endotelina por parte de la célula endotelial (3,4).

B) Efectos antioxidantes: las estatinas y los metabolitos de atorvastatina y fluvastatina tienen una acción antioxidante y previenen la oxidación de las LDL debido a que disminuyen el contenido de colesterol de las lipoproteínas (3,4).

C) Efectos sobre los componentes de la placa de ateroma: las estatinas también modifican favorablemente la composición de la placa de ateroma, reduciendo su núcleo lipídico y su actividad inflamatoria y, por tanto, disminuyendo su riesgo de rotura (3,4).

Tabla 7. Acción de las estatinas sobre las concentraciones de los lípidos y aplicación terapéutica (11).				
	% Lípidos			Aplicación
	LDL	HDL	TG	
Atorvastatina	↓25-60	↑5-15	↓15-50	Hipercolesterolemia, Hipercolesterolemia familiar homocigótica, Hipercolesterolemia familiar heterocigota, Hiperlipidemia mixta, Disbetalipoproteinemia, Hipertrigliceridemia
Fluvastatina	↓20-40	↑2-11	↓10-25	Hipercolesterolemia, Hipercolesterolemia familiar heterocigota, Hiperlipidemia mixta,
Lovastatina	↓20-40	↑5-10	↓5-25	Hipercolesterolemia, Hipercolesterolemia familiar heterocigota, Disbetalipoproteinemia,
Pravastatina	↓20-40	↑1-15	↓10-25	Hipercolesterolemia, Hipercolesterolemia familiar homocigótica, Hipercolesterolemia familiar heterocigota, Hiperlipidemia mixta, Disbetalipoproteinemia, Hipertrigliceridemia
Rosuvastatina	↓30-60	↑3-20	↓10-40	Hipercolesterolemia, Hipercolesterolemia familiar homocigótica, Hiperlipidemia mixta, Disbetalipoproteinemia, Hipertrigliceridemia,
Simvastatina	↓25-50	↑7-15	↓8-40	Hipercolesterolemia, Hipercolesterolemia familiar homocigótica, Hipercolesterolemia familiar heterocigota, Hiperlipidemia mixta, Disbetalipoproteinemia, Hipertrigliceridemia,
HDL, lipoproteína de alta densidad; LDL, lipoproteína de baja densidad; TG, triglicéridos; ↑, aumento; ↓, descenso.				

D) Efectos sobre el proceso inflamatorio: las estatinas, a su vez reducen la actividad inflamatoria a nivel sistémico, demostrada por el descenso de la concentración plasmática de proteína C reactiva (PCR), amiloide A sérico e interleucina 6 (IL6). También inhiben la inducción del complejo principal de histocompatibilidad tipo II (MHC-II), comportándose como inhibidores de la activación de los linfocitos T. Esta acción explica por qué las estatinas mejoran el estado inmunológico post-trasplante (3,4).

E) 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 musculares lisas vasculares (3,12).

F) Acciones antitrombóticas: las estatinas exhiben propiedades antitrombóticas ya que inhiben la agregación plaquetaria y la producción plaquetaria producida por adenosin difosfato (ADP), colágeno y fibrinógeno y potencian las acciones antiagregantes del óxido nítrico (3,4).

2.2.3. CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS

Las principales características farmacocinéticas de las estatinas se resumen en la Tabla 6.

Las estatinas se administran por vía oral, pero sufren un importante efecto de primer paso, por lo que su biodisponibilidad se reduce ($\leq 35\%$). Por esta vía sus concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de 1-3 horas (3).

La lovastatina y la simvastatina presentan una lactona en su estructura que se hidroliza en el hígado, formándose sus correspondientes beta-hidroxiácido que son potentes inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, por lo que deben considerarse profármacos.

Los alimentos aumentan la absorción de lovastatina (50%), disminuyen la de atorvastatina, fluvastatina y pravastatina y no afectan a la simvastatina. Las estatinas se unen en más de un 95% a proteínas plasmáticas y atraviesan las barreras hematoencefálica y placentaria. Se acumulan en el hígado pero el mecanismo de captación es variable. La atorvastatina y la pravastatina utilizan el transportador de aniones orgánicos tipo 2 (OATP2). Mientras que las lactonas de lovastatina y simvastatina penetran por difusión simple (3).

TABLA 6. Principales características farmacocinéticas de las estatinas (3,9).						
	Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Rosuvastatina	Simvastatina
B (%)	12-14	6-35	5-34	17-34	20	5-7
Meta. activos	Sí	No	Sí	No	No	Sí
UPP (%)	≥90	98	>95	50	89	95
Vida media (h)	14	4,7	2	1-2	19	1-2
Vía de excreción	Fecal	Fecal	Fecal	Fecal	Fecal	Fecal
Ex. renal (%)	2	< 6	10	20	10	13
Met. hepático	CYP450 3 A4	CYP450 2C9	CYP450 3A4	Sulfatación	CYP450 3A4	CYP450 3A4
Solubilidad	Lipofílica	Lipofílica	Lipofílica	Hidrofílica	Hidrofílica	Lipofílica
Efecto de la comida en la absorción	Ninguno	Insignificante	Incrementa	Disminuye	Ninguno	Ninguno
Óptimo momento de administración	Tarde	Noche	Mañana/tarde	Noche	Cualquiera	Tarde
B, biodisponibilidad; Ex., excreción; Met., metabolización; Meta., metabolitos; UPP, unión a proteínas.						

La atorvastatina, la lovastatina y la simvastatina se biotransforman en el hígado a través de la isoforma 3A4 del citocromo P-450 (CYP3A4), mientras que la fluvastatina utiliza la vía de la CYP2C9 (en menor grado la CYP3A4 y la CYP2C8); Sin embargo, la pravastatina no utiliza el citocromo P-450, y sí que sufre procesos de oxidación y sulfoconjugación en el hígado. La atorvastatina y la fluvastatina se biotransforma en metabolitos activos que contribuyen a las acciones del fármaco. La semivida plasmática de las estatinas es de 1-3 horas, con excepción de la de la atorvastatina, que es de 14 horas para la forma inalterada y de 20-30 horas para sus metabolitos; esta prolongada semivida podría explicar la mayor eficacia hipolipemiente de la atorvastatina (3).

Los metabolitos se eliminan por vía biliar (75-80%) y en menor proporción (5-20%) por vía renal, por lo que los niveles plasmáticos de las estatinas aumentan en los pacientes con hepatopatías. En los pacientes con insuficiencia renal disminuye la eliminación de lovastatina y simvastatina.

2.2.4. APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Las estatinas son los fármacos de elección en los pacientes con niveles de LDL elevados, en particular, en aquellos con hipercolesterolemia familiar heterocigota. También son muy efectivas para reducir los niveles de LDL a niveles < 100 mg/dL en los pacientes con mayor riesgo de infarto de miocardio, en pacientes diabéticos o con síndrome nefrítico (Tabla 6) (3).

2.2.5. CONSIDERACIONES EN ENFERMERÍA

Para mejorar el tratamiento farmacológico se debe recordar al paciente (12):

- Vigilar las concentraciones séricas de lípidos a intervalos regulares durante el tratamiento, desde las cuatro semanas posteriores a su inicio y ajustar la dosis en caso necesario.
- Llevar a cabo pruebas de funcionamiento hepático antes y durante el tratamiento.
- Se debe instruir al paciente para que notifique la aparición de dolor muscular, calambres, dolor a la palpación o debilidad, malestar general o fiebre. Si esto ocurre, es necesario cuantificar la concentración de creatina quinasa (CK).

- La concentración de CK debe cuantificarse antes de comenzar el tratamiento en personas con disfunción renal, hipotiroidismo, antecedente de trastornos musculares hereditarios, antecedente de toxicidad muscular secundaria a estatinas o fibratos, consumo excesivo de alcohol o edad mayor de 70 años.
- Cesar su administración si se presenta cualquier afección que predisponga al paciente a rabdomiólisis, traumatismo, sepsis, epilepsia no controlada, o desequilibrios metabólicos, endocrinos o electrolíticos.
- Administrar la estatina por lo menos una hora antes o cuatro horas después de colestiramina o colestipol.
- Se debe tener cautela si se utilizan en individuos con antecedentes de hepatopatía o en quienes consumen cantidades sustanciales de alcohol.
- Se debe recordar que están contraindicadas en personas con hepatopatía activa o elevación de las transaminasas séricas alanina alaninoaminotransferasa (ALT) y alanina aminotransferasa (AST) de origen desconocido.
- Debido a que están contraindicadas durante el embarazo o la lactancia debe asesorarse a las mujeres con potencial reproductivo para que utilicen anticoncepción apropiada durante el tratamiento.

2.3. REACCIONES ADVERSAS (R.A.)

Cada año se introducen nuevos medicamentos en el mercado, que tras pasar una serie de evaluaciones por órganos competentes se introducen en la práctica clínica para el tratamiento de enfermedades en el ser humano. Sin embargo, a pesar de satisfacer los requerimientos de la etapa preclínica y de los ensayos clínicos, cuando los nuevos medicamentos son puestos en el mercado aparecen nuevos efectos adversos (5).

Por ello, las autoridades sanitarias en el mundo han extremado precauciones y creado programas de farmacovigilancia acerca del comportamiento real de medicamentos cuando se emplean en situaciones muy diversas y variadas, distintas a las condiciones rígidas y estrechas típicas de los ensayos clínicos.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 1972) en su definición, posteriormente modificada por Karch y Lasagna en 1977, se considera R.A. de

un fármaco cualquier respuesta nociva y no intencionada que se produzca tras la administración de una dosis terapéutica para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o para la modificación de las funciones fisiológicas (3).

2.3.1. Definición de conceptos generales

Todos los fármacos poseen el potencial de causar efectos nocivos. Algunos pueden ser detectados en los estudios preclínicos y ensayos clínicos pero otros solo se llegan a descubrir cuando el fármaco es utilizado en una población grande o de manera crónica, es decir, cuando se comercializan. Los tratamientos concomitantes y las propias enfermedades pueden hacer que las R.A. pasen inadvertidas; y además hay efectos adversos que son causados por numerosos factores no farmacológicos: tales como factores genéticos o la edad entre otros.

Todo ello determina que las R.A. sean difíciles de detectar, clasificar y valorar ya que tampoco existe un método específico de laboratorio o clínico que permita confirmar su existencia. Es por ello que se debe diferenciar una serie de definiciones para evitar ciertas confusiones a la hora de emplear la terminología (3).

-*Efectos secundarios*. Efecto que se produce por la acción primaria del fármaco; por ejemplo, la destrucción de la flora intestinal normal por el uso de antibióticos de amplio espectro y que puede producir una infección oportunista.

-*Efecto colateral*. Efecto que se produce debido a que forma parte de la acción farmacológica del medicamento y suele manifestarse en otro órgano o sistema; por ejemplo, sequedad de boca o retención urinaria durante el uso terapéutico de anticolinérgicos.

