

Incidencia de efectos adversos de las estatinas

Incidence of adverse effects of statins

“Los efectos adversos producidos por las estatinas, informados por los pacientes, alcanzan niveles superiores a los publicados. Se decidió averiguar la incidencia en nuestro medio y tratar de aportar algunas observaciones importantes. Un alto porcentaje de pacientes deciden abandonar la medicación, valiosa para el tratamiento de distintos tipos de dislipidemias y problemas cardiovasculares, sin consultar a su médico, debido a las molestias musculares, en algunos casos realmente serias.”

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a

Mónica Paula Spalvieri

Bioquímica, Círculo Bioquímico, Morón, Argentina

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	 +Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora.. www.siicsalud.com/dato/ensic.php/130812

Morón, Argentina (especial para SIIC)

SIIC: Las estatinas son un grupo de fármacos ampliamente difundidos para la terapia de las dislipidemias. ¿Cuáles son los efectos adversos leves más frecuentes?

MPS: Son relativamente comunes los efectos adversos leves, que corresponden a manifestaciones musculares, que varían desde mialgias (dolor muscular sin elevación de los niveles de creatina quinasa [CK]), a miositis (dolor e inflamación muscular con aumento de los valores de CK). El segundo efecto adverso de mayor prevalencia corresponde a la elevación de las transaminasas, en especial la alanina aminotransferasa (ALT). Estas complicaciones pueden suceder poco después de iniciar el tratamiento o se pueden producir muchos meses más tarde.

Sin dudas, el efecto adverso grave más reconocido es la rabdomiólisis. ¿Cuáles son las características de esta complicación y sus repercusiones sobre la función renal?

Los efectos adversos graves en el tratamiento con estatinas son poco frecuentes. La rabdomiólisis es el de menor frecuencia y el más perjudicial, con un cuadro caracterizado por dolor muscular grave acompañado con valores de CK que superan en más de diez veces el límite de referencia superior, mioglobinuria e insuficiencia renal. Las rabdomiólisis asociadas con estatinas causan daño del músculo esquelético. La mioglobina tiene un efecto tóxico sobre la célula epitelial del túbulo renal y también promueve depósitos intratubulares, produciendo hipovolemia y acidosis. La mioglobina inhibe la producción de óxido nítrico, disparando de este modo la vasoconstricción y la isquemia del riñón, lo que lleva a un daño renal irreversible y fatal.

De acuerdo con la información disponible, ¿existen grupos de pacientes con mayor predisposición a las miopatías asociadas con el uso de estatinas?

Las miopatías son más frecuentes en personas con problemas clínicos complejos y en quienes reciben múltiples medicaciones, ya que las estatinas presentan interacciones medicamentosas con fármacos metabolizados por la misma vía del sistema enzimático citocromo P450, como ser: aspirina, antiácidos, antihistamínicos, antibióticos como la eritromicina, etcétera. Por este motivo, también debe controlarse muy bien su administración en personas que hayan superado los 70 años, en quienes se encuentran disminuidos los procesos de absorción, distribución y eliminación de fármacos, en comparación con un paciente más joven.

Se ha visto también que los valores de CK suelen elevarse, con mayor frecuencia, en personas que realizan un ejercicio físico intenso durante la administración de estatinas.

Las estatinas parecen actuar como antagonistas de la producción de farnesil pirofosfato. ¿Qué mecanismos podrían vincular este efecto con la inducción de miopatía?

Los mecanismos fisiopatológicos por los cuales inducen miopatía se desconocen. Las estatinas no sólo disminuyen la formación de colesterol, sino también de isoprenoides, bloqueando la producción de farnesil pirofosfato (intermediario en la síntesis de ubiquinona o coenzima Q10 [CoQ10]). Este hecho, además del papel de la CoQ10 en la producción de energía mitocondrial, ha llevado a la hipótesis de que las estatinas estarían involucradas en la patogénesis de la miopatía debido a la deficiencia de CoQ10. Una teoría sostiene que el bloqueo de la síntesis de colesterol por parte de las estatinas reduce el contenido de colesterol de las membranas celulares del músculo esquelético haciéndolas inestables.

