

# CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



## Combinaciones de estatinas y fibratos: implicaciones farmacocinéticas y clínicas

Pedro González Santos

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Departamento de Medicina y Dermatología, Universidad de Málaga, Málaga, España

### PALABRAS CLAVE

Dislipemia mixta;  
Estatinas;  
Fibratos;  
Miopatía;  
Rabdomiólisis

### Resumen

En la dislipemia mixta del tipo de la dislipemia aterogénica, tras alcanzar los objetivos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) mediante tratamiento con estatinas, persiste muchas veces un riesgo residual que aconseja la adición de un fibrato. La asociación de estatinas y fibratos ha sido limitada por la posibilidad de interacciones farmacológicas que determinan sobre todo miopatías. Las interacciones de las estatinas con otros fármacos se producen por mecanismos farmacocinéticos, fundamentalmente por alteración de su metabolismo a nivel del sistema enzimático CYP450, de la vía de la glucuronidación hepática o de los transportadores responsables de su distribución tisular. El efecto adverso más importante de las estatinas es la miopatía, que también puede ser inducida por los fibratos, y que resulta más frecuente cuando se asocian ambas medicaciones (estatinas y fibratos). Se manifiesta clínicamente por mialgias, debilidad muscular y/o elevaciones de creatinfosfocinasa, y en su forma más grave por rabdomiólisis. Esta interacción afecta fundamentalmente al gemfibrozilo, en base a su acción específica sobre el sistema enzimático citocromo P450 (CYP450), y a la interferencia con la glucuronidación hepática de las estatinas al utilizar las mismas isoenzimas, o con los transportadores de aniones orgánicos a nivel del hígado. Para asociar a estatinas, debemos utilizar otros derivados del ácido fibríco, preferentemente fenofibrato.

© 2014 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.  
Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Mixed dyslipidemia;  
Statins;  
Fibrates;  
Myopathy;  
Rhabdomyolysis

### The combinations of statins and fibrates: pharmacokinetic and clinical implications

### Abstract

With mixed dyslipidemia of the atherogenic dyslipidemia type, once the LDL-c objectives have been achieved through statin treatment, there is often a residual risk, for which the addition of a fibrate is recommended. The combination of statins and fibrates has been limited by the possibility of drug interactions, which mostly result in myopathy. Interactions between statins and other drugs are caused by pharmacokinetic mechanisms, mainly by changing the metabolism of statins in the CYP450 enzyme system, in the hepatic glucuronidation pathway or in the transporters responsible for statin distribution

Correo electrónico: pgs@uma.es

in tissues. The most significant adverse effect of statins is myopathy, which can also be induced by fibrates and is more frequent when the 2 drugs (statins and fibrates) are combined. This adverse effect manifests clinically as myalgia, muscle weakness, increased CK levels and, in its most severe form, rhabdomyolysis. This interaction mainly affects gemfibrozil due to its specific action on the CYP450 enzyme system and that interferes with the hepatic glucuronidation of statins by using the same isoenzymes and with organic anion transporters in the liver. When combining statins, we should use other fibric acid derivatives, preferably fenofibrate.

© 2014 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.  
All rights reserved.

## Introducción

En la dislipemia mixta del tipo de la dislipemia aterogénica, tras alcanzar los objetivos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) mediante tratamiento con estatinas, persiste muchas veces un riesgo residual importante, por lo que en las guías clínicas recientes de las sociedades europeas de cardiología y arteriosclerosis y de la *International Atherosclerosis Society* se considera que la adición de un fibrato puede determinar beneficio clínico en estos subgrupos de pacientes<sup>1,2</sup>. La asociación de estatinas y fibratos se ha cuestionado y limitado en la práctica por la posibilidad de interacciones farmacológicas, cuya investigación cobró especial interés a partir de la comunicación en el año 2001 del primer caso de rhabdomiólisis fatal producido por la coadministración de cerivastatina y gemfibrozilo<sup>3</sup>, seguido posteriormente de otros casos, hasta determinar la retirada del mercado de la cerivastatina.

## Mecanismos de producción de interacciones farmacológicas con las estatinas

Las interacciones medicamentosas, en general, son consecuencia de un cambio en la concentración de uno o ambos fármacos (interacción farmacocinética) o de un cambio en la relación entre concentración del fármaco y respuesta al mismo (interacción farmacodinámica). Las interacciones farmacocinéticas pueden comportar alteraciones de la absorción, la distribución, el metabolismo o la excreción del fármaco. Se piensa que las interacciones clínicamente significativas con las estatinas son consecuencia de alteraciones de la farmacocinética, principalmente de su metabolismo, y que las interacciones farmacodinámicas son poco probables por tratarse de inhibidores altamente selectivos de la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa, sin efectos conocidos sobre otros receptores.

