



REVISIÓN

Consideraciones específicas en la prescripción e intercambio terapéutico de estatinas

A. García-Sabina^{a,*}, J. Gulín-Dávila^a, P. Sempere-Serrano^a, C. González-Juanatey^b
y R. Martínez-Pacheco^c

^a Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España

^c Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

Recibido el 18 de noviembre de 2010; aceptado el 16 de febrero de 2011

Disponible en Internet el 5 de agosto de 2011

PALABRAS CLAVE

Intercambio terapéutico;
Farmacocinética;
Inhibidores de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa;
Atorvastatina;
Pitavastatina;
Pravastatina;
Rosuvastatina;
Simvastatina;
Interacciones farmacológicas;
Fluvastatina;
Lovastatina

Resumen

Objetivo: Actualmente existen seis estatinas comercializadas en España y una en proceso de comercialización. La elección de la más adecuada y de su dosis habitualmente viene determinada por el objetivo terapéutico; es decir, en el descenso de c-LDL. Se aceptan como dosis equivalentes de las distintas estatinas aquellas que consiguen el mismo porcentaje de descenso en c-LDL, sin embargo, se trata de fármacos que difieren no sólo en su potencia, sino también en sus propiedades farmacocinéticas. Una evaluación de las peculiaridades farmacocinéticas de cada estatina permite disponer de criterios para su elección, ayudando a determinar qué estatina puede ser más apropiada para un paciente en función de sus características individuales y de los medicamentos que son coadministrados.

Métodos: Se revisaron las características farmacocinéticas de cada estatina y las interacciones medicamentosas que de ello se derivan.

Resultados: El CYP3A4 es responsable del metabolismo de atorvastatina, simvastatina y lovastatina; el CYP2C9 de fluvastatina; la P-gp favorece la eliminación de atorvastatina, pravastatina, simvastatina y lovastatina; y la actividad del transportador OATP1B1, que favorece el acceso al hepatocito de todas las estatinas excepto fluvastatina, es especialmente importante con rosuvastatina y pravastatina. Estas circunstancias son responsables de que aquellos fármacos que afectan a la actividad de estos isoenzimas o transportadores, bien por inhibición bien por inducción, no afecten por igual a la actividad de las diferentes estatinas.

Conclusión: A la hora de seleccionar una estatina o de intercambiar una por otra, deben tomarse en consideración las características farmacocinéticas de cada una de ellas.

© 2010 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: antonio.garcia.sabina@sergas.es (A. García-Sabina).

KEYWORDS

Therapeutic equivalence;
Pharmacokinetics;
Drug interactions;
Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors;
Atorvastatin;
Pitavastatin;
Pravastatin;
Rosuvastatin;
Simvastatin;
Fluvastatin;
Lovastatin

Specific considerations on the prescription and therapeutic interchange of statins**Abstract**

Objective: The pharmaceutical industry currently offers six different statins in Spain and there is one more soon to be available. Choosing the most appropriate drug and dose is determined by the therapeutic target (reduction in LDL-C levels). Statin doses that decrease LDL-C at the same percentage are considered equivalent. Evaluating the pharmacokinetic characteristics of each statin can be useful when setting selection criteria, helping to determine which statin may be more appropriate for a patient based on their individual characteristics and on the other co-administered drugs.

Methods: We reviewed the pharmacokinetics properties of each statin and its possible involvement in drug interactions.

Results: CYP3A4 was responsible for the metabolism of lovastatin, simvastatin and atorvastatin; fluvastatin depends on CYP2C9; P-glycoprotein is responsible for decreased atorvastatin, pravastatin, simvastatin and lovastatin concentrations. The OATPA1B1 transporter involved in all statins' access to the hepatocyte, except for fluvastatin, is essential for rosuvastatin and pravastatin. These circumstances cause those drugs inhibiting or inducing isoenzymes or transporters' activity not to have the same effect on the different statins.

Conclusion: The pharmacokinetics is important when choosing the best statin and could be a limitation in the use of interchange therapeutic programmes when other drugs are present.

© 2010 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En los años 60, The American Heart Association comenzó a poner de manifiesto la importancia de los niveles sanguíneos de colesterol en el riesgo cardiovascular (RCV). En aquel momento los únicos fármacos disponibles para reducir el colesterol en plasma eran algunos fibratos y la colestiramina, todos ellos con una eficacia limitada¹. El descubrimiento de las estatinas por Endo en el año 1973 abrió un nuevo camino en la terapia hipolipemiente, al tratarse de sustancias con elevada eficacia en la reducción plasmática de colesterol, lo que constituyó el punto de partida para una nueva línea de trabajo que vio la luz con la comercialización de lovastatina en el año 1987².

Las estatinas reducen la síntesis de colesterol en los hepatocitos mediante la inhibición de la enzima HMGCoA-reductasa. Esta reducción en la concentración intracelular de colesterol LDL (C-LDL) lleva asociada un incremento en la expresión de receptores para colesterol en la superficie de los hepatocitos, que se traduce en una mayor extracción de C-LDL de la sangre circulante, disminuyendo su concentración en la misma. Las estatinas tienen efectos adicionales sobre el perfil lipídico, ya que aumentan la concentración de colesterol HDL (C-HDL) y disminuyen la de triglicéridos (TG). A través de mecanismos de acción secundarios, disminuyen los niveles de lipoproteínas aterogénicas como la apolipoproteína B100 y otras lipoproteínas ricas en TG³. Además, ejercen efectos beneficiosos a nivel cardiovascular de forma independiente de sus propiedades modificadoras del metabolismo lipídico. Estas propiedades pleiotrópicas⁴ pueden explicarse a través de la inhibición de la síntesis de compuestos isoprenoides no esteroideos, que también se producen a partir del ácido mevalónico, e incluyen la mejora de la función de las células endoteliales, la modificación de la respuesta inflamatoria, la reducción de la proliferación de células musculares lisas y la acumulación de colesterol.

Actualmente existen seis estatinas comercializadas en España: lovastatina, simvastatina, pravastina, atorvastatina, fluvastatina y rosuvastatina; y una en proceso de comercialización con opinión positiva de la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMP): pitavastatina. En el año 2001 cerivastatina fue retirada del mercado por la aparición de importantes reacciones adversas, principalmente rhabdomiolisis.

Hoy se dispone de muy sólidas evidencias que demuestran el beneficio clínico de la disminución terapéutica de las concentraciones de colesterol total y C-LDL, tanto en la prevención primaria como secundaria de eventos cardiovasculares⁵⁻⁷. Actualmente, las estatinas son el tratamiento de elección para el tratamiento de la hipercolesterolemia, debido a su probada eficacia y su perfil de seguridad. Distintos ensayos clínicos han demostrado que las estatinas reducen sustancialmente la morbilidad cardiovascular y la mortalidad en pacientes con y sin cardiopatía coronaria existente³.

La eficacia terapéutica de las estatinas como hipolipemiantes se puede medir de forma objetiva a través de parámetros analíticos como TG, C-LDL, C-HDL y colesterol total (CT). La reducción del C-LDL es el objetivo principal en el tratamiento de las dislipemias, por su relación directa con el riesgo cardiovascular (RCV). En función del RCV se establecen objetivos terapéuticos, que definirán el fármaco a elegir y su posología.

Se han publicado numerosos estudios comparativos de estatinas a nivel de seguridad y eficacia. La reducción de los eventos cardiovasculares y, en última instancia, de la mortalidad es el objetivo de la terapia con estatinas y la mejor medida de su eficacia. La mayoría de los estudios utilizan el porcentaje de reducción de C-LDL, por su relación con el RCV, como parámetro de medida más habitual a la hora de evaluar la eficacia y/o potencia de una determinada estatina^{8,9}. Los resultados de los estudios con mayor

impacto permiten elaborar una propuesta de la posología de las diferentes estatinas que puede ser necesaria para reducir el c-LDL en un determinado valor porcentual (tabla 1)⁸⁻¹³.