-*Toxicidad*. Efecto debido a la acción directa del fármaco que, en dosis elevadas, puede producir daño celular; como ocurre con la sobredosis de paracetamol y el daño hepático. Todos los fármacos en términos prácticos son

tóxicos en sobredosis, aunque en las dosis terapéuticas pueden ser también tóxicos en un paciente que padece una enfermedad hepática o renal.

-*Reacción alérgica*. En este caso el fármaco o sus metabolitos adquieren carácter antigénico y provocan así una reacción de naturaleza inmunológica.

-*Reacción idiosincrásica*. Reacción determinada por factores genéticos que se caracteriza por una respuesta anormal de ciertos individuos frente a un fármaco. Sería el caso de individuos con déficit de colinesterasa, enzima que hidroliza la succinilcolina, en los que se produce un incremento de la acción paralizante de aquélla.

-*Intolerancia*. Efecto que se produce como consecuencia de la distinta sensibilidad que presentan los individuos a los fármacos.

-*Reacción adversa*. Efecto grave o perjudicial que se produce en dosis consideradas habituales con fines terapéuticos, profilácticos o para el diagnóstico de una enfermedad, y que responde a la reducción de la dosis o a la retirada del fármaco y/o conlleva la no administración en un futuro.

- *Acontecimiento adverso*. Cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente o individuo de un ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento.

2.3.2. Clasificación de las reacciones adversas

Las formas en que los medicamentos producen efectos adversos son muy variadas, por eso existen diferentes clasificaciones de los diferentes mecanismos productores (Tabla 8). Una buena clasificación es la realizada por Rawlins y Thopson en 1977, adoptada posteriormente por numerosos autores que clasifican las reacciones adversas en dos grandes grupos (3,5):

- Tipo A (*augmented*)

R.A. debidas a un efecto exagerado, pero en general, esperado dentro del espectro de acciones del fármaco. Su intensidad suele relacionarse con la dosis administrada, siendo su tratamiento, junto a medidas sintomáticas en los casos graves, el ajuste posológico correcto.

Por ejemplo la hipoglucemia secundaria al uso de fármacos antidiabéticos, la somnolencia con las benzodiazepinas utilizadas como ansiolíticos, entre otros.

Normalmente poseen una incidencia y una morbilidad elevada, mientras que su mortalidad es relativamente baja.

-Tipo B (*bizarre*)

Reacciones que no son previsibles a partir del conocimiento de las acciones farmacológicas del medicamento. No están relacionadas con la dosis administrada y se deben a ciertas características que presenta el paciente.

Aparecen en un bajo porcentaje de pacientes, pero cuando lo hacen se asocian con una alta mortalidad. Por ejemplo las reacciones anafilácticas a la penicilina. Posteriormente se sugirió que a esta clasificación debían añadirse dos tipo más:

Tabla 8. Clasificación de las reacciones adversas (3).	
Tipo A (<i>augmented</i>)	
Causas farmacéuticas	Causas farmacodinámicas
Cantidad de medicamento	Receptores
Velocidad de liberación	Mecanismos homeostáticos
Causas farmacocinéticas	
Absorción	
Distribución	
Eliminación	
Tipo B (<i>bizarre</i>)	
Causas farmacéuticas	Causas farmacodinámicas
Mecanismo inmunológico	
Reacciones de tipo I o hipersensibilidad inmediata o anafiláctica	Genéticas e Inmunológicas
Reacciones de tipo II o citotóxicas	
Reacciones de tipo III o por inmunocomplejos	
Reacciones de tipo IV o de hipersensibilidad diferida	
Otras clases de reacciones	
Tipo C (<i>chronic</i>)	Tipo D (<i>delayed</i>)
	Carcinogénesis
	Teratogénesis

-Tipo C (*chronic*)

Reacciones debidas a una larga exposición al medicamento, incluyendo cambios adaptativos (tolerancia a fármacos) o la nefropatía por analgésicos, así como la insuficiencia corticosuprarrenal de rebote al suspender los corticoides.

- Tipo D (*delayed*)

Son reacciones que aparecen meses o incluso años tras el inicio del tratamiento farmacológico o tras la suspensión del mismo. Se incluye la alteración en la fertilidad, la carcinogénesis y la teratogénesis.

El efecto carcinogénico se produce cuando un medicamento puede desencadenar un cáncer en las células sanas.

Hablamos de efecto teratógeno de los medicamentos cuando pueden inducir o aumentar la incidencia de las malformaciones congénitas cuando se administran o actúan durante el embarazo.

2.3.3. Factores asociados a la aparición de reacciones adversas

Podemos clasificar los factores relacionados con la aparición de R.A. en tres grandes grupos:

A) No propios del fármaco. Entre los que cabe destacar:

- Intrínsecos al enfermo: edad, sexo, características genéticas que modifican el patrón farmacocinético o la acción farmacodinámica, una tendencia a la alergia, situaciones fisiológicas y patológicas que modifican también el patrón farmacocinético o la acción farmacodinámica.

- Extrínsecos al paciente: el propio médico y el ambiente (3).

B) Propios del fármaco que podemos clasificar como:

- Debido a sus propiedades: efectos secundarios y colaterales y efectos tóxicos del fármaco o su metabolito (3).

- Interacciones (Apartado 3.2.)

C) Mal uso del fármaco. Los ejemplos más importantes son: mala adherencia al tratamiento e incumplimiento del régimen terapéutico, entre otras.

2.4. INTERACCIONES

Se denomina interacción farmacológica a la acción que un fármaco ejerce sobre otro, de modo que éste experimenta un cambio cuantitativo o cualitativo en sus efectos. En toda interacción hay un fármaco cuya acción es modificada y otro u otros que actúan como precipitantes o desencadenantes de la interacción. En algunos casos, la interacción es bidireccional.

Existen diferentes tipos de interacciones, pero las que más preocupan son aquellas cuya consecuencia no resulta beneficiosa sino perjudicial, bien porque originan efectos adversos por exceso, bien porque tienen una respuesta insuficiente por defecto. En este caso resulta difícil obtener datos de incidencia. Por su misma naturaleza, la posibilidad de que aparezcan es tanto mayor cuanto mayor sea el número de fármacos que se administren simultáneamente (10). Cuanto mayor es el número de medicamentos administrados en un paciente, mayor es la incidencia de efectos adversos, y esto se debe entre otros factores, a la existencia de interacciones farmacológicas.

Es interesante conocer la frecuencia con que una interacción tiene consecuencias desfavorables para el paciente, por toxicidad o por ineficacia para tenerle en cuenta a la hora de tomar la decisión de riesgo-beneficio en la coadministración de los fármacos. Otro aspecto de vital importancia es la gravedad del efecto de la interacción, particularmente aquellas interacciones con riesgo potencial para la vida del paciente, como son gran parte de las interacciones que afectan los fármacos anticoagulantes o los hipoglucemiantes (10).

2.4.1. Clasificación de las interacciones farmacológicas

Los diferentes tipos de interacciones farmacológicas, el mecanismo de acción por el cual se producen y las diferentes consecuencias en el organismo se recogen la Tabla 9.

3. FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA DEL ESTUDIO

Como hemos visto en la introducción, las dislipemias es un importante factor de riesgo cardiovascular ya que estos pacientes presentan elevados los niveles plasmáticos del colesterol LDL. Las estatinas son los fármacos de primera elección en el tratamiento de las hipercolesterolemias por su eficacia y seguridad. Sin embargo, aunque estos medicamentos son seguros pueden presentar R.A. e interacciones farmacológicas importantes en la práctica clínica. Es por ello en este trabajo nos planteamos dos preguntas:

1) ¿Cuales son las principales R.A. de las estatinas?

Para contestar a esta pregunta realizaremos una revisión de las principales R.A. descritas en los ensayos clínicos publicados en la literatura sobre las estatinas. Y para completar la búsqueda de R.A., se realizará una comparación entre las R.A. recogidas en los ensayos clínicos revisados y la información de las fichas técnicas de cada principio activo en la que se recogen las R.A. descritas tanto en los ensayos clínicos como en estudios post-comercializadas.

2) ¿Cuales son las principales interacciones farmacológicas de las estatinas?

Para responder a esta pregunta realizaremos una revisión de las principales interacciones farmacológicas, que se producen al coadministrar las estatinas con otros medicamentos, descritos en ensayos clínicos publicados en la literatura. Además para completar esta información realizaremos una comparación entre la información publicada en los ensayos clínicos analizados y la información sobre las interacciones que se recogen en las fichas técnicas de cada estatina.

Tabla 9. Tipos de interacciones (3).		
Tipo interacción	Mecanismo	Consecuencia
Farmacéutico	Incompatibilidad físico-químico.	Activación
	Impide incluir 2 o más fármacos	Inactivación
Farmacodinámico	Modificación en la respuesta del órgano efector	Sinergia
		Antagonismo
Farmacocinético	Modificaciones sobre la absorción, distribución y eliminación en uno de los fármacos.	Potenciación
		↑ presencia de un fármaco en su sitio de acción
		↓ la UPP
		↓ los mecanismos de eliminación
↑, aumenta; ↓, disminuye.		

4. METODOLOGÍA

Para la realización de esta revisión bibliográfica se ha realizado una búsqueda a través de PubMed de las R.A. y de las interacciones farmacológicas de las estatinas con los siguientes criterios de búsqueda:

Criterio 1: ensayos clínicos.

Criterio 2: artículos de 5-10 años a la fecha actual.

Criterio 3: ensayos clínicos en humanos.

Criterio 4: utilización de [tiab] para realizar una búsqueda en la que nuestros términos aparezcan en el título y en el *abstract* de los artículos.

4.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA DE LAS R.A. DE LAS ESTATINAS

En una primera búsqueda de las R.A. de las estatinas hemos utilizado los siguientes términos con unos resultados de:

A) “*Atorvastatin*” [tiab] + “*Adverse events*” [tiab]

Nº de artículos: 46

B) “*Fluvastatin*” [tiab] + “*Adverse events*” [tiab]

Nº de artículos: 5

C) “*Lovastatin*” [tiab] + “*Adverse events*” [tiab]

Nº de artículos: 1

D) “*Pravastatin*” [tiab] + “*Adverse events*” [tiab]

Nº de artículos: 6

E) “*Rosuvastatin*” [tiab] + “*Adverse events*” [tiab]

Nº de artículos: 24

F) “*Simvastatin*” [tiab] + “*Adverse events*” [tiab]

Nº de artículos: 32

El número total de artículos encontrados fue de 114 de los que seleccionamos 16 ensayos clínicos. 98 de estos artículos fueron excluidos por uno de los siguientes criterios:

Criterio 1. Una gran mayoría de los artículos al leer el texto completo solo se hacía referencia a la R.A. pero no a su descripción.

Criterio 2. En ciertos artículos me fue imposible acceder al texto completo.