La razón para una interacción farmacocinética potencial con las estatinas debe estar fundamentalmente en relación con el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que es responsable del metabolismo de la mayoría de los fármacos que interactúan. Alrededor del 80% de los medicamentos requieren biotransformación a metabolitos hidrófilos para su eliminación renal, y aproximadamente la mitad de ellos se metabolizan por la isoenzima 3A4 del sistema enzimático del citocromo P450 (CYP450), que es la principal isoenzima de este sistema a nivel microsomal hepático (60%) y de la pared

intestinal (70%). La administración con las estatinas de otros medicamentos metabolizados por este sistema puede determinar la inhibición de la actividad enzimática, con un aumento del nivel plasmático de la estatina y de su potencial producción de reacciones adversas. Las interacciones específicas con cada estatina dependen de su perfil farmacocinético. Las estatinas lipófilas (todas excepto la pravastatina y la rosuvastatina) son hidrolizadas a nivel microsomal hepático por las enzimas del sistema del CYP450 para aumentar la hidrosolubilidad de cara a su excreción renal. La lovastatina, la simvastatina y la atorvastatina son transformadas en el hígado por el sistema CYP3A4. La fluvastatina es metabolizada principalmente por la enzima citocromo P450 2C9 (CYP2C9), y en menor grado por CYP3A4 y citocromo P450 2C8 (CYP2C8). Tanto la rosuvastatina como la pitavastatina muestran muy poca afinidad por este sistema metabólico, aunque sí tienen cierta interacción con la enzima CYP2C9, pero son escasamente metabolizadas en los microsomas hepáticos. La pravastatina no es metabolizada por el sistema enzimático CYP450<sup>4</sup> (tabla 1).

**Tabla 1** Enzimas del sistema citocromo P450 (CYP450) que intervienen en el aclaramiento metabólico de las formas ácida y lactona de las estatinas

| Estatina      | Enzimas citocromo |               |
|---------------|-------------------|---------------|
|               | Forma ácida       | Forma lactona |
| Atorvastatina | CYP3A4            | CYP3A4        |
| Simvastatina  | CYP3A4            | CYP3A4        |
| Cerivastatina | CYP2C8            | CYP3A4        |
|               | CYP3A4            |               |
| Fluvastatina  | CYP2C9            | CYP3A4        |
|               | CYP3A4*           |               |
| Rosuvastatina | --                | CYP3A4        |
|               |                   | CYP2C9*       |
|               |                   | CYP2D6*       |
| Pitavastatina | CYP2C9            | CYP3A4        |
|               | CYP2C8*           | CYP2D6*       |
| Pravastatina  | --                | --            |

\* Escasa proporción.

Las estatinas son también metabolizadas por otra vía secundaria conocida como glucuronidación, que afecta a la forma ácida, la forma activa usual de administración de las estatinas; por la acción de la enzima UDP-glucuronosil transferasa (UGT) se transforma en un glucurónido que posteriormente se convierte en lactona mediante reacciones de eliminación (fig. 1). Existen varias isoformas de UGT que pueden intervenir en la lactonización de las diversas estatinas. Excepto para la pitavastatina, el aclaramiento metabólico de las estatinas metabolizadas a través de CYP es mayor a través de la forma lactónica que de la forma ácida, y la vía metabólica utilizada es la CYP3A4, de manera exclusiva para simvastatina, atorvastatina, cerivastatina y fluvastatina, y de forma muy mayoritaria para rosuvastatina y pitavastatina (tabla 1); por ello, los inhibidores del CYP3A4 bloquean el metabolismo de las lactonas, provocando un incremento en la concentración plasmática de las estatinas<sup>5</sup>.