Tablas comparativas de este tipo resultan de utilidad a nivel hospitalario, donde no es habitual disponer de todos los medicamentos comercializadas, al ser una referencia a la hora de intercambiar una estatina no disponible en el hospital por una dosis equi-potente de otra incluida en la guía farmacoterapéutica (intercambio terapéutico). Los intercambios terapéuticos constituyen una práctica habitual y necesaria para la fluidez del trabajo asistencial, que, además, facilita la conciliación del tratamiento farmacológico de los pacientes durante su hospitalización¹⁴.

Condicionantes en la prescripción e intercambio de estatinas

La elección de la estatina en el momento de la prescripción, así como las sustituciones entre ellas aplicando un programa de intercambio, están sujetas a limitaciones, que tienen su origen en aspectos fundamentalmente farmacocinéticos¹⁵. El metabolismo de las estatinas está condicionado por la farmacogenética del individuo, y sus interacciones no son comunes a todas ellas, pues no todas comparten la misma vía metabólica.

Conviene resaltar el dinamismo que lleva asociado la elaboración de cualquier protocolo de intercambio terapéutico. El conocimiento científico es continuamente enriquecido con numerosos estudios, por lo que el intercambio terapéutico exige elasticidad y debe estar sujeto a una revisión continua.

Metabolismo

La capacidad de las estatinas para atravesar membranas celulares aumenta con su lipofilia. Simvastatina y lovastatina son profármacos con estructura química de lactona, que les proporciona una elevada lipofilia. Simvastatina y lovastatina presentan una baja biodisponibilidad (<5%) como consecuencia de su efecto de primer paso en la pared intestinal y a nivel hepático, debido al efecto del isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) y de la glucoproteína P (P-gp). La biodisponibilidad del resto de estatinas es superior, y varía desde el 12% de atorvastatina al 51% de pitavastatina. La actividad del CYP3A4 intestinal, de las proteínas transportadoras de fármacos y el pH gastrointestinal son causas de variabilidad en la biodisponibilidad de las estatinas¹⁵. Por otra parte, las alteraciones a estos niveles provocadas por la coadministración de otros fármacos pueden contribuir a incrementar esta variabilidad.

La unión a proteínas plasmáticas es elevada en las estatinas liposolubles, siendo menor en el caso de pravastatina y rosuvastatina (las más hidrófilas). No obstante, no están descritas interacciones de relevancia clínica que tengan su origen en el desplazamiento de las estatinas de su unión a proteínas plasmáticas¹⁵.

Las formas lactona de lovastatina y simvastatina se transforman a formas ácidas (activas) por acción de esterasas. El CYP3A4 intestinal es el principal responsable de la importante eliminación presistémica de lovastatina y simvastatina, ya que inactiva tanto la forma lactona como la

Tabla 1 Porcentaje de descenso de c-LDL para cada dosis de estatina

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

Nota: no toda la literatura científica es unánime en el porcentaje de descenso de c-LDL que se puede obtener con cada dosis de cada estatina, por lo que esta tabla expresa una estimación de datos que no necesariamente coincide con otras tablas similares descritas en la literatura científica.

ácida de las mismas. El CYP3A4 hepático actúa inactivando lovastatina y simvastatina y favoreciendo la formación de metabolitos activos de atorvastatina (responsables del 70% de la actividad hipolipemiante). Fluvastatina sufre biotransformación de manera significativa por el CYP2C9 hepático. Pravastatina, rosuvastatina y pitavastatina no se metabolizan por el sistema de isoenzimas del CYP450¹⁶⁻¹⁹.

La P-gp da lugar a la eliminación intestinal y biliar de atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina y las formas ácidas de lovastatina y simvastatina¹⁹. Respecto a pitavastatina, la información relativa a su afinidad por la P-gp es contradictoria; la ficha técnica aprobada por la AEMPS y algunos autores²⁰ afirman que la pitavastatina no es sustrato de la P-gp, no obstante, algunos estudios²¹ señalan que la P-gp puede influir en su biodisponibilidad. Este hecho podría esclarecerse si se logra dilucidar el mecanismo de interacción entre eritromicina y pitavastatina; el antibiótico (inhibidor CYP3A4 y de la P-gp) eleva los niveles de la estatina, de tal manera que ante la ausencia de metabolismo por el CYP3A4 por parte de la misma, únicamente la inhibición de la P-gp o bien un mecanismo desconocido podrían explicar este incremento en el AUC¹³.

Las estatinas hidrosolubles pravastatina y rosuvastatina precisan del anión orgánico transportador de polipéptidos 1B1 (OATP1B1) para acceder al hepatocito. Lovastatina y simvastatina penetran en los hepatocitos en parte en su forma de lactona (forma liposoluble) difundiendo a través de la membrana plasmática y, en parte en su forma ácida (forma hidrosoluble) a través del OATP1B1. La actividad del

OATP1B1 parece ser importante en el acceso al hepatocito de pitavastatina, presenta una relevancia aún por definir como transportador de atorvastatina, y no parece influir en el de fluvastatina^{13,22,23}.

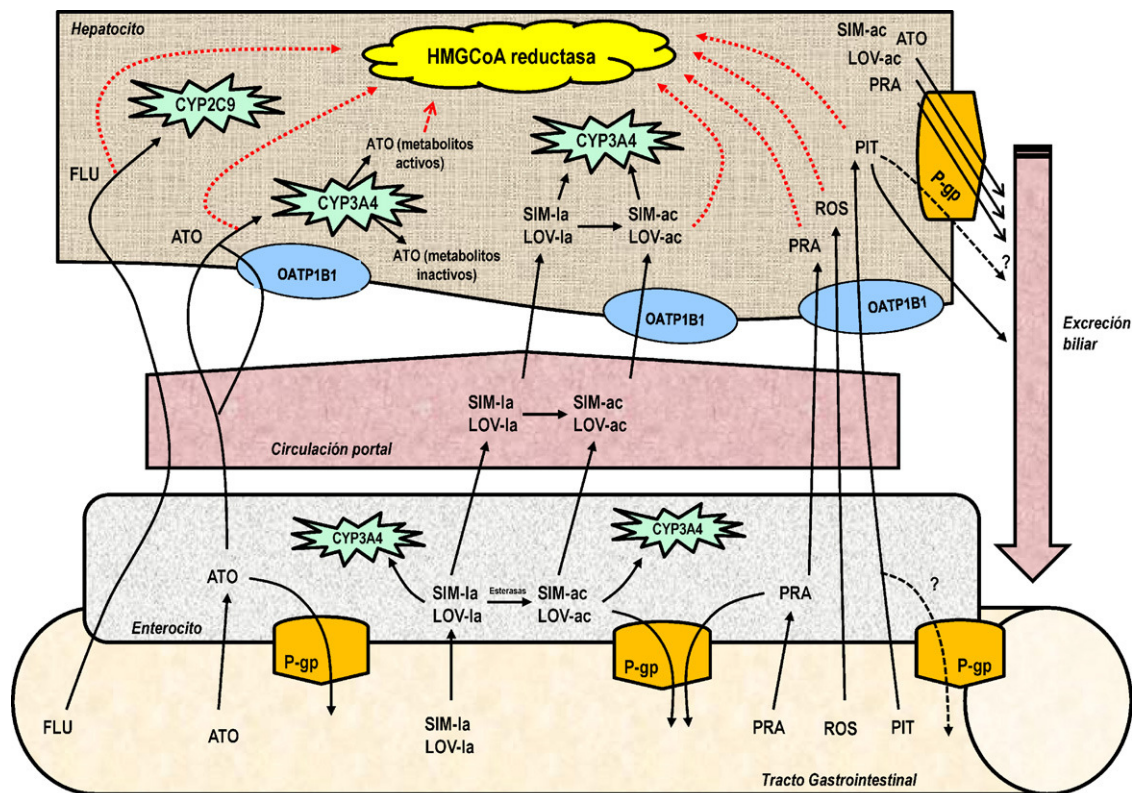
La actividad de las estatinas liposolubles está condicionada por el efecto de primer paso (actividad CYP3A4 y P-gp) y por la actividad del transportador OATP1B1. En el caso de las estatinas hidrófilas, su capacidad para inhibir al enzima HMCoA reductasa depende de la actividad del OATP1B1 y de la P-gp¹⁹.