¿Cuáles fueron los objetivos y la metodología del trabajo realizado por su equipo?

El objetivo del presente trabajo se centró en establecer la incidencia de los efectos adversos producidos por las estatinas utilizadas en pacientes dislipidémicos, principalmente miositis; determinar cuál es la relación de pacientes que comienzan el tratamiento sin conocer su valor inicial de CK; establecer el porcentaje de individuos que presentan una elevación de los valores de CK de más de

diez veces el límite de referencia superior en forma asintomática; conocer cuáles son las estatinas más utilizadas en nuestro medio y cuál es la que presentaría mayor incidencia de efectos adversos.

Para la realización del presente trabajo se analizó una población cuya distribución geográfica fue tomada al azar, en el área de influencia del Círculo Bioquímico Distrito III de FABA, zona oeste del Gran Buenos Aires. Participaron cuatro laboratorios, los que debían interrogar a todos los pacientes que acudieron a dichos establecimientos entre los meses de febrero y julio de 2008, acerca del consumo de estatinas, sin tomar en cuenta el motivo por el cual se realizaban el análisis. De esta forma, se podría conocer el porcentaje de individuos en tratamiento con estatinas. En los casos en los cuales los pacientes recibían estatinas, se los interrogó acerca de cuándo habían iniciado el tratamiento, si habían tenido algún cambio de dosis o de estatina durante la terapia y si presentaban alguna sintomatología durante el tratamiento. Se registraron los valores de CK y ALT solicitados en el análisis y se buscaron los antecedentes en el caso de que existieran; se consignaron, además, los datos de edad y sexo del paciente. Se trabajó con una única muestra de sangre obtenida en condiciones de ayuno de 8 a 12 horas. Los niveles de CK y ALT fueron determinados por métodos enzimáticos automatizados.

Según los resultados obtenidos, ¿cuáles eran las principales características clínicas y epidemiológicas del grupo de estudio?

Determinamos que un 5% de la población en estudio estaba medicada con estatinas para disminuir sus niveles de colesterol (pacientes hipertensos, dislipidémicos y diabéticos). Respecto de la distribución por edades, se dividió a la población en tres grupos, donde el mayor porcentaje correspondió a individuos mayores de 60 años. En relación con este grupo, es importante destacar que el 47% de los pacientes eran mayores de 70 años.

En el análisis de los datos, ¿resultó posible definir la proporción de alteraciones bioquímicas hepáticas o musculares en general y en determinados grupos de pacientes?

Se estableció el porcentaje de la población con efectos adversos, ya sea a nivel muscular o hepático. Un 23% de la población presentó en algún momento de la terapia efectos adversos, de los cuales un 11% correspondieron a manifestaciones musculares: miositis leves a moderadas, mialgias sin aumento en los valores de CK, y algunos pacientes se mantuvieron asintomáticos, en los cuales sólo se registró elevación de dicha enzima. Un 12% de los pacientes tratados con estatinas registraron efectos adversos a nivel hepático, con aumento de las transaminasas, principalmente de ALT (en ninguno de los casos el valor de transaminasas fue superior a tres veces al límite de referencia superior). De los 145 individuos que presentaron efectos adversos, 11 tuvieron ambas manifestaciones, musculares y hepáticas, en forma conjunta. Los promedios de CK y ALT hallados entre los varones fueron significativamente superiores a los verificados en las mujeres.

La mayor parte de los enfermos con niveles de CK por encima de 10 veces el máximo valor normal se encontraban asintomáticos. ¿A qué posibles causas podría atribuirse este hallazgo?

