

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

## REACCIONES ADVERSAS DE LAS DROGAS HIPOLIPEMIANTES

Fidel Manuel Cáceres Lóriga<sup>1</sup> y Horacio Pérez López<sup>2</sup>

### RESUMEN

En la actualidad son utilizados múltiples medicamentos para el tratamiento de las dislipidemias. Teniendo esto en cuenta, hicimos una revisión de la literatura, con el objetivo de recopilar las reacciones adversas de estos fármacos, donde encontramos que estos efectos son diversos y muy característicos. Los más frecuentemente observados son los trastornos gastrointestinales, mala absorción de vitaminas y algunos medicamentos de amplio uso; además, son capaces de producir miositis y alteraciones de la función hepática las cuales eran más severas cuando se asociaban los derivados del ácido fibríco con los inhibidores de la HMG - CoA. Otro efecto significativo encontrado fue la interacción con los anticoagulantes; también exponemos la existencia en nuestro país de un producto que disminuye el colesterol con efectos adversos leves y poco frecuentes.

*Descriptores DeCS:* AGENTES ANTILIPEMICOS/efectos adversos; AGENTES ANTICOLESTEREMICOS/efectos adversos.

La repercusión clínica que han tenido los estudios realizados y la aparición de fármacos reductores del colesterol más potentes, han hecho que el uso de éstos se haya extendido como una práctica habitual en los pacientes con trastornos del metabolismo de los lípidos.<sup>1-4</sup> Este empleo extensivo hace necesario revisar los efectos adversos de estas drogas, puesto que el beneficio que ellas causan puede acompañarse de un riesgo elevado que reduzca la relación riesgo/beneficio.<sup>5-7</sup>

El propósito de esta revisión es hacer un recuento de estos efectos adversos.

### EFFECTOS ADVERSOS DE LOS FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES

#### SECUESTRADORES DEL ÁCIDO BILIAR (COLESTIRAMINA Y COLESTIPOL)

Con estos productos los efectos adversos que han aparecido con mayor frecuencia son los trastornos gastrointestinales. Se han reportado casos de constipación, flatulencia, pirosis, vómitos y diarreas.

<sup>1</sup> Especialista de I Grado en Cardiología.

<sup>2</sup> Subdirector Docente. Cirujano Cardiovascular.

La colestiramina disminuye la absorción de las vitaminas liposolubles A, D y K, así como la del ácido fólico por lo que debe evitarse su uso en el tratamiento de las mujeres embarazadas. La mala absorción de grasa puede causar esteatorrea.<sup>8</sup>

#### INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS

Se ha reportado acidosis hiperclorémica en adultos tratados simultáneamente con espironolactona,<sup>9</sup> también puede reducir o retardar la absorción de algunos medicamentos como: digoxina, tiazidas, warfarina, aspirina, propranolol, pravastalina, fluvastatina y fenobarbital; por lo que éstos se deben tomar 1 hora antes o 4 después de la colestiramina.<sup>8,10</sup>

El colestipol retrasa o disminuye la absorción de digoxina, propranolol, tiazidas y gemfibrozilo.<sup>11</sup> No se ha observado ningún efecto sobre la absorción de la warfarina, pero se recomienda tener especial cuidado con el tiempo de protrombina durante el tratamiento simultáneo.<sup>12</sup>

#### DERIVADOS DEL ÁCIDO NICOTÍNICO (ÁCIDO NICOTÍNICO Y ACIPIMOX)

Es común que los pacientes presenten irritación gástrica y refieran pirosis, náuseas y diarreas durante el tratamiento con ácido nicotínico. La flush que produce, caracterizada principalmente por rubor, calor y prurito facial es muy molesto pero este puede atenuarse con el empleo de preparados de acción retardada o administrando previamente aspirina; también pueden provocar hiperglicemia y aumentar los requerimientos de insulina en los diabéticos. Se ha demostrado además que el ácido nicotínico causa hiperuricemia

y puede precipitar un ataque de gota. Se han notificado otras reacciones cutáneas como son: urticaria, sequedad de la piel, alopecia y pigmentación oscura de la piel.<sup>8,13</sup>

Se han observado casos de arritmias auriculares y crisis de angor.<sup>8</sup> Otro efecto de importancia encontrado es la elevación de las transaminasas incluyendo casos de hepatitis, lo que se ha visto más con preparados de liberación lenta.<sup>14</sup> En la sangre pueden producir leucopenia y disminución de las plaquetas.<sup>15</sup>