La insuficiencia hepática y la variabilidad individual (polimorfismo genético a nivel de CYP3A4, CYP2C9 y SLCO1B1 o gen codificador de OATP1B1) pueden afectar a la eficacia y seguridad de estos fármacos. La administración concomitante de otros fármacos modificadores de la actividad del CYP3A4, CYP2C9, OATP1B1 o P-gp puede generar interacciones responsables de una sobredosificación o infradosificación de las estatinas. Estos hechos exigen una precaución máxima a la hora de prescribir estos medicamentos, y suponen una limitación importante a la hora de realizar un intercambio terapéutico.

En la figura 1 y tabla 2 aparecen esquematizados y recogidos los aspectos farmacocinéticos de mayor implicación en las interacciones de las estatinas con otros fármacos.

Insuficiencia hepática

El uso de estatinas está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa o con incremento injustificado



SIM = Simvastatina. LOV = Lovastatina. ATO = Atorvastatina. FLU = Fluvastatina. PIT= Pitavastatina. PRA = Pravastatina. ROS = Rosuvastatina. -la = forma lactona -ac = forma ácida.

Figura 1 Aspectos farmacocinéticos más relevantes de las estatinas.

Tabla 2 Aspectos farmacocinéticos con mayor implicación en las interacciones potenciales de las estatinas

	Simvastatina	Lovastatina	Atorvastatina	Fluvastatina	Pravastatina	Rosuvastatina	Pitavastatina
Biodisponibilidad (%)	5	5	12	20-30	18	20	51
Extracción hepática (%)	≥ 80	≥ 70	≥ 70	≥ 70	≤ 20	≤ 20	≤ 10
Metabolismo por CYP3A4	+++	+++	+++	-	+	-	-
Metabolismo por CYP2C9	-	-	-	+++	-	+	-
Sustrato de la glucoproteína P	SI (forma ácida)	SI (forma ácida)	SI	?	SI	NO	NO
Sustrato de OATP1B1	++ (forma ácida)	++ (forma ácida)	++ ^a	+ ^b	+++	+++	+++

^a El OATP1B1 tiene una importancia aún por definir en el acceso al hepatocito de atorvastatina.

^b Aunque fluvastatina es un sustrato del OATP1B1 in vitro, in vivo se ha visto que su afinidad por dicho transportador es limitada.

y persistente de las transaminasas (aumento de tres veces el límite superior normal). En pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y en consumidores de cantidades elevadas de alcohol deben manejarse con mucha precaución. Así, la exposición sistémica a pravastatina y sus metabolitos en pacientes con cirrosis alcohólica aumentó aproximadamente el 50%, en comparación con los pacientes con función hepática normal; lo que encierra un mayor riesgo de producir toxicidad. En todos los pacientes, está recomendado realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento, al incrementar sus dosis y rutinariamente con una frecuencia semestral¹³.

La enfermedad hepática que cursa con disfunción genera una situación compleja en el uso de fármacos en general. En el caso de estatinas la dificultad es doble, ya que no solamente es necesario prestar atención a la dosificación del propio hipolipemiante, sino que es necesario vigilar muy detenidamente el resto del tratamiento farmacológico. En esta situación, las interacciones medicamentosas pasan a tener una importancia mayor, e incluso, algunas de ellas, pueden adquirir una relevancia clínica que en condiciones normales no se produciría¹³.

Influencia de la genética

La actividad de los isoenzimas CYP3A4 y CYP2C9 presenta una gran variabilidad interindividual como consecuencia de su polimorfismo genético. A día de hoy la implicación clínica de estas variantes genéticas está todavía por demostrar²⁴.

Los polimorfismos de SLCO1B1 (gen codificador del OATP1B1) pueden causar variabilidad en los niveles plasmáticos de las estatinas. El OATP1B1 afecta a la captación hepática de la estatina, donde va a ser metabolizada y donde ejerce su acción a nivel intracelular. Una reducida actividad del OATP1B1 puede disminuir la eficacia anti-hipercolesterolemia de la estatina, e incrementar sus concentraciones plasmáticas, con el consiguiente riesgo de toxicidad muscular. Se han descrito valores de AUC de simvastatina 3,2 veces superiores en los individuos con genotipo c.521CC frente a los de genotipo c.521TT²⁴. Debido a las propiedades farmacocinéticas de las distintas estatinas, es de esperar que los polimorfismos genéticos afecten en mayor medida a los niveles plasmáticos de pravastatina y de rosuvastatina²⁵.

Interacciones

La administración de estatinas de manera concomitante con otros fármacos, en ocasiones, lleva asociados riesgos de interacciones medicamentosas importantes. Estas interacciones se pueden manifestar como reducción o aumento de la actividad farmacológica o como incremento de la toxicidad, principalmente miopatía y rabdomiolisis^{19,26}. Los pacientes con RCV, como aquellos con patología coronaria, dislipemia, diabetes, hipertensión, nefropatía, infección por VIH, trasplantados y ancianos son los que presentan mayor riesgo de sufrir interacciones clínicamente relevantes²⁷.

Es importante mencionar que las estatinas son inhibidores muy selectivos del enzima HMGCoA reductasa, y no presentan afinidad por otros enzimas o receptores. Este