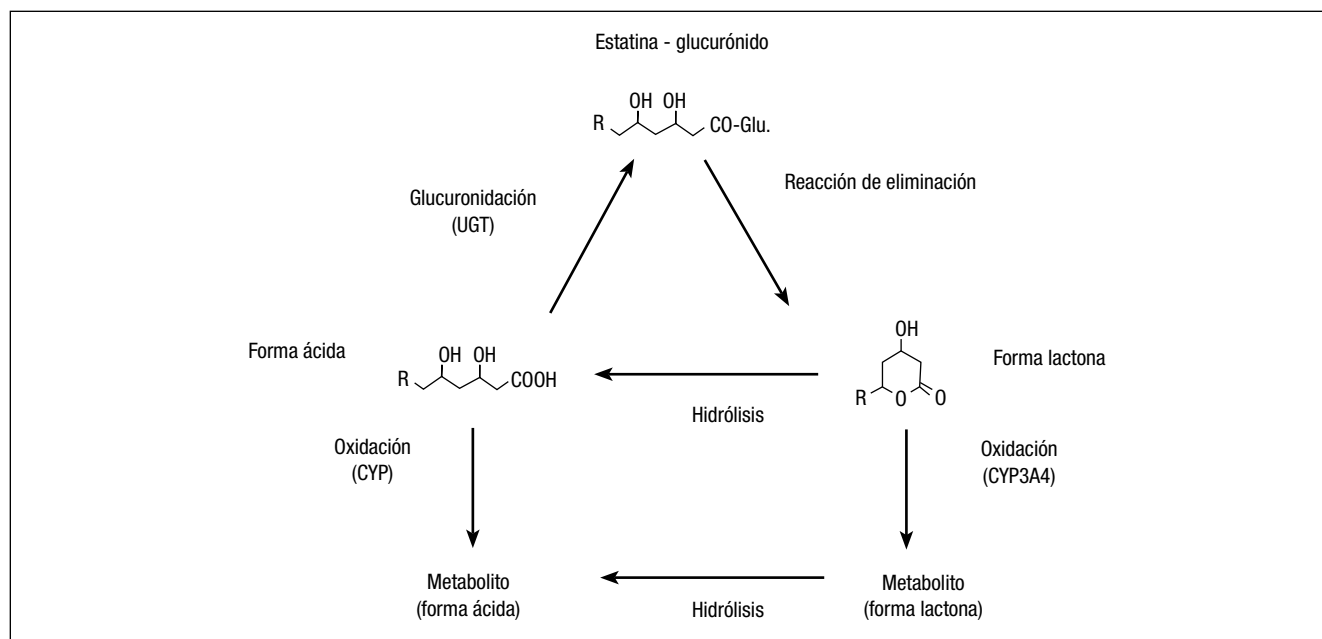
Otro posible mecanismo farmacocinético de interacción se sitúa a nivel de los transportadores, que son proteínas que intervienen en la distribución tisular de las estatinas. Las alteraciones más frecuentes son la inhibición del sistema de las isoenzimas intestinales CYP450, lo que determina una dificultad para la transferencia de P-glicoproteína -un transportador de fármacos a nivel de la pared del intestino delgado- o la afectación de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos en el hígado, que median la captación de las estatinas por los hepatocitos y su posterior excreción biliar<sup>6</sup>.

### Interacciones de los fibratos con las estatinas: implicaciones clínicas

La afectación muscular representa el efecto adverso de las estatinas más importante y prevalente, y se presenta en una proporción muy variable (0,3-33%) de los pacientes tra-

tados, si bien en los ensayos clínicos, donde se suele excluir a los pacientes intolerantes a las estatinas o con factores de riesgo de toxicidad muscular, se ha comunicado la presencia de síntomas musculares en el 1,5-3% de los casos. Clínicamente se caracteriza por la presencia de mialgia (dolor o dolorimiento muscular) con predilección por las cinturas pélvica o escapular, que constituye el síntoma más frecuente, y/u otros síntomas (debilidad muscular, raramente calambres) o signos de miopatía (creatinofosfocinasa > 10 veces del umbral máximo de normalidad). La alteración muscular puede progresar a rabdomiólisis, que es la complicación más grave, caracterizada por necrosis muscular masiva, mioglobulinuria y fallo renal agudo, aunque actualmente puede considerarse también a partir de situaciones clínicas con alto riesgo de fallo renal agudo (niveles de creatinofosfocinasa > 10.000 UI/l) o en presencia de creatinofosfocinasa > 10 veces el umbral máximo de normalidad con empeoramiento de la función renal y/o necesidad de hidratación intravenosa<sup>7</sup>.

La miotoxicidad es dosis-dependiente, con el siguiente rango para las estatinas actualmente comercializadas: simvastatina ácida > fluvastatina > atorvastatina > lovastatina ácida > pitavastatina >> rosuvastatina = pravastatina. La cerivastatina determinó una incidencia 5-7 veces mayor de lesión muscular, incluyendo rabdomiólisis y muerte, por su potencial de interacciones múltiples y porque se comercializaba a dosis que excedían su nivel de seguridad<sup>8</sup>. También los fibratos pueden producir afectación muscular<sup>9</sup>, y cuando se asocian ambas medicaciones (estatinas y fibratos) se potencia la probabilidad de miopatía. Esta interacción se consideraba un efecto de clase hasta que se fueron conociendo las diferencias farmacocinéticas del gemfibrozilo con el fenofibrato y el resto de derivados del ácido fibríco. En un estudio retrospectivo realizado tomando como base los datos de efectos adversos comunicados a la *Food and Drug Administration* estadounidense entre enero de 1998 y marzo de 2002, se compararon las tasas de miotoxicidad provo-



