

Interacciones farmacológicas de las estatinas

J.M. Álvarez Gutiérrez^a, J.D. López-Torres Hidalgo^b, P. Galdón Blesa^a, E.M. García Ruiz^c y F. Naharro de Mora^a

Objetivo. Determinar en el ámbito de atención primaria la frecuencia de potenciales interacciones farmacológicas de las estatinas.

Diseño. Estudio observacional transversal.

Emplazamiento. Centro de salud de características urbanas.

Participantes. Se seleccionó a 384 pacientes consumidores de estatinas mediante muestreo sistemático a partir de las cartillas de largo tratamiento (nivel de confianza del 95%, precisión del $\pm 5\%$ y proporción esperada de posibles interacciones desconocida).

Mediciones principales. Consumo de estatinas, medicación concomitante, presencia de interacciones según las fichas técnicas de las estatinas (Agencia Española del Medicamento. Ministerio de Sanidad y Consumo) y variables sociodemográficas.

Resultados. En 55 pacientes (14,3%; IC del 95%, 10,8-17,8%) se comprobó alguna de las interacciones de las estatinas con el resto de los fármacos, sobre todo con acenocoumarol, digoxina y antiácidos. Entre los pacientes con alguna interacción, el número medio de otros medicamentos fue significativamente superior (DE, $4,5 \pm 1,5$ frente a $3,3 \pm 1,9$; $p < 0,001$). Presentaron interacciones el 19,1% de los varones y el 10,8% de las mujeres, resultando la diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,02$). Mediante regresión logística, tanto el sexo masculino (OR= 1,8) como el consumo de otros medicamentos en número de 5 o más (OR = 2,7) aparecieron como variables asociadas a la presencia de interacciones.

Conclusiones. Las potenciales interacciones farmacológicas de las estatinas alcanzan al 14,3% de los pacientes con hipercolesterolemia que consumen medicación de forma crónica. La posibilidad de alcanzar concentraciones plasmáticas elevadas de estatinas o de modificar el efecto terapéutico de diversos fármacos permite aconsejar un uso más apropiado de aquéllas, prescribiendo las que utilizan en menor medida el citocromo P-450 para su metabolismo.

Palabras clave: Estatinas. Interacciones farmacológicas. Hipercolesterolemia. Polimedición.

PHARMACOLOGICAL INTERACTIONS OF STATINS

Objective. To determine in primary care the frequency of pharmacological interactions of statins.

Design. Transversal observational study.

Setting. Urban health centre.

Participants. 384 patients taking statins who were chosen by systematic sampling based on long-treatment cards (95% CI, accuracy $\pm 5\%$ and expected proportion of possible interactions unknown).

Main measurements. Consumption of statins, the accompanying medication taken, presence of interactions according to the technical details of statins (Spanish Medication Agency, Ministry of Health and Consumption) and social and demographic variables.

Results. In 55 patients (14.3%) (95% CI, 10.8%-17.8%) one of the statin interactions with the other drugs was checked, especially with acenocoumarol, digoxin and anti-acid drugs. In patients with some interaction, the mean number of other drugs was significantly higher (4.5 ± 1.5 vs 3.3 ± 1.9 SD; $P < .001$).

19.1% of men and 10.8% of women showed interactions, the difference being statistically significant ($P = .02$). By means of logistic regression, both masculine gender (OR=1.8) and taking of other medication in quantities of 5 or more (OR=2.7) appeared as variables associated with the presence of interactions.

Conclusions. The potential pharmacological interactions of statins reach 14.3% of patients with hypercholesterolaemia who take medication long-term. The possibility of reaching high plasma concentrations of statins and/or of modifying the therapeutic effect of various drugs enables a more appropriate use of statins to be recommended, with prescription of those statins that metabolise less through the P450 cytochrome.

Key words: Statins. Pharmacological interactions. Hypercholesterolaemia. Multi-medication.

^aMédico residente de Medicina Familiar y Comunitaria.

^bEspecialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Profesor asociado de la Facultad de Medicina de Castilla-La Mancha.

^cLicenciada en Farmacia. Diplomada en Enfermería.

Centro de Salud Universitario Zona IV de Albacete. España.