Tabla 3 Interacciones más relevantes de las estatinas

		RESULTADO DE LA INTERACCIÓN / RECOMENDACIÓN													
	Mecanismo	Simvastatina		Lovastatina		Atorvastatina		Fluvastatina		Pravastatina		Rosuvastatina		Pitavastatina	
Antifúngicos															
Fluconazol ³⁶⁻³⁹	INH CYP2C9 INH CYP3A4	↑AUC no cuantificado	PR	↑AUC no cuantificado	PR	↑AUC no cuantificado	PR	↑AUC x 1,8	PR	-	-	-	-	-	-
Itraconazol ^{30,40-48}	INH CYP3A4 INH P-gp (?)	↑AUC x (10-19)	CI	↑AUC x (15-20)	CI	↑AUC x (1,5-2,3)	CI	-	-	↑AUC x 1,7	-	-	-	-	-
Ketoconazol ^{19,40,48,49}	INH CYP3A4 INH P-gp	↑AUC esperado relevante no cuantificado. Suspender estatina		↑AUC esperado relevante no cuantificado. Suspender estatina		↑AUC esperado relevante no cuantificado. PR, AD									
Miconazol ⁵⁰	INH CYP2C9							↑AUC esperado no cuantificado.							
Posaconazol ⁵¹	INH CYP3A4	↑AUC x 10	CI	↑AUC relevante no cuantificado. Suspender estatina		↑AUC relevante no cuantificado. Suspender estatina									
Voriconazol ^{52,53}	INH CYP3A4 INH CYP2C9	↑AUC no cuantificado	AD	↑AUC no cuantificado	AD	↑AUC no cuantificado	AD	↑AUC no cuantifica do	PR, AD						
Macrólidos															
Clarithromicina ^{41,48,54-56}	INH CYP3A4 INH P-gp	↑AUC x 10	CI	↑AUC no cuantificado	CI	↑AUC x (1,3-4)	PR	-	-	↑AUC x 2	PR	-	-	-	-
Eritromicina ⁵⁷⁻⁶⁰	INH CYP3A4 INH P-gp	↑AUC x 3,8	CI	↑AUC no cuantificado	CI	↑AUC x 1,3	PR	-	-	-	-	-	-	↑AUC x 2,8	CI
Telitromicina ^{40,61,62}	INH CYP3A4 INH P-gp	↑AUC x (5,3-11)	CI	↑AUC no cuantificado. Suspender estatina		↑AUC no cuantificado. Suspender estatina		-	-	-	-	-	-	-	-
Calcio antagonistas															
Diltiazem ^{40,48,63-64}	INH CYP3A4	↑AUC x 2,7	DM=40mg	↑AUC x 4	AD	↑AUC x 1,5	PR	-	-	-	-	-	-	-	-
Verapamilo ^{40,41,44,49}	INH CYP3A4 INH P-gp	↑AUC x (2,3-4)	DM=20mg	↑AUC no cuantificado	DM=40mg	↑AUC no cuantificado	PR	-	-	-	-	-	-	-	-
Inhibidores de la proteasa (IP)															
Saquinavir / Ritonavir (R) ⁶⁵	INH CYP3A4 INH P-gp	↑AUC x 30	CI	↑AUC no cuantificado	CI	↑AUC x 1,8	PR	-	-	↓AUC 50%	PR	-	-	-	-
Lopinavir / R ⁶⁶	INH CYP3A4	↑AUC no cuantificado	CI	↑AUC no cuantificado	CI	↑AUC x 5,9	CI					↑AUC x 2	PR		
IP / R ^{65,66}		El uso concomitante de inhibidores de la proteasa con simvastatina y lovastatina está contraindicado. En los casos de atorvastatina y rosuvastatina deben utilizarse con precaución y a dosis bajas. Las más adecuadas son fluvastatina y pravastatina.													
INH = inhibidor. IND = inductor. ↑ = incremento. ↓ = reducción.		AUC = área bajo la curva niveles plasmáticos (de estatina) – tiempo. -- = interacción no descrita / sin relevancia clínica. CI = asociación contraindicada. DM = dosis máxima de estatina.				AD = requiere ajuste de dosis de estatina. PR = precaución en el manejo concomitante de ambos fármacos. * = referencia bibliográfica Interacción de relevancia clínica									

Tabla 3 (Continuación)

	Mecanismo	Simvastatina		Lovastatina		Atorvastatina		Fluvastatina		Pravastatina		Rosuvastatina		Pitavastatina	
Otros															
Amiodarona ^{40,50,67-70}	INH CYP3A4 INH CYP2C9 INH P-gp	↑AUC x 1,7	DM=20mg	↑AUC no cuantificado	DM=40mg	↑AUC no cuantificado	PR	-	PR	-	-	-	-	-	-
Bosentan ^{71,72}	IND CYP3A4 IND CYP2C9	↓AUC 35%	AD	↑AUC no cuantificado	AD	↑AUC no cuantificado	AD	↓AUC no cuantificado	AD	-	-	-	-	-	-
Carbamacepina ⁷³	IND CYP-450	↓AUC 75%	AD	‡	AD	↓AUC no cuantificado	AD	↓AUC no cuantificado	AD						
Ciclosporina ^{40,47-49,60,74-82}	INH CYP3A4 ING P-gp INH OATP1B1	↑AUC x (6-8)	DM=10mg	↑AUC x (5-20)	DM=20mg	↑AUC x (6-15)	DM=10mg	↑AUC x (1-4)	PR	↑AUC x (5-10)	DM=20mg	↑AUC x (5-10)	CI	↑AUC x (4,6-5)	CI
Digoxina ¹³	Sustrato P-gp	-	-	-	-	↑AUC x 1,2 (digoxina) Monitorizar digoxina		-	-	-	-	-	-	-	-
Efavirenz ¹³	IND CYP3A4	↓AUC 60%	AD	-	-	↓AUC 34%	AD	-	-	↓AUC 40%	AD	-	-	-	-
Eltrombopag ¹³	INH OATP1B1	Se espera un ↑AUC no cuantificado				-	-	-	-	Se espera un ↑AUC no cuantificado		↑AUC x 1,5	PR	-	-
Fenitoína ^{83,84}	IND CYP3A4	Posible ↓ de eficacia. PR				-	-	-	-						
Gemfibrozilo ^{13,32,60,85-91}	INH OATP1B1	↑AUC x (1,9-3)	DM=10mg	↑AUC x 3,8	DM=20mg	↑AUC x 1,24	PR	-	-	↑AUC x 3	PR	↑AUC x 1,9	CI	↑AUC x 1,4	PR
Hierba de San Juan (Hipérico) ⁹²⁻⁹⁵	IND CYP3A4 IND P-gp	↓ de eficacia no cuantificada				-	-	↓AUC 50%	AD	↓ de la eficacia no cuantificada		-	-	-	-
Imatinib ⁹⁶	INH CYP3A4	↑AUC x (2-3)	PR	Se espera un ↑AUC no cuantificado		Se espera un ↑AUC no cuantificado		-	-	-	-	-	-	-	-
Rifampicina ^{13,19,97-102}	IND CYP3A4 IND CYP2C9 INH OATP1B1	↓AUC 93%	AD	‡	AD	↓AUC 80%	AD	↓AUC 50%	AD	↓AUC 31%	AD	-	-	↑AUC x 1,3	-
Tocilizumab ¹³	IND CYP3A45 Expresión génica	↓AUC 57%	AD	Monitorizar la eficacia de la estatina al iniciar o interrumpir tratamiento con tocilizumab				-	-	-	-	-	-	-	-
Zumo pomelo ^{13,87,103-109}	INH CYP3A4	↑AUC x (1,5-13)	CI	↑AUC x (2-5)	CI	↑AUC x (1,8-2,5)	CI	-	-	-	-	-	-	↑AUC x 1,1	-

‡ Debido a que las propiedades farmacocinéticas de lovastatina y simvastatina son similares, algunos autores²³ hacen referencia a efectos análogos por parte de potentes inductores enzimáticos del CYP, por lo que los datos referentes a variaciones en el AUC de simvastatina y lovastatina pueden ser parecidas.

hecho sugiere que, desde el punto de vista farmacodinámico, se trata de fármacos sin ningún riesgo de interacción. Las interferencias de las estatinas con otros fármacos tienen un fundamento farmacocinético, siendo los aspectos clave el metabolismo hepático (CYP3A4 o CYP2C9), la afinidad por la P-gp y por el transportador de polipéptidos OATP1B1²⁵. En la **tabla 3** se recogen las interacciones farmacocinéticas más habituales de las estatinas, resaltando aquellas consideradas por los autores como clínicamente relevantes (nota: para aplicar una uniformidad de criterios, consideramos de relevancia clínica aquellas que causan un incremento del AUC [demostrado o esperado] de, al menos 2 veces, para las estatinas más potentes [atorvastatina y rosuvastatina] y de, al menos 3 veces, para el resto. También se consideraron clínicamente relevantes aquellas interacciones que implicaron una reducción de la exposición a la estatinas de, al menos, el 60%).