**Figura 1** Vías metabólicas de las estatinas. Modificado de Prueksaritanont et al<sup>17</sup>.

cadadas por el fenofibrato o el gemfibrozilo en combinación con estatinas. El número de casos de rabdomiólisis comunicados por millón de prescripciones para el gemfibrozilo fue de 4.600 cuando se asoció con cerivastatina, y de 8,6 en asociación con otras estatinas, mientras que para el fenofibrato estas tasas fueron de 140 y 0,58, respectivamente; es decir, que es 15 veces menor el riesgo de rabdomiólisis cuando se combinan estatinas con fenofibrato que cuando se asocian con gemfibrozilo<sup>10</sup>. En un estudio farmacoepidemiológico retrospectivo muy amplio y más reciente, realizado a partir de la base de datos *Normative Health Informatics*, en el que se analizaron los episodios de hospitalización por cuadros clínicos relacionados con el tratamiento con estatinas y/o fibratos (fenofibrato o gemfibrozilo), se concluyó que el riesgo de rabdomiólisis es bajo en pacientes tratados solo con estatinas (3,3 por 100.000 pacientes/año), y se multiplica por 3,75 para la combinación de estatinas y fenofibrato, y por 5,11 para la terapia combinada con estatinas y gemfibrozilo; en los pacientes sometidos a tratamiento exclusivamente con fenofibrato o gemfibrozilo, el índice de riesgo fue de 2,78 y de 9,59, respectivamente<sup>11</sup>. En cuanto a ensayos clínicos a largo plazo, en el *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Lipid* (ACCORD) (comparación de tratamiento de pacientes diabéticos con simvastatina y fenofibrato frente a simvastatina y placebo) se produjeron elevaciones de la creatinfosfocinasa de más de 10 veces el límite superior de la normalidad en el 0,4% del grupo tratado con fenofibrato, sin diferencia significativa con el grupo placebo (0,3%), y no se comunicó ningún caso de rabdomiólisis; tampoco en el estudio *Event Lowering in Diabetes* (FIELD) se informó de ningún caso de rabdomiólisis entre los 944 pacientes tratados con fenofibrato más una estatina<sup>12</sup>. La comercialización de una combinación a dosis fija (160/40 mg) de fenofibrato y pravastatina para el tratamiento de pacientes de alto riesgo con hiperlipemia mixta ha venido precedida del análisis de una serie de ensayos clínicos, el conjunto de los cuales ha demostrado que la frecuencia e intensidad de los efectos adversos no aumentan en comparación con los sometidos a monoterapia con la pravastatina o el fenofibrato<sup>13</sup>.

No se han demostrado otras interacciones clínicamente significativas: no se han evidenciado diferencias en el riesgo de insuficiencia hepática, y las tasas de afectación renal o pancreatitis asociadas con los fibratos no aumentan significativamente en combinación con estatinas<sup>11</sup>.

### Interacciones de los fibratos con las estatinas: implicaciones farmacocinéticas

La razón para que el gemfibrozilo produzca un aumento mayor del riesgo de miopatía que el fenofibrato radica en la diferencia en cuanto a propiedades farmacocinéticas entre los dos fibratos, ya que el gemfibrozilo determina un incremento significativo del área bajo la curva, de la concentración plasmática de la estatina asociada, mientras que el fenofibrato no tiene efectos significativos sobre los niveles de estatinas en sangre, es decir, no determina interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes<sup>14</sup>. Al igual que el fenofibrato, aunque con menos estudios clínicos y farmacocinéticos que lo avalen, el bezafibrato se ha mostrado más

seguro y mejor tolerado que el gemfibrozilo, tanto desde una perspectiva clínica como farmacocinética<sup>15</sup>.