En el momento de la revisión de los resultados obtenidos no encontramos ningún artículo de interés para nuestro estudio sobre las R.A. de la fluvastatina, la lovastatina y la pravastatina. Por lo que realizamos una segunda búsqueda más amplia en PubMed con los siguientes términos y resultados:

A) “*Fluvastatin*” [tiab]

Nº de resultados: 63

B) "Lovastatin" [tiab]

Nº de resultados: 26

C) "Pravastatin" [tiab]

Nº de resultados: 169

El número total de artículos encontrados fue de 258 de los que seleccionamos 6 artículos. 252 de los artículos revisados fueron excluidos por uno de los siguientes criterios:

Criterio 1. Una gran mayoría de los artículos al leer el texto completo solo se hacía referencia a la R.A. pero no a su descripción.

Criterio 2. En ciertos artículos me fue imposible acceder al texto completo.

Después del cribado por los criterios expuestos hemos seleccionado 19 ensayos clínicos, la gran mayoría indexados en el *Journal Citation Report* con un factor de impacto (F.I.) medio de 5.591, para poder realizar nuestra revisión bibliográfica sobre las R.A. de las estatinas. (Tabla 10).

AUTOR	TÍTULO	REVISTA	AÑO	F.I.
Boh y cols. (15)	<i>Therapeutic equivalence of the generic and the reference atorvastatin in patients with increased coronary risk</i>	<i>International Angiology</i>	2011	1.652
Koren y cols. (16)	<i>Impact of High-Dose Atorvastatin in Coronary Heart Disease Patients Age 65 to 78 Years</i>	<i>Clinical Cardiology</i>	2009	2.151
Deanfield y cols. (17)	<i>Potent anti-ischaemic effects of statins in chronic stable angina: incremental benefit beyond lipid lowering?</i>	<i>European Heart Journal</i>	2010	10.478
Pham y cols. (18)	<i>Differential Effects of Tipranavir plus Ritonavir on Atorvastatin or Rosuvastatin Pharmacokinetics in Healthy Volunteers</i>	<i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i>	2009	4.841
Sang y cols. (19)	<i>Combined use of extended-release niacin and atorvastatin: safety and effects on lipid modification</i>	<i>Chinese Medical Journal</i>	2009	0.864

Tabla 10. Continuación I. Artículos revisados sobre las R.A. de las estatinas.				
AUTOR	TÍTULO	REVISTA	AÑO	F.I.
Ong y cols. (20)	<i>Long Term Efficacy and Safety of A Generic Atorvastatin in Usual Clinical Care Setting</i>	<i>The Medical Journal of Malaysia</i>	2011	N.I.
Sansanayudh y cols. (21)	<i>Comparative Efficacy and Safety of Low-Dose Pitavastatin Versus Atorvastatin in Patients with Hypercholesterolemia</i>	<i>The Annals of Pharmacotherapy</i>	2010	2.126
Shouten y cols. (22)	<i>Fluvastatin and Perioperative Events in Patients Undergoing Vascular Surgery</i>	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2009	53.298
Potena y cols. (23)	<i>Safety and efficacy of early aggressive versus colesterol-driven lipid-lowering strategies in heart transplantation: A pilot, randomized, intravascular ultrasound study</i>	<i>The Journal of Heart and Lung Transplantation</i>	2011	3.332
Sang y cols. (19)	<i>Combined use of extended-releas niacin and atorvastatin: safety and effects on lipid modification</i>	<i>Chinese Medical Journal</i>	2009	0.864
Ong y cols. (20)	<i>Long Term Efficacy and Safety of A Generic Atorvastatin in Usual Clinical Care Setting</i>	<i>The Medical Journal of Malaysia</i>	2011	N.I.
Sansanayudh y cols. (21)	<i>Comparative Efficacy and Safety of Low-Dose Pitavastatin Versus Atorvastatin in Patients with Hypercholesterolemia</i>	<i>The Annals of Pharmacotherapy</i>	2010	2.126
Shouten y cols. (22)	<i>Fluvastatin and Perioperative Events in Patients Undergoing Vascular Surgery</i>	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2009	53.298
Potena y cols. (23)	<i>Safety and efficacy of early aggressive versus colesterol-driven lipid-lowering strategies in heart transplantation: A pilot, randomized, intravascular ultrasound study</i>	<i>The Journal of Heart and Lung Transplantation</i>	2011	3.332
Lukacsko y cols. (24)	<i>Efficacy of once-daily estended-release lovastatin as compared to lovastatin in patients with hypercholesterolemia</i>	<i>Current medical Research and Opinion</i>	2004	2.380
Mignini y cols. (25)	<i>Pharmacokinetics and Bioequivalence Study of Two Tablet Formulations of Lovastatin in Healthy Volunteers</i>	<i>Clinical and Experimental Hypertension</i>	2008	1.074
Kendrick y cols. (26)	<i>Effect of Lovastatin on Primary Prevention of Cardiovascular Events in Mild CKD and Kidney Function Loss: A Post Hoc Analysis of the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Trial</i>	<i>American Journal of Kidney Diseases</i>	2010	5.434

Tabla 10. Continuación II. Artículos revisados sobre las R.A. de las estatinas.				
AUTOR	TÍTULO	REVISTA	AÑO	F.I.
Nacaya y cols. (27)	<i>Low-Dose Pravastatin and Age-Related Differences in Risk Factors for cardiovascular Disease in Hypercholesterolemic Japanese</i>	<i>Drugs & Aging</i>	2011	2.671
Riesen y cols. (28)	<i>Impact of enhanced compliance initiatives on the efficacy of rosuvastatin in reducing low density lipoprotein cholesterol levels in patients with primary hypercholesterolaemia</i>	<i>Swiss Medical Weekly</i>	2008	1.895
Herregods y cols. (30)	<i>Discovery Belux: comparison of rosuvastatin with atorvastatin in hypercholesterolaemia</i>	<i>Acta Cardiológica</i>	2008	0.605
Eriksson y cols. (31)	<i>Long-Term Efficacy of Pitavastatin Versus Simvastatin</i>	<i>Advances in Therapy</i>	2011	2.105
Yoon y cols. (32)	<i>Comparison of Effects of Morning Versus Evening Administration of Ezetimibe/Simvastatin on Serum Cholesterol in Patients with Primary Hypercholesterolemia</i>	<i>The Annals of Pharmacotherapy</i>	2011	2.126
Farnier y cols. (33)	<i>Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy- The IN-CROSS study</i>	<i>International Journal of Clinical Practice</i>	2009	2.415
Cols., colaboradores; F.I., factor de impacto del año 2011 consultado en el Journal Citation Report.				

4.2. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA DE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LAS ESTATINAS

Hemos realizado una búsqueda de las interacciones farmacológicas de las estatinas mediante los siguientes términos que nos han facilitado los siguientes resultados:

A) “*Atorvastatin*” [tiab] + “*Drug Interaction*” [tiab]

Nº de artículos: 12

B) “*Fluvastatin*” [tiab] + “*Drug Interaction*” [tiab]

Nº de artículos: 4

C) “*Lovastatin*” [tiab] + “*Drug Interaction*” [tiab]

Nº de artículos: 3

D) “*Pravastatin*” [tiab] + “*Drug Interaction*” [tiab]

Nº de artículos: 10

E) “*Rosuvastatin*” [tiab] + “*Drug Interaction*” [tiab]

Nº de artículos: 11

F) “*Simvastatin*” [tiab] + “*Drug Interaction*” [tiab]

Nº de artículos: 15

El número total de artículos encontrados fue de 55 de los que seleccionamos 18 artículos. 37 de los artículos fueron excluidos por los siguientes criterios:

Criterio 1. Una gran mayoría de los artículos al leer el texto completo no se hacía referencia a las interacciones farmacológicas.

Criterio 2. En ciertos artículos me fue imposible acceder al texto completo.

Después de aplicar los criterios expuestos hemos seleccionado 18 artículos, la gran mayoría indexados en el *Journal Citation Report* con un F.I. medio de 2.747, para poder realizar nuestra revisión bibliográfica (Tabla 11).

AUTOR	ARTÍCULO	REVISTA	AÑO	F.I.
Sang y cols. (19)	<i>Combined use of extended-release niacin and atorvastatin: safety and effects on lipid modification</i>	<i>Chinese Medical Journal</i>	2009	0.864
Pham y cols. (18)	<i>Differential Effect of Tripanavir plus Ritonavir on Atorvastatin or Rosuvastatin Pharmacokinetics in Healthy Volunteers</i>	<i>Antimicrobial Agents and Chemotheraph</i>	2009	4.841
Boralli y cols. (34)	<i>Enantioselectivity in the Pharmacokinetic Interaction Between Fluvastatin and Lercanidipine in Healthy Volunteers</i>	<i>The Journal of Clinical Pharmacology</i>	2009	2.991
Reyderman y cols. (35)	<i>The effect of fluvastatin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ezetimibe</i>	<i>Current medical research and opinión</i>	2005	2.380
Kothare y cols. (36)	<i>Exenatide effects on statin pharmacokinetics and lipid response</i>	<i>International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics</i>	2007	1.183

Tabla 11. Continuación I. Artículos revisados sobre las interacciones farmacológicas de las estatinas.				
AUTOR	ARTÍCULO	REVISTA	AÑO	F.I.
Reyderman y cols. (37)	<i>Pharmacokinetic interaction between ezetimibe and lovastatin in healthy volunteers</i>	<i>Current Medical Research and Opinion</i>	2004	2.380
Derks y cols. (38)	<i>Coadministration of Dalcezapib With Pravastatin, Rosuvastatin, or Simvastatin: No Clinically Relevant Drug-Drug Interactions</i>	<i>The Journal of Clinical Pharmacology</i>	2010	2.911
Schneck y cols. (40)	<i>The effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of rosuvastatin</i>	<i>Clinical Pharmacology and Therapeutics</i>	2004	6.043
Kosoglou y cols. (41)	<i>Pharmacodynamic interaction between ezetimibe and rosuvastatin</i>	<i>Current Medical Research and Opinion</i>	2004	2.380
Simonson y cols. (42)	<i>Effect of Rosuvastatin on Warfarin Pharmacodynamics and Pharmacokinetics</i>	<i>The Journal of Clinical Pharmacology</i>	2005	2.911
Busti y cols. (43)	<i>Effects of Atazanavir/Ritonavir or Fosamprenavir/Ritonavir on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin</i>	<i>Journal of Cardiovascular Pharmacology</i>	2008	2.287
Sunkara y cols. (44)	<i>Evaluation of a pharmacokinetic interaction between valsartan and simvastatin in healthy subjects</i>	<i>Current Medical Research and Opinions</i>	2007	2.380
Park y cols. (45)	<i>Non-concurrent dosing attenuates the pharmacokinetic interaction between amlodipine and simvastatin</i>	<i>The Journal of Clinical Pharmacology</i>	2010	2.911
Becquemont y cols. (46)	<i>Amiodarone Interacts with Simvastatin but not with Pravastatin Disposition Kinetics</i>	<i>Clinical Pharmacology and Therapeutics</i>	2007	2.911
Gerber y cols. (47)	<i>Effect of Efavirenz on the Pharmacokinetics of Simvastatin, Atorvastatin, and Pravastatin: results of AIDS Clinical Trials Group 5108 Study</i>	<i>Journal of acquired immune deficiency syndrom</i>	2005	4.425
Kasichayanula y cols. (48)	<i>Lack of Pharmacokinetic Interactions Between Dapagliflozin and Simvastatin, Valsartan, Warfarin, or Digoxin</i>	<i>Advances in therapy</i>	2012	2.105
Cols, colaboradores; F.I., factor de impacto del año 2011 consultado en el Journal Citation Report; N.I., no indexado.				