Interacciones a nivel de metabolismo hepático

Atorvastatina, fluvastatina, lovastatina y simvastatina experimentan una extracción hepática que oscila entre el 70-80%. La incidencia de miopatía en pacientes tratados con estatinas se estima en un 0,1-0,2%. Hoy en día, existen evidencias que sugieren que esta miopatía se correlaciona con el grado de inhibición del enzima HMGCoA reductasa, el cual es dosis dependiente²⁴. La incidencia de alteraciones musculares se incrementa 10 veces en los pacientes que además de la estatina, reciben tratamiento con inhibidores del CYP3A4 como antifúngicos (ketoconazol e itraconazol), macrólidos (eritromicina y claritromicina) o antagonistas del calcio (verapamilo y diltiazem), entre otros. La mayor parte de las asociaciones de simvastatina y lovastatina con los fármacos anteriormente citados están contraindicadas; en este sentido, atorvastatina presenta un perfil de interacciones menos marcado y, a pesar de que el incremento del área bajo curva niveles plasmáticos-tiempo (AUC) sea menor, su uso concomitante con inhibidores del CYP3A4 implica una interacción con riesgo de toxicidad a nivel muscular¹⁹. Los inhibidores del CYP2C9 pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de fluvastatina. Una interacción de relevancia clínica puede originarse cuando fluvastatina se administra de forma concomitante con fluconazol. Los potentes inductores del CYP pueden dar lugar a una disminución importante en los niveles plasmáticos de las estatinas que son metabolizadas por esta vía. Se han descrito reducciones muy marcadas en el AUC de simvastatina y lovastatina al administrarlas concomitantemente con rifampicina²⁸ y carbamazepina²⁹. La reducción del AUC en el tratamiento con atorvastatina es menos drástica y, en el caso de fluvastatina y pravastatina, esta interacción resulta mucho menos significativa^{13,19}.

Recientemente se ha descrito una interacción de relevancia clínica de simvastatina con un fármaco que afectan a la expresión génica de los isoenzimas del CYP450. Los estudios in vitro con hepatocitos humanos cultivados demostraron que la IL-6 (incrementada en la enfermedad inflamatoria autoinmune) produjo una reducción de la expresión de isoenzimas del CYP450. La administración de un fármaco con actividad antagonista de IL-6 como el tocilizumab puede provocar un incremento en el metabolismo de las estatinas¹³.

Interacciones a nivel de glucoproteína P

La P-gp es un transportador ATP dependiente localizado en la membrana plasmática de las células epiteliales del tracto gastrointestinal, hígado, riñón, cerebro y placenta. Actúa como una bomba excretando xenobióticos hacia el espacio extracelular, y es la responsable de los mecanismos de resistencia a ciertos fármacos como daunorubicina, vinblastina o ritonavir. El papel de las estatinas como sustratos de la P-gp está ampliamente documentado. Algunos estudios hacen referencia a una posible actividad inhibitoria de la P-gp, si bien esta afirmación no cuenta con suficiente aval científico. La variación de los niveles plasmáticos que experimentan ciertos fármacos sustratos de la P-gp podría tener su origen en un mecanismo de inhibición competitiva entre diferentes sustratos del transportador. Este hecho explicaría la interacción entre digoxina y atorvastatina, que solamente se produce a dosis elevadas de la estatina (80 mg/día) con un incremento del 20% en el AUC de digoxina, sustrato de gran afinidad por la P-gp³⁰. Esta interacción podría no alcanzar relevancia clínica y, de hacerlo, se debería al estrecho margen terapéutico de la digoxina. Potencialmente pondría en situación de riesgo de toxicidad a aquellos pacientes diagnosticados de fibrilación auricular a tratamiento con el digitalico, en los que se recomienda mantener los niveles plasmáticos de digoxina cerca del límite superior del margen terapéutico. Entre todas las estatinas, atorvastatina, lovastatina, simvastatina y pravastatina (y posiblemente pitavastatina) son las que presentan afinidad por la P-gp^{30,31}, y sus interacciones con sustratos de esta enzima como diltiazem, verapamilo, itraconazol o ciclosporina probablemente tengan un origen multifactorial con CYP3A4 y el transportador OATP1B1 como principales implicados.

Interacciones a nivel de OATP1B1

El OATP1B1 es un transportador de aniones orgánicos que se encuentra en la membrana celular del hepatocito y favorece la entrada en el mismo de la mayoría de las estatinas, pero su importancia puede ser mayor con las hidrófilas (rosuvastatina y pravastatina)²³. Se han descrito interacciones de diferentes estatinas con inhibidores del OATP1B1 como ciclosporina, eltrombopag y gemfibrozilo^{32,33}. Debido a la potencia de la rosuvastatina y a la magnitud de la interacción (valores 7 veces superiores de AUC), su uso concomitante con ciclosporina está contraindicado¹³.

Discusión

El manejo de hipolipemiantes no escapa a la tendencia actual de individualizar la farmacoterapia, y la elección del fármaco adecuado debe fundamentarse en una decisión basada en un compendio de factores, entre los que se encuentran: objetivo terapéutico, patología del paciente y tratamientos concomitantes. Las estatinas son fármacos con una eficacia ampliamente demostrada, con buen perfil de seguridad y una posología cómoda (se administran en dosis única diaria). Todas estas cualidades las convierten en el tratamiento hipolipemiente más utilizado hoy en día; sin embargo, su uso no está exento de riesgos, y se debe prestar especial atención a sus potenciales interacciones cuando se administran con otros fármacos.

En el año 2001 cerivastatina fue retirada en todo el mundo por el elevado riesgo de producir rhabdomiolisis. En España, hasta agosto de 2001, se habían detectado 80 casos de rhabdomiolisis en pacientes tratados con cerivastatina a dosis altas, 6 de ellos mortales. Además, un 60% de los pacientes recibían tratamiento concomitante con gemfibrozilo. Esta reacción adversa hizo que inicialmente la Agencia Española del Medicamento (AEM) desaconsejase la combinación de cerivastatina y gemfibrozilo. Más tarde, debido a diversos fallecimientos que se produjeron en Estados Unidos y que se atribuyeron a la estatina, el fármaco fue retirado del mercado. A partir de ese momento surgió un debate acerca de la medida tomada por la FDA y se analizaron las posibles causas responsables de tales efectos adversos³⁴. Parece que la dosis recomendada de la cerivastatina era, proporcionalmente, más alta que la de otras estatinas; hecho que explica su elevada eficacia a la hora de reducir las cifras de colesterol y, al mismo tiempo, la mayor incidencia de efectos adversos que, como es sabido, es dosis dependiente. Por otro lado, la administración concomitante con gemfibrozilo, puede relacionarse con una potenciación de la toxicidad muscular de ambos fármacos. Debe tenerse en cuenta que esta interacción, que hoy se conoce, se atribuye a una inhibición del transportador OATP1B1 por el fibrato, e implica a la estatina y al fibrato que llevan asociados el mayor riesgo de rhabdomiolisis de sus respectivas familias.