Las diferencias farmacocinéticas entre el gemfibrozilo y el resto de fibratos afectan a la pluralidad de mecanismos de interacción analizados anteriormente<sup>4-6,14,16</sup>:

- El gemfibrozilo es un inductor de CYP3A4, y también se comporta como un potente inhibidor de CYP2C9 y CYP2C8, mientras que estudios in vitro en microsomas de hígado humano indican que el ácido fenofibrato, a concentraciones terapéuticas, no actúa sobre la isoforma CYP3A4 y se comporta como un inhibidor moderado de CYP2C9 y débil de CYP2C8.
- En cuanto a la vía metabólica de la glucuronidación, el gemfibrozilo utiliza las mismas enzimas de glucuronidación hepática implicadas en el metabolismo de las estatinas para su conversión a forma de lactona (UGT1A1 y UGT1A3), mientras que el fenofibrato utiliza familias enzimáticas diferentes (UGT1A9, UGT2B7). Este es el principal mecanismo farmacocinético implicado en el marcado incremento en el área bajo la curva de las estatinas en unión con el gemfibrozilo. La cerivastatina es más sensible que las demás a la interacción con gemfibrozilo a nivel de la glucuronidación; el efecto dual sobre el CYP2C8 y la glucuronidación es probablemente la explicación fundamental de que la tasa de rabdomiólisis fatal haya sido 16-80 veces mayor con cerivastatina que con el resto de las estatinas.
- La interacción entre el gemfibrozilo y las estatinas puede implicar, por último, a los transportadores en el hígado, determinando, por ejemplo, una disminución de la absorción hepática y/o una reducción de la secreción biliar, que es el mecanismo por el que puede aumentar la concentración plasmática de pravastatina (pese a su independencia del CYP450) cuando se asocia con gemfibrozilo. Esto ocurre fundamentalmente porque el gemfibrozilo es inhibidor del OATP1B1, que es un transportador de aniones orgánicos que favorece la entrada en el hepatocito de la mayoría de las estatinas, pero con mayor importancia para las hidrófilas (pravastatina y rosuvastatina) y la pitavastatina. Las interacciones farmacocinéticas del gemfibrozilo con las estatinas aconsejan la elección de otro fibrato para el tratamiento mixto de la dislipemia aterogénica, preferentemente fenofibrato, cuya seguridad está más probada.

### Conflicto de intereses

El autor forma parte de un grupo de asesores científicos de Abbott.

### Bibliografía

1. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
2. Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel members. The International Atherosclerosis

- Society. An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global recommendations for the management of dyslipidemia. Full report. *J Clin Lipidol*. 2014;8:29-60.
3. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C, American College of Cardiology, American Heart Association, and National Heart, Lung and Blood Institute. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:567-72.
  4. Bottorff MB. Statin safety and drug interactions: clinical implications. *Am J Cardiol*. 2006;97 Suppl:27C-31C.
  5. Sakaeda T, Fujino H, Komoto Ch, Kakumoto M, Jin J, Koichi I, et al. Effects of acid and lactone form of eight HMG-CoA reductase inhibitors on CYP-mediated metabolism and MDR1-mediated transport. *Pharm Res*. 2006;23:506-12.
  6. Shitara Y, Sato H, Sugiyama Y. Evaluation of drug-drug interaction in the hepatobiliary and renal transport of drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005;45:689-723.
  7. Mc Kenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol*. 2006;97 Suppl:89C-94C.
  8. Kobayashi M, Chisaki I, Narumi K, Hidaka K, Kagawa T, Itagaki S, et al. Association between risk of myopathy and cholesterol-lowering effect: a comparison of all statins. *Life Sci*. 2008;82:969-75.
  9. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol*. 2007;99(6A):3C-18C.
  10. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus Gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol*. 2005;95:120-2.
  11. Enger C, Gately R, Ming EE, Niemcryk SJ, Williams L, Mc Afee AT. Pharmacoepidemiology safety study of fibrate and statin concomitant therapy. *Am J Cardiol*. 2010;106:1594-601.
  12. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Eng J Med*. 2010;362:1563-74.
  13. Farnier M, Marcereuil D, De Niet S, Ducobu J, Steinmetz A, Retterstøl K, et al. Safety of a fixed-dose combination of fenofibrate/pravastatin 160 mg/40 mg in patients with mixed hyperlipidaemia: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Clin Drug Investig*. 2012;32:281-91.
  14. Whitfield LR, Porcari AR, Alvey C, Abel R, Bullen W, Hartman D. Effect of gemfibrozil and fenofibrate on the pharmacokinetics of atorvastatin. *J Clin Pharmacol*. 2011;51:378-88.
  15. Tenenbaum A, Fisman EZ. Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:125.
  16. Nakagomi-Hagihara R, Nakai D, Tokui T, Abe T, Ikeda T. Gemfibrozil and its glucuronide inhibit the hepatic uptake of pravastatin mediated by OATP1B1. *Xenobiotica*. 2007;37:474-86.
  17. Prueksaritanont T, Subramanian R, Fang X, Ma B, Qiu Y, Lin JH, et al. Glucuronidation of statins in animals and humans: a novel mechanism of statin lactonization. *Drug Metab Dispos*. 2002;30:505-12.