5. RESULTADOS

5.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE LAS REACCIONES ADVERSAS DE LAS ESTATINAS

En este trabajo se han revisado 19 artículos en los que se recoge información sobre ensayos clínicos en los que se estudia las R.A. del grupo farmacológico de las estatinas en un número total de pacientes de 29260 (Tabla 12).

Tabla 12. Principales características de los artículos revisados sobre las R.A. de las estatinas.			
AUTOR	ESTATINA	Nº PACIENTES	R.A.
Boh y cols. (13)	Atorvastatina	148	+++
Koren y cols. (14)	Atorvastatina	2442	+
Deanfield y cols. (15)	Atorvastatina	311	+
Pham y cols. (16)	Atorvastatina/ Rosuvastatina	29/23	+++
Sang y cols. (17)	Atorvastatina	108	+
Ong y cols. (18)	Atorvastatina	85	++
Sansanayudm y cols. (19)	Atorvastatina	100	++
Shouten y cols. (20)	Fluvastatina	497	+
Potena y cols. (21)	Fluvastatina	52	+
Lukacsko y cols. (22)	Lovastatina	179	++
Mignini y cols. (23)	Lovastatina	36	++
Kendrick y cols. (24)	Lovastatina	6605	+
Nakaya y cols. (25)	Pravastatina	7832	+
Riesen y cols. (26)	Rosuvastatina	1128	+++
Trabelsi y cols. (27)	Rosuvastatina	42	++
Herregods y cols. (28)	Rosuvastatina/ Atorvastatina	938	+++
Eriksson y cols. (29)	Simvastatina	57	+++
Yoon y cols. (30)	Simvastatina	171	+
Farnier y cols. (31)	Simvastatina/Rosuvastatina	618	+

R.A., reacción adversa; Nº, número; +, el artículo hace referencia a las R.A.; ++, el artículo hace referencia a las R.A. y dice cuales son; +++; el artículo hace referencia a las R.A., dice cuales son y su incidencia; -, el artículo no hace referencia a las R.A.

Los criterios definidos para considerar que en los ensayos clínicos se estudian las R.A. son:

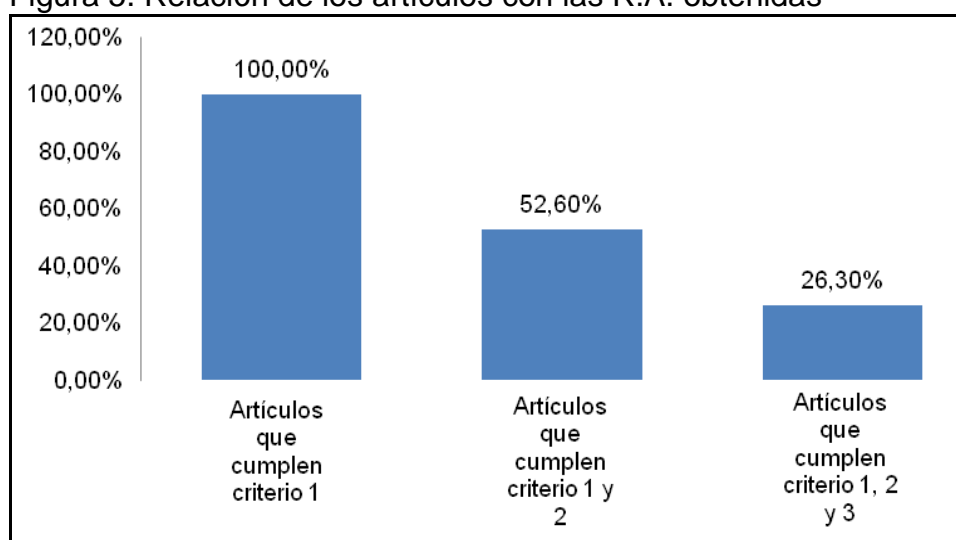
Criterio 1. Señalar la existencia de reacciones adversas tras la administración de la estatina.

Criterio 2. Describir cuales son las reacciones adversas que se manifiestan tras la administración de la estatina.

Criterio 3. Indicar la incidencia de cada una de las reacciones adversas descritas.

Con estos criterios observamos que en el 100% de los artículos revisados se hace referencia a las R.A. que producen las estatinas, en un 52.6% de ellos se estudian las principales R.A. y en un 26.3% se indican las principales R.A. y su incidencia (Figura 5).

Figura 5. Relación de los artículos con las R.A. obtenidas



5.1.1. Sistemas y órganos fisiológicos afectados por las reacciones adversas de las estatinas.

Las R.A. de las estatinas se producen en diversos sistemas y órganos, y por ello vamos a clasificarlas en función de los sistemas que afecten. Teniendo en cuenta esta clasificación hemos observado que en el 63.2% de los artículos revisados que hablan de las R.A. de las estatinas indican que estas provocan trastornos en el sistema musculoesquelético (Figura 6).

Además en un 52.6% nos indican que las R.A. producen trastornos gastrointestinales y en un 42.1% trastornos del sistema nervioso. Los sistemas menos frecuentes afectados según la revisión realizada son en un 10.1% de los ensayos clínicos trastornos en la piel y, por último, en un 10.1% provocan trastornos psiquiátricos.

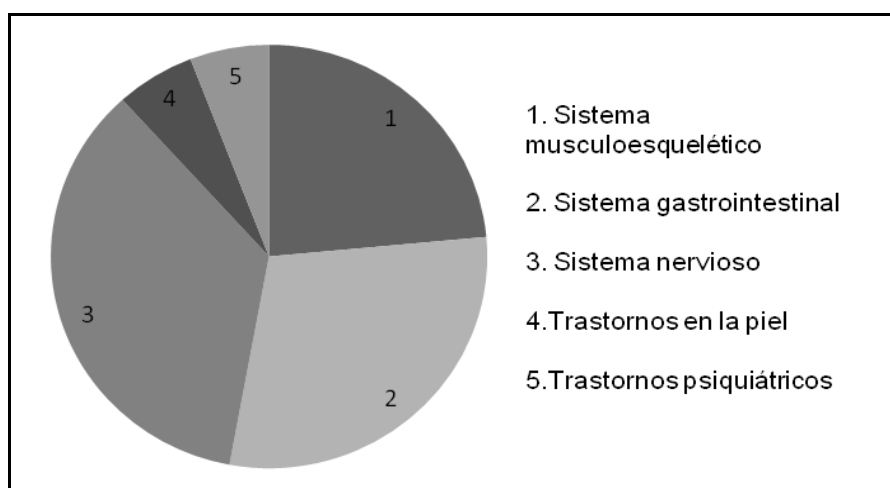
Sin embargo es necesario estudiar la aparición de R.A. no sólo en general como grupo farmacológico sino según cada uno de los diferentes principios activos.

5.1.1.1. Atorvastatina

Dentro de los 19 artículos revisados en 8 de ellos (13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 28) se utiliza la atorvastatina y los principales sistemas fisiológicos afectados por la aparición de R.A. son:

- El sistema musculoesquelético en un 75% (13, 15, 17, 18, 19, 28) de los artículos revisados se describen este tipo de R.A. y las principales manifestaciones clínicas son el dolor y la debilidad muscular (20).
- El sistema gastrointestinal y el sistema nervioso están afectados en un 50% (15, 18, 19, 28) de los artículos estudiados. Los principales signos y síntomas son el estreñimiento, las náuseas y la diarrea (13, 16) en el caso de los trastornos gastrointestinales y las cefaleas y los mareos en los trastornos del sistema nervioso (19).

Figura 6. Afectación de las R.A a los sistemas fisiológicos.



- Los trastornos de la piel se describen en un 12.5% (18) de los artículos revisados y su principal manifestación es la erupción cutánea (18).
- Los trastornos psiquiátricos se explican en un 12.5% (13) de los artículos estudiados. En este caso su principal síntoma descrito es la aparición de

insomnio (13),

5.1.1.2. Fluvastatina

En el caso de la fluvastatina, de los 19 artículos estudiados en 2 de ellos (20, 21) se describen las R.A. que afectan principalmente al sistema musculoesquelético. El principal síntoma es el dolor muscular y el autor *Potena* describe una incidencia del 13% en su ensayo clínico (21).

5.1.1.3. Lovastatina

De los 21 artículos revisados en los que se estudia la lovastatina, en 3 de ellos (22, 23, 24) los principales sistemas fisiológicos afectados son:

- El sistema musculoesquelético está afectado en 2 (22, 23) de los artículos estudiados y su principal síntoma es la mialgia (22).
- El sistema gastrointestinal en 2 (22, 23) de los artículos estudiados se refleja la diarrea y la dispepsia como las principales manifestaciones de las R.A. (23).
- El sistema nervioso en uno (23) de los artículos estudiados se ve afectado y su principal síntoma son las cefaleas. La incidencia descrita en el artículo de Magini es del 2,7% (23).
- Los trastornos de la piel se explican en un uno (23) de los artículos estudiados y su principal manifestación es el prurito.

5.1.1.4. Pravastatina

La pravastatina se estudiada en 1 (25) de los 19 artículos revisados y se explica que las R.A. dañan especialmente al sistema gastrointestinal mediante la aparición de diarrea, estreñimiento y náuseas (25).

5.1.1.5. Rosuvastatina

Dentro de los 19 artículos estudiados en 5 de ellos (16, 26, 27, 28, 31) se utiliza la rosuvastatina y los principales sistemas fisiológicos afectados son:

- El sistema gastrointestinal se ve afectado en un 100% (16, 26, 27, 28, 31) de los artículos revisados y sus principales manifestaciones son la diarrea, el estreñimiento y las náuseas (16, 28).

- El sistema nervioso está afectado en un 80% (16, 26, 27, 28) de los artículos examinados y sus principales síntomas son las cefaleas y los mareos (26, 28).
- El sistema musculoesquelético en un 60% (16, 26, 27, 28) de los artículos estudiados está afectado y sus manifestaciones más frecuentes son la mialgia y la artralgia (26, 28).
- Los trastornos psiquiátricos se explican en un 40% (26, 27) de los artículos observados y sus principales manifestaciones son el insomnio y la depresión (26, 27).

