

NOTAS BREVES

BRIEF NOTES

Estatinas en el tratamiento de dislipemias

Statins in the treatment of dyslipemias

MARHUENDA E.

Departamento de Farmacología. Universidad de Sevilla
Academia Iberoamericana de Farmacia

Las estatinas se han convertido en la piedra angular del tratamiento de la hipercolesterolemia. Su descubrimiento, en los años ochenta dió origen a una serie de debates sobre la importancia que suponía reducir los niveles de colesterol y su relación con la evolución y prevención de las enfermedades cardiovasculares.

Son inhibidores selectivos y competitivos de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, enzima limitante de la velocidad de síntesis de colesterol, por ser responsable de la conversión de 3-hidroxi-3-metil-glutaril CoA a mevalonato, precursor del colesterol. La inhibición de la enzima, aumenta el número de receptores hepáticos para LDL, incrementándose la captación y catabolismo.

Actualmente existen seis inhibidores de la HMG-CoA reductasa: Lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y cerivastatina. Los tres primeros son de origen natural, producidos por el hongo *Aspergillus terreus* y los restantes sintéticos.

Como grupo son los agentes más efectivos descubiertos hasta la fecha para tratar pacientes con hiperlipidemia primaria asociada con la elevación de LDL.

Presentan reacciones adversas que en un 2% de los casos han obligado a suspender su administración. Así, en estudios clínicos controlados con placebo se ha observado un aumento de la incidencia frente al placebo en sinusitis (3,8%) cefaleas (2,2%), rinitis (1,8%), mayor frecuencia de tos (1,8%), insomnio (1,6%), síndrome gripal (1,4%), mialgias (1,2%), dolor abdominal (0,8%), dolor de espalda (0,5%).

Statins have become the corner stone in the treatment of hypercholesterolemia. Their discovery, during the 1980's gave rise to a series of debates on the importance of reducing cholesterol levels and its relationship with the evolution and prevention of cardiovascular disease.

Selective and competitive inhibitors are 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase, an enzyme limiting the rate of cholesterol synthesis as a consequence of being responsible for the conversion of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme CoA, a mevalonate precursor of cholesterol. The inhibition of the enzyme, increases the number of hepatic receptors for LDL, boosting reception and catabolism.

Currently, six HMG-CoA reductase inhibitors are known to exist: Lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin y cerivastatin. »The first three are of natural origin and are produced by the *Aspergillus terreus fungus* while the remainder are synthetically produced.

They are considered as the most effective agents discovered to date in the treatment of patients suffering from primary hyperlipidemia associated with an increase in LDL.

Concomitant adverse reactions, requiring the suspension of their use have been associated with 2% of cases. Similarly, controlled clinical studies with placebo have observed increases in their incidence in comparison with placebo in: sinusitis (3.8%) cephalalgias (2.2%) rhinitis (1.8%), increased coughing (1.8%), insomnia (1.6%) the flu syndrome (1.4%), myalgias (1.2%), abdominal pain (0.8%), back pain (0.5%).

Durante el tratamiento con estatinas se han descrito aumento de los enzimas hepáticos, la mayoría de las veces leves y asintomáticas, se recomienda por consiguiente realizar controles de la función hepática antes del inicio del tratamiento y de forma periódica, una vez instaurado el mismo.

Se han observado elevaciones esporádicas de la creatinfosfoquinasa (CPK), generalmente sin relevancia clínica. Se asocia raramente con miopatías asociadas a elevaciones marcadas de CPK y /o mialgias difusas con sensibilidad o debilidad muscular. Se deberá suspender la medicación, siempre que se observe una marcada elevación de los niveles de CPK o bien en caso de diagnóstico o sospecha de miopatía. Es sabido que el riesgo de aparición de miopatía puede incrementarse en aquellos pacientes tratados con inhibidores de la HMC-CoA reductasa y concomitantemente con ciclosporina, fibratos, eritromicina, itraconazol, ácido nicotínico, u otros fármacos con capacidad para inhibir la actividad de la isoenzima hepática CYP3A4. El riesgo de fallo renal secundario a rabdiomiolisis es mayor cuando el metabolismo de las estatinas es inhibido, aumentando así sus concentraciones plasmáticas y prolongando la exposición al fármaco.

Todas las estatinas son efectivas para reducir los niveles de LDL de manera dosis dependiente.

