

FARMACOS HIPOLIPEMIANTES: Precauciones, contraindicaciones, insuficiencia renal, interacciones y reacciones adversas

PRECAUCIONES	CONTRAINDICACIONES	INSUFICIENCIA RENAL (IR) /INTERACCIONES	REACCIONES ADVERSAS
ESTATINAS			
<ul style="list-style-type: none"> - Antecedentes de hepatopatía o consumo elevado de alcohol - Hipotiroidismo - Pacientes con factores de riesgo para padecer miopatía o rabdomiolisis 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidad - Hepatopatía activa o elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas séricas. - Embarazo - Lactancia 	<p>INSUFICIENCIA RENAL</p> <p>En general, ninguna estatina requiere ajuste de dosis en IR leve-moderada</p> <p>En IR grave es razonable considerar cuidadosamente su dosificación y valorar el posible aumento de efectos adversos (rabdomiolisis)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atorvastatina: no requiere ajuste de dosis en ningún estadio de la IR. - Simvastatina, lovastatina y fluvastatina: si FG < 30 ml/min, considerar cuidadosamente la administración de dosis superiores a 10 mg/día, 20 mg/día y 40 mg/día respectivamente. - Pravastatina: en IR moderada-grave se recomiendan dosis iniciales de 10 mg/día. - Rosuvastatina: contraindicada en IR grave a cualquier dosis. En IR moderada (FG < 60 ml/min) se recomienda una dosis de inicio de 5 mg y está contraindicada la dosis de 40 mg. - Pitavastatina: utilizar con precaución ya que los datos disponibles en IR de cualquier grado son muy limitados. La dosis de 4 mg no está recomendada en los pacientes con IR grave. 	<p>Frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gastrointestinales: dolor abdominal, náuseas, diarrea, estreñimiento - Musculoesqueléticas: artralgia, mialgia - Neurológicas: cefalea - Respiratorias: infecciones tracto respiratorio superior <p>Graves:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Musculoesqueléticas: desordenes musculares, rabdomiolisis, ruptura de tendón - Hepáticas: incremento de enzimas hepáticas, fallo hepático - Dermatológicas: dermatomiositis
		<p>INTERACCIONES (Ver sección Interacciones estatinas)</p>	

PRECAUCIONES	CONTRAINDICACIONES	INSUFICIENCIA RENAL (IR) /INTERACCIONES	REACCIONES ADVERSAS
FIBRATOS			
<ul style="list-style-type: none"> - Antecedentes de hepatopatía o consumo elevado de alcohol 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidad - Insuficiencia hepática grave - Insuficiencia renal grave - Litiasis biliar - Reacciones conocidas de fotosensibilidad o fototoxicidad durante el tratamiento con fibrato - Embarazo y lactancia - Niños 	<p>INSUFICIENCIA RENAL</p> <ul style="list-style-type: none"> - En IR se recomiendan dosis de inicio bajas y valorar la función renal antes de aumentar la dosis - No deben utilizarse en IR grave <p>INTERACCIONES</p> <p>Estatinas (todas):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gemfibrozilo: evitar por alto riesgo de miopatía grave - Bezafibrato y fenofibrato: la administración con estatinas requiere monitorización por riesgo toxicidad muscular <p>Anticoagulantes orales (ACO): debe tenerse precaución ya que los fibratos pueden potenciar los efectos de los ACO</p> <p>Hipoglucemiantes orales e insulina: Gemfibrozilo y bezafibrato: se han comunicado reacciones de hipoglucemia con el uso concomitante de fármacos hipoglucemiantes orales e insulina. El uso de gemfibrozilo con repaglinida está contraindicado</p> <p>Antidepresivos IMAO: bezafibrato está contraindicado por riesgo aumento toxicidad hepática</p>	<p>Frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gastrointestinales: dispepsia, dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos, estreñimiento - Neurológicas: cefalea, fatiga, mareos, insomnio - Dermatológicas: erupción, prurito <p>Graves:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hepáticas: colelitiasis, colestasis, hepatitis, aumento transaminasas - Musculoesqueléticas: rabdomiolisis

Bibliografía:

1. Fichas técnicas de Medicamentos. CIMA: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
2. Micromedex ONLINE. Disponible en: <http://thomsonhc.com/home/dispatch> (Acceso a través de la Biblioteca Virtual de Osakidetza)
3. Anónimo. Dosificación de medicamentos en la enfermedad renal crónica. INFAC. 2014;VOL 21(1 y 2):1-11. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime_infac_2014/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_22_1_2_Enfermedad_renal_cronica2.pdf

INTERACCIONES ESTATINAS (adaptado de ref 1)