5.1.1.6. Simvastatina

De los 19 artículos estudiados en 3 de ellos (29, 30, 31) se utiliza la simvastatina y los principales sistemas fisiológicos afectados son:

- El sistema gastrointestinal en un 100% (29, 30, 31) siendo su principal síntoma el estreñimiento (29, 31).
- Además se ven afectados por las R.A. el sistema musculoesquelético y el sistema nervioso siendo los principales síntomas la mialgia y las cefaleas con una frecuencia de aparición de un 12,3% y un 8,8% respectivamente (29).

Es necesario destacar que en casi la totalidad de los artículos que comentan las R.A. de las estatinas, hacen referencia a los elevados niveles plasmáticos de CK. Está demostrado que valores superiores a 10 veces por encima del valor normal sin ninguna otra causa asociada a mialgia está relacionado directamente con la miopatía.

5.1.2. Comparación de los resultados obtenidos con las reacciones adversas más frecuentes y poco frecuentes de las fichas técnicas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

Las fichas técnicas de los principios activos recogen valiosa información sobre las características farmacocinéticas, aplicaciones terapéuticas y dosificación de los diferentes medicamentos. Para nuestra revisión nos interesa el hecho de que reflejan las R.A. e interacciones recogidas tras ensayos clínicos de gran magnitud y estudios de post-comercialización.

En el caso de las R.A. hemos observado que en las fichas técnicas de cada principio activo (47, 48, 49, 50, 51, 52) las diferentes reacciones adversas se clasifican según su incidencia en muy frecuentes, frecuentes, poco frecuentes, raras y muy raras.

Por ello a continuación comparamos las fichas técnicas con la información obtenida en nuestros estudios aunque no esté reflejada ninguna clasificación hemos adaptado la de la AEMPS.

Dada la diversidad de los efectos adversos que describen las fichas técnicas de la AEMPS, hemos utilizado para nuestra comparación R.A. clasificadas como muy frecuentes, frecuentes y poco frecuentes. Y no reflejamos en esta clasificación las R.A. raras y muy raras por su baja incidencia de aparición. (Tabla 13).

Tras la comparación podemos destacar que tanto en las fichas técnicas como en nuestra revisión, todas las estatinas producen R.A. que afectan al sistema gastrointestinal y al sistema nervioso. Las principales R.A. en el sistema gastrointestinal se manifiestan a través del estreñimiento, la diarrea, la dispepsia, las náuseas. Mientras que en el sistema nervioso son las cefaleas. Con una única excepción, en el caso de la lovastatina que en la ficha técnica no se recoge el dolor de cabeza como R.A. mientras que en nuestros ensayos clínicos sí.

Además, los trastornos musculoesqueléticos manifestados a través del dolor o debilidad muscular y las mialgias son las R.A. que están reflejadas tanto en las fichas técnicas como en nuestra revisión. Estas R.A. están producidas por la mayoría de las estatinas menos por la pravastatina. Además salvo la pravastatina y la simvastatina, el resto de estatinas provocan niveles por encima de los valores normales de CK.

Otra R.A. que se recoge tanto en las fichas como en nuestros artículos revisados de la atorvastatina es el insomnio que se corresponde con los trastornos psiquiátricos. En la fluvastatina y la pravastatina el insomnio solo está reflejado en las fichas técnicas mientras que en la rosuvastatina solo se recoge en nuestros ensayos clínicos revisados.

Tabla 13. Comparación entre las principales R.A. estudiadas en los ensayos clínicos revisados y las R.A. de las fichas técnicas de los principios activos recogidos en la AEMPS.

	Átorvastatina		Fluvastatina		Lovastatina		Pravastatina		Rosuvastatina		Simvastatina	
	AEMPS	Rev.	AEMPS	Rev.	AEMPS	Rev.	AEMPS	Rev.	AEMPS	Rev.	AEMPS	Rev.
Infecciones	Nasofaringitis										Nasofaringitis	
T.S. Inmune	Reacciones alérgicas											
T. del metabolismo	Hiperglucemia, hipoglucemia, ganancia de peso y anorexia								Diabetes mellitus			
T. Psi.	Pesadillas y insomnio	Insomnio	Insomnio				Trastornos del sueño				Insomnio depresión	
T.S.N.	Cefal., mareos, parestesia, amnesia y vértigo	Cefal., mareos y vértigo	Cefal., fatiga y mareos			Cefal.	Mareos, cefal.		Cefal. y mareos	Cefal., mareos y vértigos	Cefal.	Cefal.
T. Oculares	Visión borrosa				Visión borrosa		Alter. de la visión					
T. del oído	Acúfenos											
T. Resp.	Dol. faringolaríngeo									Fatiga y bronquitis		

Tabla 13. Continuación I. Comparación entre las principales R.A. estudiadas en los ensayos clínicos revisados y las R.A. de las fichas técnicas de los principios activos recogidos en la AEMPS.

	Atorvastatina		Fluvastatina		Lovastatina		Pravastatina		Rosuvastatina		Simvastatina	
S. Fisiológico	AEMPS	Rev.	AEMPS	Rev.	AEMPS	Rev.	AEMPS	Rev.	AEMPS	Rev.	AEMPS	Rev.
T. TGI	Estreñ., flatulencia, disp., náuseas, diarrea, vómitos, dol. abdominal, eructos y pancreatitis	Estreñ., flatu., disp., náuseas, diarrea, vómitos y dol. abdom.	Disp.,dol. abdom., náuseas, estreñ., flatu. y diarrea		Estreñ., y disp.	Disp.	Disp., dol. abdom. náuseas, vómitos, estreñ., diarrea y flatu.	Diarrea, estreñ. y náuseas	Estreñ., náuseas y dolor abdom.	Estreñ., náuseas, dolor abdom., diarrea y flatu.	Estreñ.	Estreñ.
T. Hepato.	Hepatitis											
T. de la piel	Urticaria, erupción, prurito y alopecia	Prurito				Prurito	Prurito, exantema y urticaria					
T. Muscl.	Mialg., artralgia, y dol.muscular	Dol. y deb., muscular, astralgia calam- bres	Artralgia	Dol. y deb., mus- cular	Mialg.	Mialg.			Mialg.	Mialg., artralgia, dol. espalda, Calam- bres.	Mialg., dol. de espalda	Mialg. y dol. de espalda

Tabla 13. Continuación II. Comparación entre las principales R.A. estudiadas en los ensayos clínicos revisados y las R.A. de las fichas técnicas de los principios activos recogidos en la AEMPS.

	Atorvastatina		Fluvastatina		Lovastatina		Pravastatina		Rosuvastatina		Simvastatina	
	AEMPS	Rev.	AEMPS	Rev.	AEMPS	Rev.	AEMPS	Rev.	AEMPS	Rev.	AEMPS	Rev.
S.Fisiológico												
T. del aparato reproductor							Alter. sexuales					
T. generales	Malestar, asternia, dol. torácico, edema periférico, fatiga y pirexia	Asternia					Fatiga		Asternia			
Alter. analíticas	↑CK	↑CK	↑CK	↑CK	↑CK	↑CK			↑CK	↑CK		
<p>Abdom, abdominal; AEMPS, Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; Alter, alteraciones; Cefal, cefalea; CK, creatina quinasa; Deb, debilidad; Disp, dispepsia; Dol, dolor; Estreñ, estreñimiento; Flatu, flatulencia; TGI, gastrointestinales; Hepato, hepatobiliares; Mialg, mialgia; Muscl, musculoesqueléticos; Psiqu, psiquiátricos; Resp, respiratorios; Rev, revisión, información de los estudios revisados; S, sistema; S.N, sistema nervioso; T, trastornos; ↑, aumento.</p>												

Por último, hay una serie de R.A. que sólo se recogen en las fichas técnicas y no aparecen en nuestros ensayos clínicos debido a su baja frecuencia. Por ejemplo, los trastornos del oído, los oculares, la hepatitis y los trastornos respiratorios entre otros.

5.1.3. Explicación fisiopatológica de las reacciones adversas

La mayor parte de las R.A. descritas en los ensayos clínicos estudiados se deben a respuestas idiosincrásicas de las que no se conoce el mecanismo. Es decir, son efectos adversos que aparecen de forma impredecible y por motivos desconocidos (8).

Sin embargo en muchos casos se está realizando una importante labor de investigación para conocer las causas de la aparición de R.A. Uno de estos ejemplos, que vamos a comentar, son los estudios farmacogenéticos sobre la aparición de alteraciones musculares tales como la miopatía.

5.1.3.1. Miopatías y alteraciones genéticas

Como ya se ha comentado anteriormente, las principales R.A. que se producen tras la administración de estatinas afectan al sistema musculoesquelético y se manifiestan a través de mialgias. Este dolor y debilidad de los músculos pueden evolucionar a una disfunción parcial o total del músculo afectado y es lo que se denomina miopatía.

Entre los artículos revisados no hemos encontrado ninguno que haga referencia a ningún caso de miopatía ya que esta enfermedad aparece tras un tratamiento muy prolongado y con altas dosis del principio activo. Además, su aparición depende de diferentes factores tales como las características intrínsecas del paciente. Es decir, existe una variabilidad individual en la respuesta a los tratamientos farmacológicos y la aparición de miopatías.

Recientemente se ha descrito, gracias a estudios de farmacogenética, que el genotipo juega un papel muy importante en el desarrollo de las miopatías en los pacientes tratados con estatinas.

Debemos recordar que la farmacogenética estudia los mecanismos por lo que las variaciones en la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN) afectan a la respuesta de algunos pacientes a los medicamentos. Su objetivo es una vez conocida la secuencia de ADN de un paciente, utilizarla para potenciar el tratamiento farmacológico, aumentar al máximo el efecto del fármaco y reducir la incidencia de las R.A. e interacciones (6). En el caso de las estatinas, la farmacogenética ha demostrado que el riesgo a padecer miopatías puede estar relacionado con la presencia en el gen *SLC01B1* de la variante rs4149056 (53).

5.2. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LAS ESTATINAS

Se han revisado 18 ensayos clínicos en los que se coadministra las estatinas junto con otros medicamentos en un total de 549 pacientes. Y se ha encontrado que en el 100% de los artículos se hace referencia a las interacciones farmacológicas (Tabla 14).

Los criterios que se han tenido en cuenta a la hora de hacer referencia a las interacciones farmacológicas de las estatinas en los diferentes artículos han sido los siguientes:

Criterio 1. El medicamento que se estudia por su posible interacción con las estatinas debe estar comercializado en España.

Criterio 2. Indicar las posibles interacciones farmacocinéticas sobre las estatinas y reflejar valores farmacocinéticos tales como:

- Concentración máxima (C_{max}). Es decir, la concentración máxima del fármaco en el organismo después de haber sido administrado.

- Área bajo la curva de concentración plasmática (AUC). Se refiere a la cantidad de fármaco que llega al organismo.

-Tiempo máximo (T_{max}). Es decir, el tiempo requerido para alcanzar la concentración máxima después de haber sido administrado.