Las interacciones farmacocinéticas de las estatinas condicionan la prescripción del hipolipemiante más adecuado y adquieren una especial relevancia en el paciente polimedcado. Precisamente los individuos con patología coronaria o con ciertas enfermedades que llevan asociado cierto RCV, a menudo manejan fármacos que interaccionan con las estatinas. Amiodarona, diltiazem y verapamilo están presentes en el tratamiento de numerosos pacientes con enfermedad cardiovascular. Por ejemplo, en un paciente tratado con diltiazem debemos plantearnos utilizar fluvastatina, pravastatina o rosuvastatina, y el nivel de colesterol deseado determinará el fármaco a elegir. Las alteraciones en el metabolismo lipídico son frecuentes en el paciente VIH, en el que los inhibidores de la proteasa son fármacos de primera línea; en esta situación, puede plantearse un tratamiento con fibratos o, en caso de precisar un fármaco más potente, recurrir a fluvastatina o pravastatina. Estas circunstancias u otras similares plantean la necesidad de introducir un tratamiento hipolipemiante en el que la elección del fármaco debe realizarse de forma minuciosa y, no necesariamente, debe concluir en una estatina.

Los avances en el conocimiento de los mecanismos farmacocinéticos de las estatinas que se han producido en los últimos años han permitido caracterizar muchas interacciones. Pravastatina se consideró durante mucho tiempo como un fármaco prácticamente de elección en aquellos pacientes que recibían tratamiento con fármacos que se comportan como inhibidores del CYP3A4, con la limitación de su potencia en la actividad hipolipemiante, inferior al resto de estatinas. Rosuvastatina se convirtió en un fármaco muy interesante debido a su ausencia de metabolismo por el CYP y su elevada potencia, la mayor de todas las estatinas. Sin embargo, se ha observado que ambos fármacos no escapan al riesgo de experimentar interacciones, ya que sufren procesos metabólicos en los que interfieren otros fármacos, como los transportadores OATP1B1 y la

P-gp. Un ejemplo muy interesante que aglutina todos estos aspectos es la interacción entre ciclosporina y estatinas. El riesgo de hiperlipidemia y patología cardiovascular es elevado en el trasplantado renal, que frecuentemente recibe tratamiento con ciclosporina. Ciclosporina es un potente inhibidor del OATP1B1, P-gp y CYP3A4, e incrementa la exposición a todas las estatinas excepto fluvastatina, aunque de forma variable³⁵. Este hecho hace necesario el ajuste de dosis en todas ellas y, en el caso de rosuvastatina, constituye una contraindicación. Todo ello deja poco margen de maniobra en el uso de estatinas, y obliga a manejar dosis bajas de las mismas, o un fármaco de menor potencia como fluvastatina, gemfibrozilo o inhibidores de la absorción de colesterol.

A nivel hospitalario las interacciones también condicionan el intercambio terapéutico. Es muy frecuente la polimedcación de los pacientes, lo cual incrementa la posibilidad de interacciones. El intercambio terapéutico de estatinas lleva asociado riesgos potenciales para el paciente, de ahí la necesidad de programas que permitan seleccionar fármacos equivalentes tanto en seguridad como en eficacia, adaptándose siempre a la situación particular de cada paciente.

La variabilidad interindividual, las potenciales interacciones, la concomitancia de ciertas patologías y de factores asociados al proceso de hospitalización, convierten tanto la prescripción como el intercambio terapéutico de estatinas en tareas altamente complejas, que deben realizarse siempre con cautela.

Recomendaciones

Prescripción de estatinas

La elección de la estatina más adecuada ha de venir determinada por el nivel de C-LDL objetivo.

El uso de estatinas está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa, incluyendo elevaciones inexplicables y persistentes de las transaminasas. Deben realizarse pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con estatinas, con el cambio de dosis y con el cambio de fármaco.

Durante el tratamiento se deben monitorizar signos y síntomas de toxicidad muscular.

Siempre que se prescriba una estatina o se sustituya por otra es importante analizar los demás fármacos coadministrados, debido al riesgo de interacciones con relevancia clínica.

Intercambio terapéutico

En ausencia de alteraciones de la función hepática y de fármacos coadministrados con interacciones potenciales, todas las estatinas son intercambiables entre sí, tal y como se expresa en la [tabla 1](#).

En presencia de fármacos inductores o inhibidores del CYP3A4, fluvastatina, pravastatina y rosuvastatina son intercambiables entre sí.

En presencia de fármacos inductores o inhibidores del CYP2C9, todas las estatinas son intercambiables entre sí, excepto fluvastatina.

En presencia de fármacos inductores o inhibidores de la actividad de la P-gp, fluvastatina y rosuvastatina son intercambiables.

En presencia de fármacos inductores o inhibidores del OATP1B1, no está recomendado el intercambio terapéutico de pravastatina y rosuvastatina. Para el resto de estatinas, el intercambio debe realizarse con cautela.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Steinberg D. The Statins in Preventive Cardiology. *N Engl J Med.* 2009;29:541-2.
- Endo A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2010;86:484-93.
- Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol.* 2005;19:117-25.
- Liao JK. Beyond lipid lowering: the role of statins in vascular protection. *Int J Cardiol.* 2002;86:5-18.
- Lou Arnal S, Rodríguez Roca G. Dislipemias. Factores de riesgo cardiovascular. Documentos clínicos SEMERGEN. 2005; 23-35 [citado 15 Ene 2011]. Disponible en: <http://www.semergen.es/semergen/contentFiles/13693/es/dislipemias.pdf>.
- Suárez Fernández C. Protocolos de riesgo cardiovascular de la SEMI. 2004; 18-19 [citado 15 Ene 2011]. Disponible en: http://www.fesemi.org/grupos/riesgo_c/publicaciones/protocolos_riesgo_vascular.pdf.
- Cui Y, Watson DJ, Gorman CJ, Shapiro DR, Gotto AM, Hiserote P, et al. Effects of increasing high-density lipoprotein cholesterol and decreasing low-density lipoprotein cholesterol on the incidence of first acute coronary events (from the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study). *Am J Cardiol.* 2009;104:829-34.
- Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003;326:1423-7.
- Juridique HJ, Hutten BA, Gagné C, Langslet G, McCrindle BW, Wiegman A, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1121-6.
- Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol.* 2003;92:152-60.
- Brown WV, Bays HE, Hassman DR, McKenney J, Chitra R, Hutchinson H, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin compared with pravastatin and simvastatin in patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, 52-week trial. *Am Heart J.* 2002;144:1036-43.
- Edwards JE, Moore RA. Statins in hypercholesterolaemia: a dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomised, double blind trials. *BMC Fam Pract.* 2003;4-18.
- García Sabina A e-mecum. *Ayuda en la toma de decisiones farmacoterapéuticas.* Editorial Médica A.W.W.E.; 2009.
- Kendrach MG, Kelly-Freeman M. Approximate equivalent rosuvastatin doses for temporary statin interchange programs. *Ann Pharmacother.* 2004;38:1286-92.
- Nakai D, Nakagomi R, Furuta Y, Tokui T, Abe T, Ikeda T, et al. Human liver-specific organic anion transporter. LST-1, mediates uptake of pravastatin by human hepatocytes. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;297:861-7.
- Bellosta S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation.* 2004;109:III50-7.
- Igel M, Sudhop T, von Bergmann K. Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A-reductase inhibitors (statins). *Eur J Clin Pharmacol.* 2001;57:357-64.
- Brockmoller J, Kirchheiner J, Meisel C, Roots I. Pharmacogenetic diagnostics of cytochrome P450 polymorphisms in clinical drug development and in drug treatment. *Pharmacogenomics.* 2000;1:125-51.
- Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80:565-81.
- Matsushima S, Maeda K, Kondo C, Hirano M, Sasaki M, Suzuki H, et al. Identification of the hepatic efflux transporters of organic anions using double-transfected Madin-Darby canine kidney II cells expressing human organic anion-transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1)/multidrug resistance-associated protein 2, OATP1B1/multidrug resistance 1, and OATP1B1/breast cancer resistance protein. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;314:1059-67.
- Catapano AL. Pitavastatin - pharmacological profile from early phase studies. *Atheroscler Suppl.* 2010;11:3-7.
- Shirasaka Y, Suzuki K, Shichiri M, Nakanishi T, Tamai I. Intestinal Absorption of HMG-CoA Reductase Inhibitor Pitavastatin Mediated by Organic Anion Transporting Polypeptide and P-Glycoprotein/Multidrug Resistance 1. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2011;26:171-9.
- Neuvonen PJ, Backman JT, Niemi M. Pharmacokinetic comparison of the potential over-the-counter statins simvastatin, lovastatin, fluvastatin and pravastatin. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47:463-74.
- Oscarson M. Pharmacogenetics of drug metabolising enzymes: importance for personalised medicine. *Clin Chem Lab Med.* 2003;41:573-80.
- Romaine SP, Bailey KM, Hall AS, Balmforth AJ. The influence of SLCO1B1 (OATP1B1) gene polymorphisms on response to statin therapy. *Pharmacogenomics J.* 2010;10:1-11.
- Herman RJ. Drug interactions and the statins. *CMAJ.* 1999;161:1281-6.
- Bellosta S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation.* 2004 Jun 15;109:III50-7.
- Kyrklund C, Backman JT, Kivistö KT, Neuvonen M, Laitila J, Neuvonen PJ. Rifampin greatly reduces plasma simvastatin and simvastatin acid concentrations. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;68:592-7.
- Ucar M, Neuvonen M, Luurila H, Dahlqvist R, Neuvonen PJ, Mjörndal T. Carbamazepine markedly reduces serum concentrations of simvastatin and simvastatin acid. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;59:879-82.
- Holtzman CW, Wiggins BS, Spinler SA. Role of P-glycoprotein in statin drug interactions. *Pharmacotherapy.* 2006;26:1601-7.
- Wang E, Casciano CN, Clement RP, Johnson WW. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) characterized as direct inhibitors of P-glycoprotein. *Pharm Res.* 2001;18:800-6.
- Schneck DW, Birmingham BK, Zalikowski JA, Mitchell PD, Wang Y, Martin PD, et al. The effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;75:455-63.
- 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.