FARMACO	MECANISMO	ESTATINA AFECTADA	RECOMENDACIONES
Fibratos	Inhibición OATP1B1	Todas	Evitar gemfibrozilo
			Bezafibrato y fenofibrato: la administración conjunta de estatinas y fibratos requiere monitorización por riesgo toxicidad muscular
*Macrólidos, Antifúngicos Antivirales inhibidores de la proteasa del VIH Danazol	Inhibición potente CYP3A4	Simvastatina Lovastatina	Contraindicadas mientras dure el tratamiento con el fármaco inhibidor
		Atorvastatina	Evitar la administración conjunta. Si no es posible, considerar el uso de las dosis iniciales y D _{máx} más bajas
Amiodarona Antagonistas del calcio	Inhibición moderada CYP3A4	Simvastatina	Con amiodarona, amlodipino, verapamilo o diltiazem: simvastatina D _{máx} 20 mg
		Lovastatina	Con amiodarona, verapamilo o diltiazem: lovastatina D _{máx} 40 mg
		Atorvastatina	Precaución. Debe considerarse la D _{máx} de atorvastatina más baja.
Cilostazol	Inhibición CYP3A4	Simvastatina Lovastatina Atorvastatina	Precaución
Zumo de pomelo	Inhibición CYP3A4	Simvastatina Lovastatina Atorvastatina	Debe evitarse el consumo de zumo de pomelo durante el tratamiento con estas estatinas
Dronedarona	Inhibición OATP1B1 Inhibición CYP3A4	Todas	Precaución. Deben considerarse las dosis de inicio y de mantenimiento de estatinas más bajas
Ciclosporina	Inhibición OATP1B1 Inhibición CYP3A4	Todas	Simvastatina y atorvastatina: D _{máx} : 10mg Lovastatina: D _{máx} : 20mg Pravastatina y fluvastatina: precaución Rosuvastatina y pitavastatina: contraindicadas
Eritromicina	Desconocido	Pitavastatina	Suspender temporalmente el tratamiento con pitavastatina durante el tratamiento antibiótico
		Fluvastatina Pravastatina Rosuvastatina	Precaución
Fluconazol	Inhibición CYP2C9	Fluvastatina	Precaución
Colchicina		Todas	Precaución. El uso concomitante puede potenciar la aparición de miopatías (especial precaución en insuficiencia renal)
Rifampicina, carbamacepina, barbitúricos	Inducción CYP3A4	Simvastatina Lovastatina Atorvastatina	Podría ser necesario ajustar la dosis de estatina por posible reducción de su eficacia
ACO dicumarínicos		Todas	Se debe monitorizar el INR a los pacientes que reciben ACO cuando se inicia, modifican dosis o se interrumpe el tratamiento con una estatina
Resinas	Reducción absorción	Todas	Separar la administración de hipolipemiantes

***Macrólidos:** eritromicina, claritromicina, telitromicina; **Antifúngicos:** fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol; **Antivirales inhibidores de la proteasa del VIH:** atazanavir, boceprevir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir

En general la administración conjunta de estatinas con fármacos inhibidores de los transportadores de membrana OATP1B1 o de inhibidores de Citocromo P-450 (CYP3A4) conlleva a un aumento en el riesgo de efectos adversos (debilidad muscular, dolor, miopatía, miositis).

Citocromo P-450 (CYP3A4)

La actividad farmacológica de simvastatina y lovastatina se ve afectada por fármacos que inhiben o inducen su metabolismo a través del citocromo P-450, mayoritariamente el CYP3A4. Los niveles de atorvastatina también se ven afectados por estos fármacos aunque en menor medida que con simvastatina.

Pravastatina, rosuvastatina y pitavastatina parece que no se ven afectadas por fármacos inductores o inhibidores del citocromo P-450.

Transportador de membrana OATP1B1

La actividad farmacológica de todas las estatinas se ve afectada por fármacos inductores o inhibidores del transportador de membrana OATP1B1, que favorece la entrada de la estatina al hepatocito, en donde puede ser metabolizada por las enzimas hepáticas o ser transportada vía biliar para ser eliminada por el tracto gastrointestinal. La interferencia con la actividad del transportador OATP1B1 resulta en la acumulación plasmática de la estatina.

CYP2C9

Fluvastatina se ve afectada por fármacos que inhiben o inducen la actividad del CYP2C9.

Bibliografía:

1. Criterios de utilización de fármacos hipolipemiantes para el tratamiento y control de la dislipemia como factor de riesgo cardiovascular. Servicio Madrileño de Salud. Criterios Nº 5. Septiembre 2014.
2. Fichas técnicas de Medicamentos. CIMA:
<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
3. Horn JR, Hansten PD. Statins and OATP Interactions. RX Focus Drug Interactions. June 2014
4. Horn JR, Hansten PD. Statins and Macrolide Antibiotics: Defining the Risk. RX Focus Drug Interactions. August 2013.
5. Anónimo. Seguridad de medicamentos: señales y alertas generadas en 2011-2012. INFAC. 2013;VOL 21(1):1-9.

COSTES DE LAS ESTATINAS

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIFICACIÓN (MG)	COSTE 28 días (€)	ESTUDIOS
Atorvastatina*	10	4,61	ASCOT-LLA, CARDS, ALLIANCE, ASPEN
Atorvastatina*	20	9,21	4D
Atorvastatina	40	18,4	IDEAL
Atorvastatina	80	36,8	ALLIANCE, PROVE-IT, IDEAL
Fluvastatina	20	5	
Fluvastatina	40	9,99	ALERT
Fluvastatina	80	20	LIPS
Lovastatina	20	3,12	AFCAPS/TexCAPS, GISSI-P
Lovastatina	40	4,2	Post-CABG, AFCAPS/TexCAPS
Lovastatina	80		Post-CABG
Pitavastatina	1	20,8	
Pitavastatina	2	28,5	
Pitavastatina	4	42,8	
Pravastatina	10	4,09	MEGA
Pravastatina	20	8,15	MEGA
Pravastatina*	40	16,3	WOSCOPS, CARE, LIPID, PROSPER, ALLHAT-LLT, PROVE-IT
Rosuvastatina	5	18,9	
Rosuvastatina	10	26	GISSI-HF, AURORA
Rosuvastatina	20	38,9	JUPITER
Simvastatina	10	0,95	
Simvastatina	20	1,58	4S, IDEAL, SEARCH
Simvastatina*	40	2,17	4S, HPS, AtoZ, IDEAL
Simvastatina	80		AtoZ, SEARCH

* Se resaltan en negrita las estatinas seleccionadas por el equipo redactor de la guía.

Fuente:

- Precios: Ministerio de Sanidad Servicios sociales e igualdad. Año 2013.