Criterio 3. Indicar las posibles interacciones farmacodinámicas sobre las estatinas y reflejar el valor total de LDL.

Teniendo en cuenta estos criterios, en un 83.3% de los artículos estudiados se hace referencia a las interacciones farmacocinéticas de las

estatinas con medicamentos comercializados en España. En un 38.8% se explican las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de las estatinas con medicamentos comercializados en España y en un 11.1% no se cumplen los criterios anteriormente descritos (Figura 7).

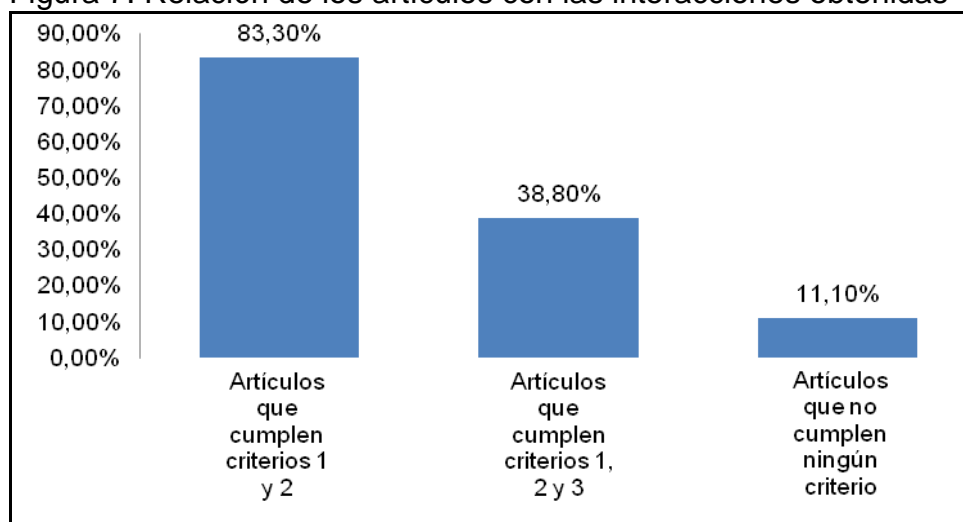
Tabla 14. Principales características de los artículos revisados sobre las interacciones farmacológicas de las estatinas.			
AUTOR	ESTATINA	Nº PACIENTES	INTER.
Sang y cols. (17)	Atorvastatina	108	+++
Pham y cols. (16)	Atorvastatina y Rosuvastatina	29-23	++
Boralli y cols. (32)	Fluvastatina	8	++
Reyderman y cols. (33)	Fluvastatina	32	+++
Kothare y cols. (34)	Lovastatina	21	+++
Reyderman y cols. (35)	Lovastatina	18	++
Derks y cols. (36)	Pravastatina-Rosuvastatina-Simvastatina	30-31-24	-++
Van Luin y cols. (37)	Pravastatina	24	+++
Schneck y cols. (38)	Rosuvastatina	20	++
Kosoglou y cols. (39)	Rosuvastatina	40	+++
Simonson y cols. (40)	Rosuvastatina	25	++
Busti y cols. (41)	Rosuvastatina	6	++
Sunkara y cols. (42)	Simvastatina	18	++
Park y cols. (43)	Simvastatina	17	+++
Becquemont y cols. (44)	Simvastatina	12	++
Gerber y cols. (45)	Simvastatina-Atorvastatina-Pravastatina	13-13-13	+++
Kasichayanula y cols. (46)	Simvastatin	24	-++

Nº, número; INTER., interacción; ++, el artículo hace referencia a las interacciones farmacocinéticas que provoca un medicamento comercializado en España; +++, el artículo hace referencia a las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas que provoca un medicamento comercializado en España; -, el artículo hace referencia a las interacciones farmacocinéticas que provoca un medicamento que no está comercializado en España; -++, el artículo hace referencia a las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas que provoca un medicamento que no está comercializado en España.

5.2.1. Principios activos y sus principales interacciones farmacológicas

No todas las estatinas interactúan con los mismos medicamentos. Es por ello que es necesario conocer que interacción presenta cada una de ellas. A continuación se citan las interacciones farmacológicas de cada estatina que hemos observado en los 18 artículos revisados.

Figura 7. Relación de los artículos con las interacciones obtenidas



5.2.1.1. Atorvastatina

De los 18 artículos revisados en 3 de ellos (16, 17, 45) se estudia la atorvastatina. En dos (16, 45) de los ensayos clínicos existe una interacción farmacológica con los inhibidores de la CYP3A4.

Además en uno de ellos (17) se recoge la interacción farmacológica entre la atorvastatina y el ácido nicotínico.

5.2.1.2. Fluvastatina

En 2 artículos (32, 33) de los 18 que hemos estudiado, se revisa la fluvastatina. Y en uno de ellos (32) se estudia la ausencia de interacción farmacológica que existe entre la fluvastatina coadministrada con otro medicamento hipolipemiente como es la ezetimiba.

5.2.1.3. Lovastatina

De los 20 artículos revisados en 2 de ellos (34, 35) se estudia la lovastatina y hemos observado que en uno de ellos (35) se concluye la ausencia de una interacción farmacológica entre la ezetimiba y la lovastatina.

5.2.1.4. Pravastatina

Se han estudiado 3 artículos (36, 37, 45) que estudia la pravastatina de los 18 revisados. Y hemos observado que en 2 de ellos (37, 45) se contempla la

interacción farmacológica entre la pravastatina y los inhibidores de la CYP3A4.

5.2.1.5. Rosuvastatina

De los 18 artículos revisados en 5 de ellos (16, 38, 39, 40, 41) se estudia la rosuvastatina. En el 40% (16, 41) de ellos se refleja la interacción entre los inhibidores de la CYP3A4 y la rosuvastatina.

Sin embargo en uno de ellos (41) se estudia la ausencia de interacción entre la ezetimiba y la rosuvastatina mientras que en otro (38) sí se observa una interacción entre el gemfibrozilo y la estatina.

5.2.1.6. Simvastatina

Se han estudiado 5 artículos (42, 43, 44, 45, 46) sobre la simvastatina de los 18 artículos revisados.

Se ha encontrado que en un 60% (42, 43, 44, 45) de ellos se estudia la interacción farmacológica que existe entre los medicamentos con actividad cardiovascular y la simvastatina.

Además en uno de ellos (45) se refleja la interacción entre los inhibidores de la CYP3A4 y la estatina.

5.2.2. Comparación de los estudios obtenidos con las fichas técnicas de la Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

A continuación se analizan las interacciones farmacológicas encontradas en los diferentes artículos comparadas con las interacciones farmacológicas descritas en las fichas técnicas de cada una de las estatinas (47, 48, 49, 50, 51, 52) recogidas por la AEMPS (Tabla 15).

Tabla 15. Comparación entre las principales interacciones estudiadas en los artículos y las interacciones de las fichas técnicas de los principios activos Recogidos en la AEMPS.												
MEDICAMENTOS CONCOMINANTES	ATORVASTATINA		FLUVASTATINA		LOVASTATINA		PRAVASTATINA		ROSUVASTATINA		SIMVASTATINA	
	AEMPS	ESTUDIO	AEMPS	ESTUDIO	AEMPS	ESTUDIO	AEMPS	ESTUDIO	AEMPS	ESTUDIO	AEMPS	ESTUDIO
Inhibidores de la CYP3A4: ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiropentol, ketoconazol, voriconazol, ritonavir, lopinavir, atazanivir,	X	X	X		X		/		/		X	X
Inductores de la CYP3A4: Efavirenz, rifampicina	X						/		/			
Inhibidores de las proteínas transportadoras: ciclosporina	X		X		X				X		X	
Derivados de ácido fíbrico: gemfibrozilo	X						X		X	X	X	
Ezetimiba	X			/		/			X	/		
Ácido fusídico	X											
Niacina		/	X				/			X	X	
Colchicinas			X									
Derivados cumarínicos: warfarina			X		X					X		
Rifampicina			X									
Fluconazol			X									
Danazol					X						X	

Tabla 15. Continuación I. Comparación entre las principales interacciones estudiadas en los artículos y las interacciones de las fichas técnicas de los principios activos recogidos en la AEMPS.

MEDICAMENTOS CONCOMINANTES	ATORVASTATINA		FLUVASTATINA		LOVASTATINA		PRAVASTATINA		ROSUVASTATINA		SIMVASTATINA	
	AEMPS	ESTUDIO	AEMPS	ESTUDIO	AEMPS	ESTUDIO	AEMPS	ESTUDIO	AEMPS	ESTUDIO	AEMPS	ESTUDIO
Amiodarona y verapamilo					X						X	X
Colestiramina/ Colestipol							X					
Diltiazem											X	
F. con actv. cardiovascular: propanolol, digoxina, amilodipino, lercanidipino, inhibidores de IECA, valsartan			/	/								X
Ezetimiba			/	/		/			/	/		
Fármacos hipoglucemiantes					/	/						
Actv, actividad; F, fármaco; CYP3A4, el citocromo P450 isoenzima 3A4; IECA, inhibidora de la enzima convertidora de angiotensina; X, interacción farmacológica; /, no interacción farmacológica.												

Tras la comparación anterior podemos destacar que todas las estatinas interaccionan farmacológicamente con medicamentos inhibidores de las proteínas transportadoras excepto la pravastatina. Pero en nuestra revisión, en ningún ensayo clínico se recoge este tipo de interacción.

Además, tanto en las fichas técnicas como en nuestra revisión, la atorvastatina, la fluvastatina, la lovastatina y la simvastatina presentan una interacción farmacológica al ser coadministradas con medicamentos inhibidores de la CYP3A4. Mientras que con la pravastatina y la rosuvastatina no existe esta interacción, como se refleja en las fichas técnicas.

Sin embargo, los medicamentos con actividad cardiovascular que son un grupo muy utilizado en la terapéutica actual, no presentan interacción farmacológica con la fluvastatina pero sí con la simvastatina. Pero no disponemos de más información para el resto de las estatinas ni en las fichas técnicas ni en nuestra revisión de los ensayos clínicos.

También se describen interacciones farmacológicas de las estatinas con otros fármacos hipolipemiantes. Es el caso del ácido fíbrico que sí interacciona con la atorvastatina, la pravastatina, la rosuvastatina y la simvastatina como bien se recoge en las fichas técnicas. No obstante, en nuestra revisión solo viene reflejada en los ensayos clínicos relacionados con la rosuvastatina.

Igualmente, otro medicamento hipolipemiante es la eztemiba que no interacciona farmacológicamente, tanto en las fichas técnicas como en nuestra revisión de ensayos clínicos, con la fluvastatina y la rosuvastatina.

Con la lovastatina tampoco interaccionaría pero solo disponemos información de nuestra revisión.