La cervastatina es la estatina más reciente, se introdujo en España en 1998 y ha demostrado mayor potencia en la reducción de los niveles de colesterol, una dosis de 0,4 mg proporciona una reducción media de colesterol LDL del 40%, muy superior a la observada en los estudios 4S o WOSCOPS, produce además un incremento medio de colesterol HDL y una reducción media del 26% en los niveles de triglicéridos.

Aunque la rabdiomiolisis es una reacción adversa asociada al uso de estatinas, la frecuencia de aparición para cervastatina es mayor al denunciado para las demás. Es una reacción dosis dependiente, por lo que cualquier circunstancia que aumente sus niveles plasmáticos, incrementa su riesgo de aparición.

El hecho de que las dosis activas de este fármaco oscilen entre 0,1 y 0,4 mg (frente a un mínimo de 10 mg en el resto de las estatinas) hace que sea más fácil sobrepasar el margen de seguridad y es precisamente en el incremento de la dosis es donde está la clave.

During statin treatment, increases in hepatic enzymes have been described. Although in most cases such increases are slight and asymptomatic, functional hepatic monitoring is recommended before the commencement of treatment as well as on a periodic basis during treatment. Sporadic elevations in creatinphosphokinase (CPK) that are generally of no clinical relevance have been observed. On rare occasions, they are associated with myopathic symptoms for high CPK increases and/or vague myalgias with muscular weakness or sensitivity. Medication should be terminated either when high increases of CPK levels have been observed or when myopathy is diagnosed or suspected. It is already well known that the risk of the appearance of myopathy may increase in those patients that have been treated with HMC-CoA reductase inhibitors together with cyclosporins, fibrates, erythromycin, itraconazole, nicotinic acid, or other medicines having an inhibitory capacity on the activity of the hepatic isoenzyme CYP3A4. The risk of renal failure as a side effect of rhabdomyolysis is higher when the metabolism of the statins is inhibited increasing its plasmatic concentrations and prolonging its exposure to the drug.

All statins are dose dependently effective in reducing LDL levels.

Cervastatin, one of the most recently used statins, was introduced in Spain in 1998 and has been found to possess the most powerful properties as a reducing agent of cholesterol levels. A dose of 0.4mg may produce an average LDL cholesterol reduction of 40%, representing a much higher reduction value than that observed in 4S or WOSCOPS studies. Additionally, it produces an increase in HDL cholesterol and an average triglyceride reduction of 26%.

Although rhabdomyolysis is an adverse reaction associated with the use of statins, its frequency associated with cervastatin is higher than that reported for other statins. It is a dose dependent reaction where any circumstance causing an increase in plasmatic levels will result in the risk of its appearance.

The fact that active doses of this drug oscillate between 0.1 and 0.4 mg (as opposed to a minimum of 10mg for the other statins), makes the possibility of exceeding safe limits more likely. Dose increases represent the key to the problems arising from the use of this drug.

El pasado mes de Junio, el sistema español de farmacovigilancia conoció 34 casos de rabdomiolisis relacionados con el uso de cerivastatina. En el 65% de los casos el paciente tenía un tratamiento concomitante con gemfibrocilo, asociación que ya estaba bajo sospecha. En USA el número de fallecimientos por cerivastatina es mayor porque allí está comercializada una cerivastatina de 0,8 mg, el doble de dosis que en Europa.

Las agencias del medicamento de todos los países de la UE acordaron retener (no retirar) las especialidades que contienen cerivastatina con el fin de modificar la ficha técnica y prospecto, incluyendo determinadas recomendaciones sobre posología, detección y advertencia a los pacientes sobre interacciones con gemfibrocilo y el riesgo de rabdomiolisis. Posteriormente el laboratorio fabricante decidió retirar del mercado este fármaco.

Last June, the Spanish pharmacovigilance service detected 34 rhabdomyolysis cases that were related to the use of cerivastatin. In 65% of such cases, the patient had undergone concomitant treatment with gemfibrozil, whose association with such a problem had already been under suspicion. In the USA the number of fatalities caused by cerivastatin can be explained by the fact that this drug is commercialised at doses of 0.8 mg, double that in Europe.

Medical agencies in countries throughout the E.U. agreed to retain (not withdraw) medicines containing cerivastatin in order to modify the medical specifications and patient information leaflet on the drug. Additionally, recommendations concerning dosage as well as warnings and detection of problems associated with gemfibrozil and the risk of rhabdomyolysis were to be included. However, the manufacturing laboratory has subsequently decided to withdraw this medicine from the market.