Se encontró un pequeño porcentaje de pacientes (0.2%) que mostró un incremento en los valores de CK de 10 veces por encima del valor de referencia superior,

aun sin que presentaran síntomas. Se sospecha que podría deberse a una interacción de la estatina con otra droga, tal como fibratos, warfarina, macrólidos, digoxina, ciclosporina, azoles antifúngicos, etcétera.

Mediante la aplicación de comparación de promedios de a pares en un análisis post hoc, ¿se distinguieron diferencias entre las distintas estatinas en relación con los valores de las transaminasas hepáticas o de la CK?

Se analizó la existencia de alguna relación entre el sexo y los niveles promedio de CK y ALT. Los promedios de CK y ALT hallados entre los varones fueron significativamente superiores a los verificados en las mujeres. Asimismo, para controlar el efecto de la variable sexo, se analizaron discriminadamente los promedios de CK y ALT según el tipo de estatina indicado a los pacientes. En el análisis *post hoc* de comparación de promedios de a pares se observó que los valores promedio de ALT con lovastatina fueron significativamente mayores en comparación con atorvastatina y simvastatina. Asimismo, al analizar la toxicidad muscular y hepática en los varones, no se hallaron diferencias significativas entre los promedio de CK entre los distintos tipos de estatinas indicados a los pacientes. Al analizar la toxicidad muscular en las mujeres, tampoco se observaron diferencias significativas entre los promedios de CK según los distintos tipos de estatinas. No obstante, en cuanto a la toxicidad hepática en las mujeres, las diferencias halladas entre los promedios de ALT según el tipo de estatina indicada fueron estadísticamente significativas.

¿Cree que los polimorfismos genéticos desempeñan un papel relevante en la eficacia, seguridad y tolerabilidad de las estatinas?

Los polimorfismos genéticos tienen un papel relevante en la eficacia, seguridad y tolerabilidad de los medicamentos. La proteína CYP es polimórfica y tiene varias isoenzimas que se caracterizan por actuar como hidroxilasas. Alrededor de la mitad de los fármacos utilizados actualmente en clínica médica son metabolizados por la isoenzima CYP3A4, que también metaboliza la lovastatina, la simvastatina y la atorvastatina. La fluvastatina es metabolizada principalmente por la isoenzima CYP2C9, y contribuyen en menor medida la CYP3A4 y la CYP2C8. La rosuvastatina no es totalmente metabolizada por la CYP2C9, pero tiene cierta interacción con esta isoenzima. Además, se ha observado que distintas alteraciones del gen CYP estarían involucradas en la aparición de efectos colaterales, incompatibilidad o variación en la eficacia terapéutica de más de 30 compuestos farmacéuticos. La simvastatina, además de la vía del CYP3A4, utiliza para metabolizarse el sistema enzimático CYP2D6. Una característica importante de este último es que existen polimorfismos genéticos poblacionales que son los responsables del amplio rango de actividad observado en la enzima CYP2D6: desde un metabolismo ultrarrápido hasta ausencia absoluta de acción.

Las interacciones medicamentosas son un factor importante en términos de la toxicidad inducida por fármacos. ¿Cuál es el nivel de información del que disponen los pacientes en relación con el uso conjunto de estatinas y otras drogas?

El grado de interacción con otras drogas que utilizan la misma vía de metabolización puede resultar en un pronunciado incremento o descenso en la concentración

plasmática de las estatinas. El uso de fibratos, eritromicina, drogas inmunosupresoras, como la ciclosporina e itraconazol, incrementa los niveles plasmáticos de las estatinas, con el consecuente aumento del riesgo de miopatías. De acuerdo con lo observado en nuestro trabajo, los pacientes no poseen suficiente información sobre las posibles interacciones entre las estatinas y otras drogas que les son administradas.

En función de los conocimientos actuales, ¿existen otros trabajos similares publicados en América Latina?