5.2.3. Explicación fisiopatológica de las interacciones farmacológicas

Las interacciones farmacológicas se producen entre diferentes fármacos y de forma variada. Pero en el caso de las estatinas, la principal interacción se ocasiona con aquellos medicamentos inhibidores e inductores del CYP3A4. Es por ello que explicamos a continuación como se producen las interacciones con cada uno de ellos.

5.2.3.1. Medicamentos inductores del CYP3A4

Los medicamentos que estimulan la síntesis y función de las isoenzimas del CYP3A4 se denominan agentes inductores. Cuando se incrementa la síntesis y/o la función de las isoenzimas CYP3A4 específicas, los agentes inductores pueden estimular su propio metabolismo así como el de otros medicamentos.

Por ejemplo, cuando una persona está tomando ketoconazol y comienza un tratamiento con atorvastatina, el ketoconazol aumenta la función del CYP3A4 y aceleraría el metabolismo de la atorvastatina, reduciendo así sus niveles plasmáticos. Por ello, el efecto hipolipemiante de la atorvastatina podría verse reducido. Por lo que para mantener la reducción de colesterol LDL de la estatina se debería hacer un control analítico y en el caso de que la disminución de LDL no fuese suficiente, se podría aumentar la dosis (11).

5.2.3.2. Medicamentos inhibidores del CYP3A4

Cuando un medicamento inhibidor del metabolismo del CYP3A4 se coadministra con las estatinas, los niveles plasmáticos de las estatinas aumentarán. Un ejemplo es el caso del midazolam. Si el midazolam inhibe el metabolismo de la lovastatina, los niveles plasmáticos de la estatina aumentarán y podrán provocar efectos secundarios que podrían perjudicar al paciente.

Por lo tanto, cuando a un paciente se le administra un inhibidor del CYP3A4 junto con las estatinas, se debe estar alerta por la posible aparición de R.A. Como solución se podría administrar otra estatina (11).

En el caso de que se produzcan interacciones significativas entre las estatinas y los medicamentos inhibidores/inductores del CYP3A4, se podría administrar otro principio activo que no se metaboliza por el CYP3A4, como es el caso de la pravastatina.

6. SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las estatinas son el grupo farmacológico de elección en el tratamiento de la hipercolesterolemia principalmente por su eficacia y seguridad. Sin embargo,

las estatinas, producen una serie de R.A. e interacciones farmacológicas y farmacodinámicas que son necesarias conocer antes de administrar cualquier estatina para poder evitarlas.

En este trabajo hemos revisado 19 ensayos clínicos donde se estudian las R.A. y 18 ensayos clínicos sobre las interacciones farmacológicas. Y las hemos comprado con las fichas técnicas de cada principio activo. Hay que recordar que en los ensayos clínicos se estudian poblaciones controladas en cuanto al tamaño, la patología o la edad, entre otras. Mientras que en las fichas técnicas se recoge toda la información de los ensayos clínicos y tras la post-comercialización.

6.1. IMPORTANCIA DE LAS R.A. EN EL TRATAMIENTO CON LAS ESTATINAS

En los artículos revisados y en las fichas técnicas se recogen que las principales R.A. afectan principalmente al sistema musculoesquelético, mediante la manifestación de dolor y debilidad muscular y mialgias. Además afectan al sistema gastrointestinal produciendo signos y síntomas como estreñimiento, dispepsia, diarrea y náuseas. Otra R.A. significativa es la aparición de cefaleas mediante la afectación del sistema nervioso.

En el caso de las R.A. es muy importante que la enfermería las conozca y sepa identificarlas para no confundirlas con signos o síntomas de otras patologías puesto que la enfermera es quien administra los fármacos y pasa el mayor tiempo con el paciente. Es decir, para poder detectar las R.A. precozmente y prevenirlas antes de que supongan un riesgo para la salud del paciente. Una herramienta por la cual la enfermería puede apoyarse para disminuir las R.A. es consultando la información que proviene de los estudios de la farmacovigilancia.

Debemos recordar que la farmacovigilancia estudia y nos permite identificar, cuantificar, evaluar y prevenir los riesgos que producen los medicamentos que están disponibles en el mercado y poder hacer un seguimiento de los posibles efectos adversos.

Es importante tener en cuenta que en la aparición de R.A. existen factores

intrínsecos del paciente como la edad, el sexo, la situación fisiológica y patológica o las características genéticas y factores extrínsecos del paciente como es el medio, los fallos o errores en la utilización clínica del medicamento. Cuando se trata de los factores intrínsecos, la farmacovigilancia recoge los datos a través de estudios de cohorte en donde una población está expuesta al medicamento y se determina la incidencia de la R.A. o también a través de estudios de casos y controles. Es decir, ensayos clínicos como los revisados en este trabajo.

Sin embargo cuando se trata de los factores extrínsecos como errores de medicación en la prescripción, en la transcripción, en la dispensación o en la administración por parte del personal sanitario, en especial en el caso de las enfermeras, se determinan una serie de recomendaciones para poder evitarlos.

Como por ejemplo:

- La estandarización o limitación medicamentos de alto riesgo.
- La aplicación de medidas que hagan difícil o imposible los errores.
- La utilización de protocolos y técnicas como el “doble chequeo”.
- La estandarizar de dosificaciones según el peso del paciente o la velocidad de infusión entre otros.
- La reducción del número de opciones disponibles de un medicamento como la presentación, el volumen o la concentración.
- La educación sanitaria para que el paciente participe activamente en su cuidado y sepa cómo debe manejar su tratamiento de forma segura y eficaz.

Por otra parte, se está desarrollando otra ciencia que ayuda a predecir y prevenir las R.A. como es la farmacogenética. La farmacogenética nos permite conocer como a través de las características genéticas de una persona, los genes influyen en la farmacocinética de los medicamentos alterando la distribución, el metabolismo o la excreción.

En este trabajo se ha visto un ejemplo de la utilidad de la farmacogenética en el caso de la miopatía, ya que se ha revisado un estudio en el que se ha concluido que el riesgo a padecer miopatías puede estar relacionado con la presencia en el gen *SLC01B1* de la variante rs149056 (53).

Este nuevo tipo de conocimiento podrá permitir en un futuro preseleccionar un

fármaco, según el genotipo de un paciente, que sería eficaz y no produciría las R.A. o interaccionaría con otros medicamentos.

6.2. IMPORTANCIA DE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN EL TRATAMIENTO CON LAS ESTATINAS

Las principales interacciones farmacológicas revisadas en los artículos y comparadas con las fichas técnicas de las estatinas son con medicamentos inhibidores del CYP3A4, inductores del CYP3A4, los inhibidores de las proteínas transportadoras y la niacina.

Debemos recordar que conocer las interacciones farmacológicas es fundamentales para poder detectar posibles problemas en la coadministración de otros tratamientos farmacológicos que la persona estuviese tomando antes de administrarle cualquier estatina o que iniciase el tratamiento con algún medicamento estando tomando ya alguna estatina. Por lo que la enfermería vuelve a tener un papel muy importante para poder detectar precozmente las interacciones y prevenirlas. Tal y como hemos visto en el trabajo, no todos los principios activos interaccionan con los mismos medicamentos. Por ejemplo la pravastatina al no metabolizarse por el CYP3A4, se puede coadministrar con aquellos medicamentos inhibidores/inductores del CYP3A4. Esto nos permite elegir la mejor estatina para cada tipo de paciente y ajustar así la dosis requerida. La función de la enfermera en este caso sería prestar especial atención en la anamnesis de aquellos pacientes que vayan o están recibiendo un tratamiento farmacológico con estatinas. De esta manera obtendríamos información completa sobre R.A. en el pasado o si ya ha tenido alguna interacción farmacológica y poder así detectarlas precozmente y prevenirlas.

Además también está de la mano de enfermería realizar educación sanitaria con respecto al tratamiento con estatinas mediante una serie de recomendaciones al paciente como por ejemplo:

- Recordar al paciente que ante un nuevo tratamiento farmacológico es necesario indicar que está tomando estatinas.
- No tomar ningún otro fármaco de prescripción o de libre dispensación, tratamientos de herbolarios o vitaminas y minerales sin informar de ello a su

médico.

7. CONCLUSIÓN

De los resultados obtenidos en esta revisión bibliográfica de 19 ensayos clínicos sobre R.A. y de 18 ensayos clínicos sobre interacciones farmacológicas y la comparación con las fichas técnicas se concluye que:

1. Las principales R.A. de las estatinas son: el insomnio, las cefaleas, los mareos, el estreñimiento, la diarrea, la dispepsia, las náuseas, el dolor y debilidad muscular y las mialgias.
2. Las principales interacciones farmacológicas de las estatina se producen al coadministralas con: los inductores del CYP3A4, los inhibidores del CYP3A4, los inhibidores de las proteínas transportadoras.
3. Las fichas técnicas son una fuente de información muy completa sobre las R.A. e interacciones de las estatinas ya que se recoge información sobre ensayos clínicos y estudios post-comercialización así como datos provenientes de la farmacovigilancia.
4. Las/los enfermeras/os deben conocer las R.A. e interacciones farmacológicas para poder detectarlas precozmente y prevenirlas mediante la educación sanitaria y poder identificarlas para evitar un riesgo potencial para la salud de los pacientes.
5. El conocimiento sobre el genotipo de los pacientes y como las variantes afectan a la aparición de R.A. se está poniendo en evidencia. Así, la miopatía se ha relacionado a una variante (rs4149056) del gen *SLC01B1*. Este conocimiento sobre la farmacogenética podría orientarse a un posible tratamiento individualizado.

8. AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Pepe y M^a Carmen por su infinito apoyo y su intento por entender todo lo que les ponía delante sobre este trabajo.

A mi hermana Pati por inspirarme cuando ya no me salían más palabras.

A mi Johan por saber qué decir en cada preciso momento, como siempre, para no derrumbarme ni yo ni el trabajo.

A mis amigos Ari, Lopa y Lau, por saber darme la mejor de las energías en mis momentos de descanso.

A mi tutora de prácticas, Dña. Belén Lamas por ser tan flexible y comprensible con este trabajo y conmigo.

Pero sobre todo a mi tutora de este trabajo, la Dra. Lucía Núñez Fernández, por sus ánimos, tiempo, dedicación y paciencia. Obviamente sin ella este trabajo no hubiera sido posible.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Larry Jameson J. Harrison. Endocrinología. Madrid: McGraw Hill, 2007.
2. Adams M Holland, N. Fármacos para los trastornos lipídicos. Farmacología para enfermería. Un enfoque fisiopatológico. 2ª ed. Madrid: Pearson Prentice Hall, 2009, p.287-299.
3. Lorenzo-Velázquez B, Lorenzo Fernández P. Farmacología básica y clínica. 18ª ed. Madrid: Médica Panamericana, 2009.
4. Millán Núñez-Cortés J. Medicina cardiovascular. Arteriosclerosis. Tomo I. Barcelona: Masson, 2005.
5. Mendoza Patiño N. Farmacología médica. Buenos Aires: Panamericana, 2008.
6. Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. Principios de Farmacología. Bases fisiopatológicas del tratamiento farmacológico. 3ª ed. Barcelona: Wolter Kluwer, 2012.
7. Reiner Ñ, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M, Wiklund O, *et al.* [ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias]. Revista española de cardiología 2011;64(12):1168.e1-1168.e60.
8. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Farmacología. 7ª ed. Barcelona: Elsevier, 2012.