Correspondencia: Juan Manuel Álvarez Gutiérrez. C/ Lérica, 24, 4.º A. 02006 Albacete. España.

De este estudio ha sido presentada una comunicación oral en el III Congreso de Atención Primaria de Castilla-La Mancha, celebrado en Albacete durante los días 9, 10 y 11 de mayo de 2002.

Manuscrito recibido el 9 de abril de 2002. Manuscrito aceptado para su publicación el 2 de septiembre de 2002.

Introducción

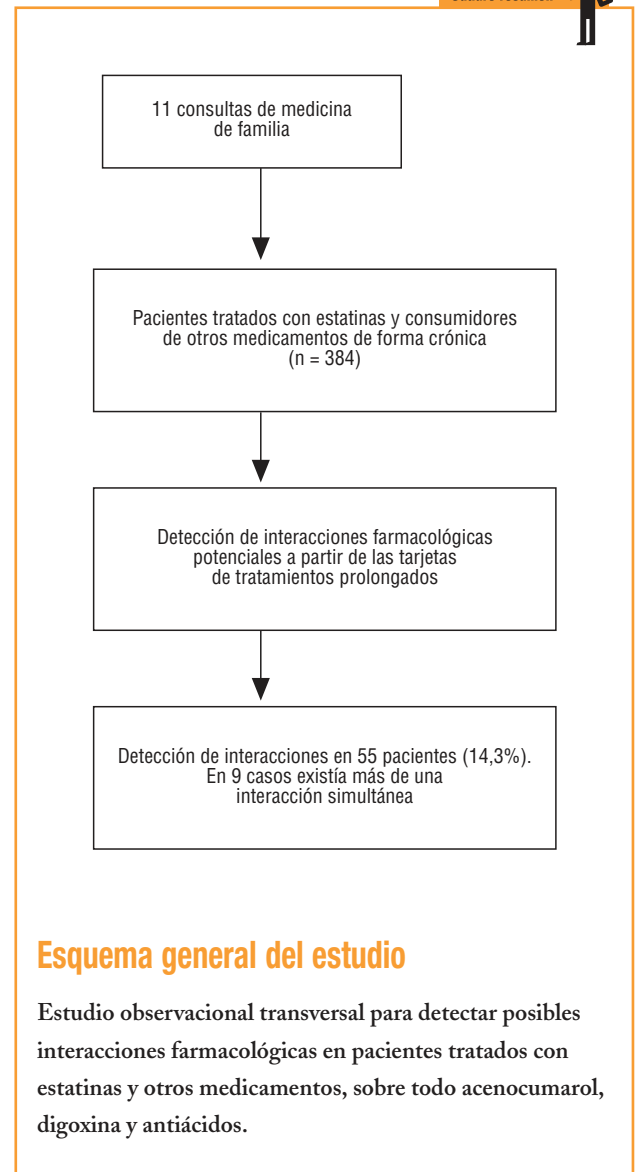
Las interacciones entre fármacos son la causa de casi el 25% de las reacciones adversas a los medicamentos que presentan los pacientes y cerca del 7% de los ingresos hospitalarios pueden deberse a dichos efectos adversos^{1,2}. Como factor predisponente cabe señalar el problema de la polimedición, sobre todo en ancianos con múltiples patologías, que son precisamente los mayores consumidores de estatinas. Unido al incremento de la esperanza de vida de nuestros mayores, la incidencia de estas interacciones puede incrementarse en un futuro próximo.