No hemos encontrado trabajos publicados con respecto a la administración de estatinas y la incidencia de efectos adversos en América Latina. Sin embargo, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha publicado nuevas advertencias en cuanto a la prescripción de estatinas y otras drogas en forma conjunta, así como su relación con otro tipo de efectos adversos, como los cognitivos, y aumentos de los niveles de glucosa en sangre y de hemoglobina glucosilada.

¿Considera que la determinación de los niveles iniciales de transaminasas y de CK podría constituir un recurso para colaborar en la detección temprana de la toxicidad de estos fármacos?

Consideramos que sería importante contar con los valores iniciales de ALT y CK para descartar enfermeda-

des de base y poder conocer, ante un posible aumento de dichas enzimas, si éste probablemente se debe a la medicación o evaluar la posibilidad de administrar igualmente la estatina extremando los controles periódicos y la dosis en individuos con problemas hepáticos o musculares. Recientemente, la FDA desestimó el uso de evaluar periódicamente los niveles de ALT debido a la escasa y aparente relación entre su aumento y la administración de estatinas.

A modo de conclusión, ¿cuáles son sus recomendaciones para la práctica cotidiana?

Nuestras recomendaciones, en función de las observaciones realizadas y los resultados obtenidos son: determinar los valores iniciales de ALT y CK, para descartar enfermedades de base; realizar controles periódicos, principalmente de CK, ya que la práctica nos ha demostrado que existen pacientes con niveles de esta enzima mayores de 10 veces el valor normal, en forma asintomática, lo cual podría llevar a la rhabdomiólisis; advertir al paciente sobre el control del color de su orina, y suspender la medicación hasta consultar a su médico inmediatamente; advertir al paciente sobre una posible interacción con otras drogas, incluso aquellas de libre prescripción. Finalmente, recomendamos un uso adecuado en cuanto a la prescripción por parte del médico con respecto a la dosis, así como el estudio de la interacción con otros fármacos que el paciente debe ingerir.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015
www.siicalud.com

La autora no manifiesta conflictos de interés.

Información relevante

Incidencia de efectos adversos de las estatinas

Respecto a la autora

Mónica Paula Spalvieri. Bioquímica, especialista en Biología Molecular. Directora de PROABIC - Programa de Actualización en Bioquímica Clínica, Círculo Bioquímico Distrito III de FABA y Escuela de Graduados de FFyB UBA (2005 – actualidad).

Respecto al artículo

Los efectos adversos leves de las estatinas son relativamente comunes y corresponden a manifestaciones musculares que varían desde mialgias (dolor muscular sin elevación de los niveles de creatina quinasa), a miositis (dolor e inflamación muscular con aumento de los valores de esa enzima).

La autora pregunta

Las estatinas se utilizan con gran frecuencia para el enfoque de distintas afecciones vasculares.

¿Cuáles son los efectos adversos más frecuentes de las estatinas?

- A) Las alteraciones musculares.
- B) La psicosis secundaria.
- C) La hemólisis.
- D) La leucopenia.
- E) Ninguna es correcta.

Corrobore su respuesta: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/130812

Palabras clave

estatinas, miopatías, creatina quinasa, efectos adversos

Key words

statins, myopathy, creatine kinase, adverse effects

Lista de abreviaturas y siglas

CK, creatina quinasa; ALT, alanina aminotransferasa; CoQ10, coenzima Q10; FDA, *Food and Drug Administration*.

Cómo citar

Spalvieri MP. Incidencia de efectos adversos de las estatinas. *Salud i Ciencia* 21(7):747-50, Dic 2015.

How to cite

Spalvieri MP. Incidence of adverse effects of statins. Salud i Ciencia 21(7):747-50, Dic 2015.

Orientación

Clínica, Tratamiento

Conexiones temáticas

Atención Primaria, Epidemiología, Farmacología, Geriátrica, Medicina Familiar, Medicina Farmacéutica, Medicina Interna, Salud Pública