9. García-Ríos A, Delgado-Lista J, Pérez Martínez P. Eficacia de las estatinas en el manejo de la dislipemia. Un paso adelante. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2011; 11(B): 14-20.
10. Flórez J. *Farmacología Humana.* 5ª ed. Barcelona: Masson, 2008.
11. Lehne Richard A. *Pharmacology for Nursing Care.* 8ª ed. Philadelphia: Saunders, 2012.
12. Tiziani A. *Havard:Fármacos en enfermería.* 4ª ed. México: El manual moderno, 2011.
13. Boh M, Opolski G, Poredos P, Ceska R, Jezovnik M. Therapeutic equivalence of the generic and the reference atorvastatin in patients with increased coronary risk. *International angiology* 2011;30(4):366-374.
14. Koren M, Feldman T, Mendes R. Impact of high-dose atorvastatin in coronary heart disease patients age 65 to 78 years. *Clin Cardiol* 2009;32(5):256-263.
15. Deanfield J, Sellier P, Thaulow E, Bultas J, Yunis C, Shi H, *et al.* Potent anti-ischaemic effects of statins in chronic stable angina: incremental benefit beyond lipid lowering? *Eur Heart J* 2010;31(21):2650-2659.
16. Pham PA, la Porte CJL, Lee LS, van Heeswijk R, Sabo JP, Elgadi MM, *et al.* Differential effects of tipranavir plus ritonavir on atorvastatin or rosuvastatin pharmacokinetics in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(10):4385-4392.
17. Sang Z, Wang F, Zhou Q, Li Y, Wang H, Chen S. Combined use of extended-release niacin and atorvastatin: safety and effects on lipid modification. *Chin Med J* 2009;122(14):1615-1620.

18. Ong LM, Punithavathi N, Lena YLL, Mahanim O, Leekha S. Long-term efficacy and safety of a generic atorvastatin in usual clinical care setting. *Med J Malaysia* 2011;66(3):214-219.
19. Sansanayudh N, Wongwiwatthananut S, Putwai P, Dhumma Upakorn R. Comparative efficacy and safety of low-dose pitavastatin versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother* 2010;44(3):415-423.
20. Schouten O, Boersma E, Hoeks S, Benner R, van Urk H, van Sambeek, Marc R H M., *et al.* Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 2009;361(10):980-989.
21. Potena L, Grigioni F, Ortolani P, Magnani G, Fabbri F, Masetti M, *et al.* Safety and efficacy of early aggressive versus cholesterol-driven lipid-lowering strategies in heart transplantation: a pilot, randomized, intravascular ultrasound study. *The Journal of heart and lung transplantation* 2011;30(12):1305-1311.
22. Lukacsko P, Walters EJ, Cullen EI, Niecestro R, Friedhoff LT. Efficacy of once-daily extended-release lovastatin as compared to immediate-release lovastatin in patients with hypercholesterolemia. *Curr Med Res Opin* 2004;20(1):13-18.
23. Mignini F, Tomassoni D, Streccioni V, Traini E, Amenta F. Pharmacokinetics and bioequivalence study of two tablet formulations of lovastatin in healthy volunteers. *Clin Exp Hypertens* 2008;30(2):95-108.
24. Kendrick J, Shlipak M, Targher G, Cook T, Lindenfeld J, Chonchol M. Effect of lovastatin on primary prevention of cardiovascular events in mild CKD and kidney function loss: a post hoc analysis of the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *American journal of kidney diseases* 2010;55(1):42-49.
25. Nakaya N, Mizuno K, Ohashi Y, Teramoto T, Yokoyama S, Hirahara K, *et al.* Low-dose pravastatin and age-related differences in risk factors for cardiovascular disease in hypercholesterolaemic Japanese: analysis of the man-

agement of elevated cholesterol in the primary prevention group of adult Japanese (MEGA study). *Drugs Aging* 2011;28(9):681-692.

26. Riesen W, Noll G, Dariolo R. Impact of enhanced compliance initiatives on the efficacy of rosuvastatin in reducing low density lipoprotein cholesterol levels in patients with primary hypercholesterolaemia. *Swiss medical weekly* 2008;138(29-30):420-426.

27. Trabelsi F, Bartůnek A, Vlavanou R, Navrátilová L, Dubé C, Tanguay M, Hauser T. Single-dose, 2-way crossover, bioequivalence study of two rosuvastatin formulations in normal healthy subjects under fasting conditions. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012;50(10):741-750.

28. Herregods M, Daubresse J, Michel G, Lamotte M, Vissers E, Vandenhoven G. Discovery Belux: comparison of rosuvastatin with atorvastatin in hypercholesterolaemia. *Acta Cardiol* 2008;63(4):493-499.

29. Eriksson M, Budinski D, Hounslow N. Long-term efficacy of pitavastatin versus simvastatin. *Adv Ther* 2011;28(9):799-810.

30. Yoon H, Kim S, Kim J, Ko S, Ko J, Park S, *et al.* Comparison of effects of morning versus evening administration of ezetimibe/simvastatin on serum cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother* 2011;45(7-8):841-849.

31. Farnier M, Averna M, Missault L, Vaverkova H, Viigimaa M, Massaad R, *et al.* Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy - The IN-CROSS study. *Int J Clin Pract* 2009;63(4):547-559.

32. Boralli V, Coelho E, Sampaio S, Marques M, Lanchote V. Enantioselectivity in the pharmacokinetic interaction between fluvastatin and lercanidipine in healthy volunteers. *The Journal of clinical pharmacology* 2009;49(2):205-211.

33. Reyderman L, Kosoglou T, Cutler D, Maxwell S, Statkevich P. The effect of fluvastatin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ezetimibe. *Curr Med Res Opin* 2005;21(8):1171-1179.
34. Kothare PA, Linnebjerg H, Skrivanek Z, Reddy S, Mace K, Pena A, *et al.* Exenatide effects on statin pharmacokinetics and lipid response. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007;45(2):114-120.
35. Reyderman L, Kosoglou T, Boutros T, Seiberling M, Statkevich P. Pharmacokinetic interaction between ezetimibe and lovastatin in healthy volunteers. *Curr Med Res Opin* 2004;20(9):1493-1500.
36. Derks M, Abt M, Phelan M, Turnbull L, Meneses Lorente G, Bech N, *et al.* Coadministration of dalcetrapib with pravastatin, rosuvastatin, or simvastatin: no clinically relevant drug-drug interactions. *The Journal of clinical pharmacology* 2010;50(10):1188-1201.
37. Van Luin M, Colbers A, van Ewijk-Beneken Kolmer, Eleonora W J, Verweij-van Wissen, Corrien P W G M, Schouwenberg B, Hoitsma A, *et al.* Drug-drug interactions between raltegravir and pravastatin in healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55(1):82-86.
38. Schneck D, Birmingham B, Zalikowski J, Mitchell P, Wang Y, Martin P, *et al.* The effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Clinical pharmacology therapeutics* 2004;75(5):455-463.
39. Kosoglou T, Statkevich P, Yang B, Suresh R, Zhu Y, Boutros T, *et al.* Pharmacodynamic interaction between ezetimibe and rosuvastatin. *Curr Med Res Opin* 2004;20(8):1185-1195.
40. Simonson S, Martin P, Mitchell P, Lasseter K, Gibson G, Schneck D. Effect of rosuvastatin on warfarin pharmacodynamics and pharmacokinetics. *The Journal of clinical pharmacology* 2005;45(8):927-934.

41. Busti A, Bain A, Hall R, Bedimo R, Leff R, Meek C, *et al.* Effects of atazanavir/ritonavir or fosamprenavir/ritonavir on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008;51(6):605-610.
42. Sunkara G, Reynolds C, Pommier F, Humbert H, Yeh C, Prasad P. Evaluation of a pharmacokinetic interaction between valsartan and simvastatin in healthy subjects. *Curr Med Res Opin* 2007;23(3):631-640.
43. Park CG, Lee H, Choi JW, Lee SJ, Kim SH, Lim HE. Non-concurrent dosing attenuates the pharmacokinetic interaction between amlodipine and simvastatin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010;48(8):497-503.
44. Becquemont L, Neuvonen M, Verstuyft C, Jaillon P, Letierce A, Neuvonen PJ, *et al.* Amiodarone interacts with simvastatin but not with pravastatin disposition kinetics. *Clinical pharmacology therapeutics* 2007;81(5):679-684.
45. Gerber J, Rosenkranz S, Fichtenbaum C, Vega J, Yang A, Alston B, *et al.* Effect of efavirenz on the pharmacokinetics of simvastatin, atorvastatin, and pravastatin: results of AIDS Clinical Trials Group 5108 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39(3):307-312.
46. Kasichayanula S, Chang M, Liu X, Shyu W, Griffen S, LaCreta F, *et al.* Lack of pharmacokinetic interactions between dapagliflozin and simvastatin, valsartan, warfarin, or digoxin. *Adv Ther* 2012;29(2):163-177.
47. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. Ficha técnica de la atorvastatina. <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=67593&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
48. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. Ficha técnica de la fluvastatina. <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=62793&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>

49. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. Ficha técnica de la lovastatina. <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=63361&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
50. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. Ficha técnica de la pravastatina. <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=61334&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
51. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. Ficha técnica de la rosuvastatina. <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=70243&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
52. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. Ficha técnica de la simvastatina. <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=67693&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
53. Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, *et al.* SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study. *N Engl J Med* 2008;359(8):789-799.

10. APÉNDICE

ADN, ácido desoxirribonucleico.

ADP, adenosin difosfato.

AEMPS, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

ALT, alanina alaninoaminotransferasa.

AST, alanina aminotransferasa.

AUC, área bajo la curva de concentración plasmática.

CK, creatina quinasa.

Cmax, concentración máxima.

Cols., colaboradores.

CYP3A4, citocromo P450 3A4.

F.I., factor de impacto.

HDL, lipoproteínas de alta densidad.

HMG-CoA: hidroximetil-glutaril coenzima A.

IDL, lipoproteínas de densidad intermedia.

ILG, interleucina 6.

LDL, lipoproteínas de baja densidad.

LDLox: lipoproteínas de baja densidad oxidadas.

LPL, lipoproteína lipasa.

MHC, complejo principal de histocompatibilidad tipo II.

OATP2, transportador de aniones orgánicos tipo 2.

OMS, Organización Mundial de la Salud.

PCR, proteína C reactiva.

R.A., reacción adversa.

TG, triglicéridos.

Tmax, tiempo máximo.

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