34. COF Navarra. Cerivastatina: reflexiones sobre su retirada. Boletín Informativo de Farmacovigilancia. Número 22 [citado 15 Ene 2011]. Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/bif/DEFAULT.HTML>.
35. Wenke K. Management of hyperlipidaemia associated with heart transplantation. *Drugs*. 2004;64:1053-68.
36. Ficha técnica de Lymetel® (fluvastatina), texto actualizado Mayo 2007. Lab ANDROMACO, S.A.
37. Kahri J, Valkonen M, Bäcklund T, Vuoristo M, Kivistö KT. Rhabdomyolysis in a patient receiving atorvastatin and fluconazole. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;60:905-7.
38. Hazin R, Abuzetun JY, Suker M. Rhabdomyolysis induced by simvastatin-fluconazole combination. *J Natl Med Assoc*. 2008;100:444-6.
39. Kantola T, Backman JT, Niemi M. Effect of fluconazole on plasma fluvastatin and pravastatin concentrations. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000;56:225-9.
40. Ficha técnica de Alcosin® (simvastatina), texto actualizado Abril 2006. Industria Química Farmacéutica VIR, S.A.
41. Jacobson TA. Comparative interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. *Am J Cardiol*. 2004;94:1140-6.
42. Neuvonen PJ, Kantola T, Kivistö KT. Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;63:332-41.
43. Kivistö KT, Kantola T, Neuvonen PJ. Different effects of itraconazole on the pharmacokinetics of fluvastatin and lovastatin. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;46:49-53.
44. Kantola T, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of atorvastatin. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;64:58-65.
45. Mazzu AL, Lasseter KC, Shamblen EC, Agarwal V, Lettieri J, Sundaresen P. Itraconazole alters the pharmacokinetics of atorvastatin to a greater extent than either cerivastatin or pravastatin. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;68:391-400.
46. Neuvonen PJ, Jalava KM. Itraconazole drastically increases plasma concentrations of lovastatin and lovastatin acid. *Clin Pharmacol Ther*. 1996;60:54-61.
47. Información técnica de Pravastatin; texto actualizado Marzo 2008. Mylan Pharmaceuticals Inc (Morgantown, WV -EE.UU.-).
48. Ficha técnica de Zarator® (atorvastatina), texto actualizado Julio 2010. Lab PARKE-DAVIS, S.L. (Grupo Pfizer).
49. Ficha técnica de Lovastatina-Normon®, texto actualizado Mayo 2005. Lab NORMON S.A.
50. Niwa T, Shiraga T, Takagi A. Effect of antifungal drugs on cytochrome P450 (CYP) 2C9, CYP2C19, and CYP3A4 activities in human liver microsomes. *Biol Pharm Bull*. 2005;28:1805-8.
51. Información técnica de Noxafil® susp (posaconazol); texto actualizado Septiembre 2010. Schering Corporation. (Kenilworth, NJ-USA).
52. Ficha técnica de VFEND® (voriconazol), texto actualizado 22 Marzo 2006. Lab Pfizer Limited.
53. Jeong S, Nguyen PD, Desta Z. Comprehensive in vitro analysis of voriconazole inhibition of eight cytochrome P450 (CYP) enzymes: major effect on CYPs 2B6, 2C9, 2C19, and 3A. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:541-51.
54. Wagner J, Suessmair C, Pfister HW. Rhabdomyolysis caused by co-medication with simvastatin and clarithromycin. *J Neurol*. 2009;256:1182-3.
55. Grunden JW, Fisher KA. Lovastatin-induced rhabdomyolysis possibly associated with clarithromycin and azithromycin. *Ann Pharmacother*. 1997;31:859-63.
56. Amsden GW, Kuye O, Wei GC. A study of the interaction potential of azithromycin and clarithromycin with atorvastatin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2002;42:444-9.
57. Siedlik PH, Olson SC, Yang BB. Erythromycin coadministration increases plasma atorvastatin concentrations. *J Clin Pharmacol*. 1999;39:501-4.
58. Spach DH, Bauwens JE, Clark CD. Rhabdomyolysis associated with lovastatin and erythromycin use. *West J Med*. 1991;154:213-5.
59. Kantola T, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Erythromycin and verapamil considerably increase serum simvastatin and simvastatin acid concentrations. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;64:177-82.
60. Ficha técnica de Alipza® (pitavastatina), texto actualizado Julio 2010. Lab Kowa Pharmaceutical Europe Co. Ltd.
61. Ciervo CA, Shi J. Pharmacokinetics of telithromycin: application to dosing in the treatment of community-acquired respiratory tract infections. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:1641-50.
62. Ficha técnica de Ketek® (telitromicina), texto actualizado 31 Mayo 2010. Lab Aventis Pharma, S.A.
63. Azie NE, Brater DC, Becker PA. The interaction of diltiazem with lovastatin and pravastatin. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;64:369-77.
64. Lewin 3rd JJ, Nappi JM, Taylor MH. Rhabdomyolysis with concurrent atorvastatin and diltiazem. *Ann Pharmacother*. 2002;36:1546-9.
65. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, Segal Y, Aberg JA, Blascke T, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS*. 2002;16:569-77.
66. Ficha técnica de Kaletra® (lopinavir/ritonavir), texto actualizado 7 Octubre 2008. Lab Abbott Laboratories Limited.
67. Yamreudeewong W, DeBisschop M, Martin LG. Potentially significant drug interactions of class III antiarrhythmic drugs. *Drug Saf*. 2003;26:421-38.
68. Becquemont L, Neuvonen M, Verstuyft C, Jaillon P, Letierce A, Neuvonen PJ, et al. Amiodarone interacts with simvastatin but not with pravastatin disposition kinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;81:679-84.
69. Roten L, Schoenenberger RA, Krähenbühl S. Rhabdomyolysis in association with simvastatin and amiodarone. *Ann Pharmacother*. 2004;38:978-81.
70. Ficha técnica de Trangorex® (amiodarona), texto actualizado Junio 2009. Lab SANOFI AVENTIS, S.A.
71. Kenyon KW, Nappi JM. Bosentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Ann Pharmacother*. 2003;37:1055-62.
72. Dingemans J, Schaarschmidt D, van Giersbergen PL. Investigation of the mutual pharmacokinetic interactions between bosentan, a dual endothelin receptor antagonist, and simvastatin. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42:293-301.
73. Ucar M, Neuvonen M, Luurila H. Carbamazepine markedly reduces serum concentrations of simvastatin and simvastatin acid. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;59:879-82.
74. Regazzi MB, Iacona I, Campana C, Raddato V, Lesi C, Perani G, et al. Altered disposition of pravastatin following concomitant drug therapy with cyclosporin A in transplant recipients. *Transplant Proc*. 1993;25:2732-4.
75. Hedman M, Neuvonen PJ, Neuvonen M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pravastatin in pediatric and adolescent cardiac transplant recipients on a regimen of triple immunosuppression. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;75:101-9.
76. Åsberg A. Interactions between cyclosporin and lipidlowering drugs: implications for organ transplant recipients. *Drugs*. 2003;63:367-78.
77. Simonson SG, Raza A, Martin PD, Mitchell PD, Jarcho JA, Brown CD, et al. Rosuvastatin pharmacokinetics in heart transplant recipients administered an antirejection regimen including cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76:167-77.
78. Hasunuma T, Nakamura M, Yachi T. The drug-drug interactions of pitavastatin (NK-104), a novel HMG-CoA reductase