Recientemente se ha descrito en extensión una interacción potencialmente peligrosa por el uso concomitante de un inhibidor del 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) tipo reductasa (cerivastatina) y el gemfibrozilo³ que ha condicionado la retirada del mercado de esta estatina en todo el mundo, pero, además, se han documentado interacciones del gemfibrozilo con otras estatinas⁴. En la actualidad, la terapia combinada de inhibidores de la HMG-CoA y fibratos^{5,6} incrementa el riesgo de miopatía en un 0,12%. Al plantearse la necesidad de usar asociaciones de estatina y fibrato para tratar las hiperlipemias mixtas, parece ser que la asociación de fluvastatina y gemfibrozilo es efectiva para reducir las cifras de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia de forma más intensa que si se usa sólo la fluvastatina⁷. Otros medicamentos interactúan con las estatinas perdiendo efecto unas veces y potenciando sus reacciones adversas en otras ocasiones. Antibióticos de uso diario en la consulta de atención primaria, como los macrólidos, y otros fármacos como los antihistamínicos pueden inducir rhabdomiólisis cuando se usan junto a lovastatina⁸. En la actualidad, la pravastatina, que no se metaboliza a través del citocromo P-450, y la fluvastatina, que lo hace mínimamente, aparecen en la bibliografía médica como responsables de un menor número de interacciones significativas^{9,10}. El uso de estatinas, debido a su demostrada utilidad en la reducción de acontecimientos isquémicos^{11,12}, se ha incrementado significativamente durante las últimas décadas. En recientes publicaciones se plantea que el efecto antiinflamatorio de las estatinas sobre los vasos arteriales puede ser beneficioso para reducir las lesiones que produce la arteriosclerosis; por tanto, la tendencia ascendente de su consumo podría continuar en lo sucesivo. Frente al riesgo potencial de sus interacciones¹³⁻¹⁵, el médico de atención primaria debe considerar, cada vez más, la compatibilidad de las estatinas con el resto de los fármacos. El objetivo del estudio es determinar, en el ámbito de atención primaria, la frecuencia de interacciones farmacológicas de las estatinas en pacientes que consumen fármacos de uso prolongado¹⁶.

Material y métodos

Se trata de un estudio observacional y transversal diseñado para estimar la prevalencia de interacciones farmacológicas potenciadas de las estatinas en los pacientes con hipercolesterolemia del Centro de Salud Zona IV de Albacete. En él se integran 11 consultas de medicina general y 4 de pediatría que atienden a una población de 22.915 usuarios, entre los que predomina una clase social media-baja. Durante los meses de septiembre a diciembre de 2001 un total de 384 pacientes, consumidores de estatinas, fueron seleccionados mediante muestreo sistemático a partir de las cartillas de largo tratamiento (nivel de confianza del 95%, precisión del \pm 5% y proporción esperada de interacciones desconocida). En cada caso, siguiendo las interacciones descritas en las fichas técnicas de las diversas estatinas (Agencia Española del Medicamento, Ministerio de Sanidad y Consumo), se compro-

Material y métodos
Cuadro resumen



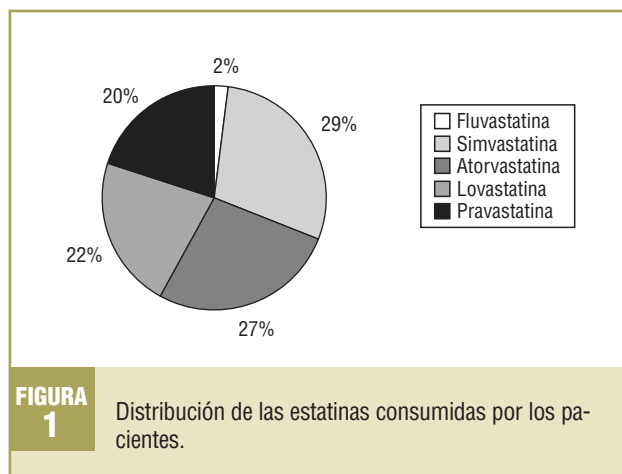


FIGURA 1

Distribución de las estatinas consumidas por los pacientes.

bó la existencia o no de las mismas y se obtuvieron datos sobre medicación concomitante y variables sociodemográficas.

Los datos fueron codificados e introducidos en el programa estadístico SPSS. Se realizó un análisis descriptivo de cada variable y se utilizaron pruebas de comparación de medias (t de Student) y proporciones (χ^2) en grupos independientes. Posteriormente se construyó un modelo de regresión logística para evaluar la relación entre las variables consideradas y la presencia de interacción farmacológica, ajustando por las posibles variables de confusión.

Resultados

La edad media de los 384 sujetos estudiados fue de 67,9 ± 10,4 años (65,6% con edad igual o superior a 65 años y rango de edad entre 24 y 92 años) y la proporción de mujeres fue del 57,8%. La distribución de las estatinas consumidas se presenta en la figura 1. El número medio de otros medicamentos, diferentes de las estatinas, consumidos fue

TABLA 1 Distribución de los fármacos consumidos diferentes de las estatinas

| Grupo terapéutico ^a | Número (%) ^b |
|--------------------------------|-------------------------|
| Aparato digestivo | 167 (43,5) |
| Hematología | 157 (40,9) |
| Aparato cardiovascular | 227 (59,1) |
| Dermatológicos | 4 (1,0) |
| Aparato genitourinario | 17 (4,4) |
| Hormonoterapia | 9 (2,3) |
| Aparato locomotor | 41 (10,7) |
| Sistema nervioso | 75 (19,5) |
| Sistema respiratorio | 44 (11,5) |
| Órganos de los sentidos | 34 (8,9) |

^aSegún orden de 13 de octubre de 1989 de Clasificación Anatómica de Medicamentos.

^bPorcentaje de pacientes que consumen fármacos de cada grupo.

TABLA 2 Distribución de las interacciones farmacológicas de las estatinas

| Estatina | N.º de interacciones (%) |
|--------------------|--------------------------|
| Atorvastatina | |
| Digoxina | 8 (2,1) |
| Acenocumarol | 16 (4,2) |
| Hormonas tiroideas | 2 (0,5) |
| Antiácidos | 7 (1,8) |
| Fluvastatina | |
| Antiácidos | 2 (0,5) |
| Omeprazol | 3 (0,8) |
| Simvastatina | |
| Digoxina | 6 (1,6) |
| Acenocumarol | 13 (3,4) |
| Lovastatina | |
| Acenocumarol | 7 (1,8) |

de 3,46 ± 1,87 (5 o más medicamentos en el 28,9% de los pacientes). La distribución de los mismos se describe en la tabla 1.

En 55 pacientes (14,3%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 10,8-17,8%) se comprobó alguna de las potenciales interacciones de las estatinas con el resto de los fármacos (una interacción en 46 casos y dos en 9 casos). La distribución de dichas interacciones se recoge en la tabla 2. En los pacientes con alguna de las interacciones descritas, el número medio de otros medicamentos fue significativamente superior (4,5 ± 1,5 frente a 3,3 ± 1,9; p < 0,001). Presentaron alguna interacción el 19,1% de los varones (31 casos) y el 10,8% de las mujeres (24 casos), resultando la diferencia estadísticamente significativa (p = 0,02). En cuanto a la edad, no se observaron diferencias entre los sujetos con o sin interacciones farmacológicas. Mediante regresión logística, tanto el sexo masculino (OR = 1,8) como el consumo de otros medicamentos en número de 5 o más (OR = 2,7) aparecieron como variables asociadas a la presencia de interacciones (fig. 2).

Discusión

Aunque los resultados se han obtenido a partir de las prescripciones realizadas por todos los médicos de un centro de salud, en total 11, las conclusiones pueden no ser generalizables al resto de los médicos de atención primaria.

A pesar de estar ampliamente documentadas las interacciones farmacológicas de las estatinas^{17,18}, en nuestros resultados comprobamos que aquellas en las que con más frecuencia ocurre esta circunstancia son precisamente las más prescritas, probablemente en relación con un coste inferior y con más tiempo de permanencia en el mercado.



Discusión
Cuadro resumen

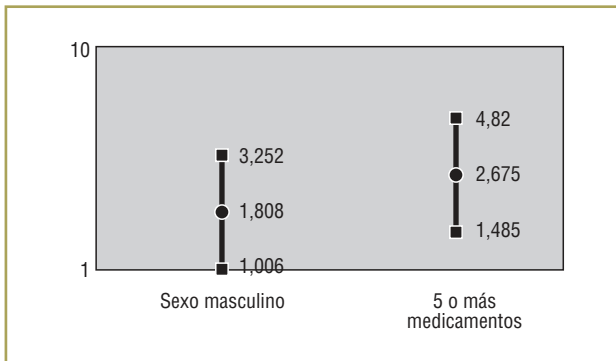


FIGURA 2 Variables asociadas, mediante regresión logística, a la presencia de interacciones farmacológicas con estatinas.