- inhibitor and cyclosporine. *J Clin Ther Med.* 2003;19:381-9.
79. Lemahieu WPD, Hermann M, Asberg A, Verbeke K, Holdaas H, Vanrenterghem Y, et al. Combined therapy with atorvastatin and calcineurin inhibitors: no interactions with tacrolimus. *Am J Transplant.* 2005;5:2236-43.
 80. Arnadottir M, Eriksson LO, Thysell H. Plasma concentration profiles of simvastatin 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase inhibitory activity in kidney transplant recipients with and without ciclosporin. *Nephron.* 1993;65:410-3.
 81. Ichimaru N, Takahara S, Kokado Y, Wang JD, Hatori M, Kameoka H, et al. Changes in lipid metabolism and effect of simvastatin in renal transplant recipients induced by cyclosporine or tacrolimus. *Atherosclerosis.* 2001;158:417-23.
 82. Park JW, Siekmeier R, Lattke P, Merz M, Mix C, Schöler S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluvastatin in heart transplant recipients taking cyclosporine A. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2001;6:351-61.
 83. Khandwala HM. Lipid lowering inefficacy of high-dose statin therapy due to concurrent use of phenytoin. *South Med J.* 2006;99:1385-7.
 84. Murphy MJ, Dominiczak MH. Efficacy of statin therapy: possible effect of phenytoin. *Postgrad Med J.* 1999;75:359-60.
 85. Información técnica de Lovastatin; texto actualizado Enero 2008. Mylan Pharmaceuticals Inc. (Morgantown, WV -EE.UU.-).
 86. Información técnica de Simvastatin; texto actualizado Septiembre 2006. Ranbaxy Pharmaceuticals Inc. (Jacksonville, FL -EE.UU.-).
 87. Backman JT, Luurila H, Neuvonen M. Rifampin markedly decreases and gemfibrozil increases the plasma concentrations of atorvastatin and its metabolites. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78:154-67.
 88. Backman JT, Kyrklund C, Kivistö KT. Plasma concentrations of active simvastatin acid are increased by gemfibrozil. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;68:122-9.
 89. Kyrklund C, Backman JT, Kivistö KT. Plasma concentrations of active lovastatin acid are markedly increased by gemfibrozil but not by bezafibrate. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69:340-5.
 90. Spence JD, Munoz CE, Hendricks L. Pharmacokinetics of the combination of fluvastatin and gemfibrozil. *Am J Cardiol.* 1995;76:80-3.
 91. Ficha técnica de Trialmin; texto actualizado Mayo 2007. Lab Menarini SA.
 92. Gordon RY, Becker DJ, Rader DJ. Reduced efficacy of rosuvastatin by St. John's Wort. *Am J Med.* 2009;122:1-2.
 93. Andren L, Andreasson A, Eggertsen R. Interaction between a commercially available St. John's wort product (Movina) and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63:913-6.
 94. Eggertsen R, Andreasson A, Andren L. Effects of treatment with a commercially available St John's Wort product (Movina) on cholesterol levels in patients with hypercholesterolemia treated with simvastatin. *Scand J Prim Health Care.* 2007;25:154-9.
 95. Sugimoto K, Ohmori M, Tsuruoka S, Nishiki K, Kawaguchi A, Harada K, et al. Different effects of St John's wort on the pharmacokinetics of simvastatin and pravastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;70:518-24.
 96. O'Brien SG, Meinhardt P, Bond E, Beck J, Peng B, Dutreix C, et al. Effects of imatinib mesylate (STI571, Glivec) on the pharmacokinetics of simvastatin, a cytochrome p450 3A4 substrate, in patients with chronic myeloid leukaemia. *Br J Cancer.* 2003;89:1855-9.
 97. Scripture CD, Pieper JA. Clinical pharmacokinetics of fluvastatin. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40:263-81.
 98. Kyrklund C, Backman JT, Kivistö KT. Rifampin greatly reduces plasma simvastatin and simvastatin acid concentrations. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;68:592-7.
 99. Kyrklund C, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Effect of rifampicin on pravastatin pharmacokinetics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57:181-7.
 100. Vavricka SR, Van Montfoort J, Ha HR. Interactions of rifampicin SV and rifampicin with organic anion uptake systems of human liver. *Hepatology.* 2002;36:164-72.
 101. Lau YY, Wu CY, Okochi H. Ex situ inhibition of hepatic uptake and efflux significantly changes metabolism: hepatic enzyme-transporter interplay. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;308:1040-5.
 102. Lilja JJ, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Duration of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the CYP3A4 substrate simvastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;68:384-90.
 103. Kantola T, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice greatly increases serum concentrations of lovastatin and lovastatin acid. *Clin Pharmacol Ther.* 1998;63:397-402.
 104. Lilja JJ, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice increases serum concentrations of atorvastatin and has no effect on pravastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 1999;66:118-27.
 105. Ando H, Tsuruoka S, Yanagihara H, Sugimoto K, Miyata M, Yamazoe Y, et al. Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of pitavastatin and atorvastatin. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;60:494-7.
 106. Fukazawa I, Uchida N, Uchida E. Effects of grapefruit juice on pharmacokinetics of atorvastatin and pravastatin in Japanese. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57:448-55.
 107. Rogers JD, Zhao J, Liu L, Amin RD, Gagliano KD, Porras AG, et al. Grapefruit juice has minimal effects on plasma concentrations of lovastatin-derived 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Clin Pharmacol Ther.* 1999;66:358-66.
 108. Dreier JP, Endres M. Statin-associated rhabdomyolysis triggered by grapefruit consumption. *Neurology.* 2004;62:670.
 109. Bailey DG, Dresser GK. Interactions between grapefruit juice and cardiovascular drugs. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2004;4:281-97.