Aunque la edad no parece constituir un factor predictor de interacciones farmacológicas con las estatinas, el sexo masculino se presenta, en nuestros resultados, asociado estadísticamente con la presencia de dichas interacciones. En el caso de la interacción con fibratos, se ha descrito⁵ una mayor frecuencia de éstas en mujeres y en personas de edad avanzada, entre otras circunstancias.

La distribución de estatinas con potencial interacción medicamentosa es similar a la descrita en un estudio previo¹⁶, predominando la simvastatina y atorvastatina sobre el resto. Es conocido que la pravastatina¹⁹⁻²¹, gracias a que no sufre un metabolismo significativo por el citocromo P-450, presenta menos interacciones farmacológicas que las demás. Por otra parte, la fluvastatina, que utiliza una subvía de metabolización del mismo, evita también muchas interacciones en enfermos polimedicados.

Aunque algunas publicaciones indican que no existe peligro en el tratamiento combinado entre fluvastatina y gemfibrozilo²²⁻²⁴, no se hace referencia a los efectos secundarios a largo plazo. Son afortunadamente muy pocos los pacientes que, presentando una hiperlipemia familiar combinada, no responden satisfactoriamente a la monoterapia, ya sea con una estatina o con un fibrato.

Las estatinas interactúan con medicamentos de uso frecuente en la consulta de atención primaria, como es la eritromicina¹¹, pero esta interacción no se ha tenido en cuenta en nuestro estudio porque ningún paciente estaba siendo tratado con antibióticos de manera prolongada. Tampoco hemos detectado a pacientes trasplantados cardíacos ni renales que estuvieran en tratamiento con ciclosporina²⁵ y estatinas.

A pesar de estas interacciones, las estatinas se usan cada vez con más frecuencia porque son los fármacos de primera elección en la prevención y el tratamiento de la arteriosclerosis^{26,27}. En la actualidad, se afirma la utilidad de la pravastatina en la disminución del riesgo de presentar diabetes²⁸.

Lo conocido sobre el tema

- Algunos medicamentos interactúan con las estatinas, perdiendo efecto unas veces y potenciando sus reacciones adversas en otras ocasiones.
- La pravastatina, que no se metaboliza a través del citocromo P-450, y la fluvastatina, que lo hace mínimamente, aparecen como causantes de un menor número de interacciones significativas.

Qué aporta este estudio

- La presencia de interacciones de las estatinas en consumidores de medicación crónica sobrepasa el 14% de los casos. Los fármacos implicados con más frecuencia son el acenocumarol, la digoxina y los antiácidos.
- El sexo masculino y el consumo de otros medicamentos en número de 5 o más constituyen factores asociados a la existencia de interacciones.
- Frente al riesgo potencial de las interacciones de las estatinas, el médico de atención primaria debe considerar, cada vez más por su mayor utilización, la compatibilidad de las estatinas con el resto de los fármacos.

En los sujetos estudiados no hemos observado consumo de estatinas y fibratos simultáneamente, por lo que no hemos detectado interacciones potencialmente peligrosas¹⁴. Sin embargo, otras potenciales interacciones se siguen produciendo cuando se utilizan a la vez algunas estatinas como la atorvastatina, simvastatina o lovastatina y agentes inhibidores de la actividad del citocromo P-450, provocando concentraciones plasmáticas elevadas de dichas estatinas que pueden llegar a producir rabdomiólisis¹³. Además, estas interacciones son capaces de modificar el efecto terapéutico de diferentes fármacos. En nuestro estudio, el porcentaje de potenciales interacciones sobrepasa el 14% de los casos observados, lo que permite recomendar un uso más apropiado de estos fármacos. En cada caso deberá prescribirse la estatina que presente una mayor compatibilidad con el resto del tratamiento farmacológico y, en general, las que utilizan en menor medida el citocromo P-450 para su metabolismo, como es el caso de la fluvastatina y pravastatina. No obstante, en posteriores estudios deberá establecerse la total seguridad de las mismas, considerando su coste y su efectividad clínica.

Bibliografía

1. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions en hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200-5.
2. Abajo FJ, Frías J, Lopo CR, Garijo B, Castro MAS, Carcas A, et al. Las reacciones adversas a medicamentos como motivo de consulta al servicio de urgencias de un hospital general. *Med Clin (Barc)* 1989;92:530-5.
3. Sica DA, Gehr TW. Rhabdomyolysis and statins therapy: relevance to the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002;11:48-55.
4. Janne TB, Kyrklund C, Kari TK, Jun-sheng W, Pertti JN. Plasma concentrations of active simvastatin acid are increased by gemfibrozilo. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:122-9.
5. Shek A, Ferrill MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother* 2001;35:908-17.
6. Robertson J, Fryser JL, O'Connell DL, Sprogis A, Henry DA. The impact of specialist on prescribing by general practitioners. *Med J Aust* 2001;175:407-11.
7. Jan W, Smith A, Jansen G, Tjer W, De Bruin A, Erkelens W. Treatment of combined hyperlipidemia with fluvastatin and gemfibrozilo, alone or in combination, does not induce muscle damage. *Am J Cardiol* 1995;76:126-8.
8. John W, Kenneth AF. Lovastatin-induced rhabdomyolysis possibly associated with clarithromycin and azithromycin. *Ann Pharmacother* 1997;31:859-63.
9. Chong PH, Seeger JD, Franklin C. Clinically relevant differences between the statins: implications for therapeutic selection. *Am J Med* 2001;111:390-400.
10. Chirstians U, Jacobsen W, Floren LC. Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in transplant patients: are the statins mechanistically similar? *Pharmacol Ther* 1998;80:1-34.
11. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Efectos de atorvastatina sobre los eventos isquémicos recurrentes precoces en los síndromes coronarios agudos. *JAMA (ed. esp.)* 2001;285:1711-8.
12. Mousa O, Brater DC, Kimberly J, Stephen DH. The interaction of diltiazem with simvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:267-74.
13. Licar M, Mjörndal T, Dahlquist R. HMG-CoA reductase inhibitors and myotoxicity. *Drug Saf* 2000;22:441-57.
14. Chazerain P, Hayem G, Hamza S, Best C, Ziza JM. Four cases of tendinopathy in patients on statin therapy. *Joint bone spine* 2001;68:430-3.
15. Corsini A, Bellosa S, Baetta R, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* 1999;84:413-28.
16. Heerey A, Barry M, Kelly A. The potencial for drug interactions with statins therapy in Ireland. *Irish J Med Science* 2001;169:176-9.
17. Farnier M, Dejager S, and the French Fluvastatin Study Group. Effect of combined fluvastatin-fenofibrate monotherapy in severe primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2000;85:53-7.
18. Spence JD, Claudio E, Hendricks L, Latchian L, Khouri HE. Pharmacokinetics of the combination of fluvastatin and gemfibrozilo. *Am J Cardiol* 1995;76:13-6.
19. Omar MA, Wilson JP, Cox TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductasa inhibitors. *Ann Pharmacother* 2001;35:1096-107.
20. Boger RH. Drug interactions of the statins and consequences for drug selection. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001;39:369-82.
21. Davidson MH. Does differing metabolism by cytochrome p450 have clinical importance? *Curr Atheroscler Rep* 2000;2:14-9.
22. Eliav O, Schurr D, Pfister P, Friedlander Y, Leitersdorf E. High-dose fluvastatin and bezafibrate combination treatment for heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1995;76:76-9.
23. Ballantyne CM, Pazzuconi F, Pintó X, Reckeless JP, Stein E, McKenney J, et al. Efficacy and tolerability of fluvastatin extended-release delivery system: a pooled analysis. *Clin Therapeutics* 2001;23:177-92.
24. Marais AD, Blom DJ, Firth JC. Statins in homozygous familial by hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep* 2002;4:19-25.
25. Kandas A, Kovac D, Cerne D, Koselj M, Kaplan-Pppavlovic S, Buturovic J, et al. Therapy of hyperlipidemia with lovastatin in kidney transplant patients on cyclosporine A immunosuppression: three-year experience. *Transplant Proc* 1998;30:1307-9.
26. Ahsan CH, Shah A, Ezekowitz M. Acute statin treatment in reducing risk after acute coronary syndrome: the MIRACL trial. *Curr Opin Cardiology* 2001;16:390-3.
27. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1712-9.
28. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Dermot GN, Stuart MC, Ford I, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus. Evidence for a protective treatment effect in the west of Scotland. Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001;103:357-62.