#### DERIVADOS DEL ÁCIDO FÍBRICO (CLOFIBRATO, GEMFIBROZIL, FENOFIBRATO, BEZAFIBRATO, ETOFIBRATO Y BINIFIBRATO)

El efecto adverso más común en este grupo de fármacos es el de trastornos gastrointestinales, aunque también son muy frecuentes la cefalea, fatiga, erupción cutánea, alopecia y aumento de peso.<sup>8,16</sup> Se ha visto que durante el tratamiento con derivados del ácido fíbrico se ha producido un aumento de colecistectomías por colelitiasis.<sup>17</sup> Puede ocurrir elevación de las enzimas hepáticas con la administración de gemfibrozilo y fenofibrato.<sup>18</sup> En un estudio realizado en pacientes con cardiopatía coronaria a los que se les administró clofibrato, se presentaron casos de arritmias ventriculares, angina de pecho, claudicación intermitente y embolismo pulmonar.<sup>19</sup> Todos los fibratos pueden producir miositis, pero el riesgo es mayor si se asocian con inhibidores de la HMG-CoA ya que incluso puede causar miopatía grave.<sup>18,20,21</sup> Se ha demostrado que el bezafibrato y el clofibrato aceleran el daño renal en pacientes que ya tienen insuficiencia renal.<sup>22</sup> A pesar que todos los fibratos pueden causar erupción cutánea, sólo el bezafibrato y el fenofibrato parecen provocar fotosensibilidad.<sup>23</sup>

También se ha presentado en pacientes tratados con gemfibrozilo; vasculitis, fenómeno de Raynaud y poliartritis.<sup>24</sup> y se ha reportado un caso de polineuropatía periférica provocada por bezafibrato.<sup>25</sup>

Otro efecto de importancia es que la terapéutica con los derivados del ácido fíbrico puede ocasionar disfunción sexual.<sup>8,19</sup>

Se debe tener especial cuidado con los pacientes bajo tratamiento con warfarina, ya que estos fármacos potencian su efecto y prolongan el tiempo de protrombina, lo que puede traer como consecuencia la aparición de sangramientos.<sup>8,12</sup>

#### **INHIBIDORES DE LA REDUCTASA DE LA 3-HIDROXI-3-METILGLUTRIL-COENZIMA A (HMF-COA) (PRAVASTINA, SIMVASTATINA, LOVASTATINA Y FLUVASTATINA)**

Los medicamentos de este grupo son mejor tolerados. Las alteraciones gastro-intestinales como dolor, estreñimiento, flatulencia y diarreas son los efectos adversos más notificados junto con erupción cutánea, mareos, prurito y cefalea.<sup>5,10</sup> Los efectos adversos más graves debidos a estos agentes son, lesiones hepáticas y musculares. Un gran estudio con lovastatina demostró que estos efectos dependían de la dosis. En otro importante estudio con simvastatina se observaron estas anomalías en el 2 % de los pacientes tratados.<sup>5,10</sup> Se han reportado casos de hepatitis colestática y de colestasis en pacientes a los que se les administraba lovastatina.<sup>26,27</sup> Las drogas de esta clase producen miositis.<sup>5,10</sup> El riesgo aumenta cuando se adiciona ácido nicotínico o gemfibrozilo.<sup>12,28</sup> Se ha notificado rabiomiolisis, seguida del síndrome de miopatía mitocondrial, encefalopatía,

acidosis láctica y episodios similares o accidentes cerebrovasculares, conocido como síndrome de MELAS, posterior al tratamiento con simvastatina.<sup>29</sup> También se han visto manifestaciones de neuropatía periférica en pacientes que tomaban el medicamento, la mayoría de ellos con resolución parcial o total de los síntomas al suspender el fármaco.<sup>30</sup>

#### **INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS**

La simvastatina y la lovastatina tienen acción recíproca con la warfarina, por lo que es muy importante la observación del tiempo de protrombina cuando se utilizan simultáneamente estos medicamentos.<sup>10,12</sup> Se debe tener en cuenta que la simvastatina ocasiona aumento de la concentración de digoxina, lo cual puede ocasionar intoxicación digitalica.<sup>10</sup>

Se ha demostrado acción teratogénica de la lovastatina y de la simvastatina ya que se han reportado casos de anomalías congénitas en hijos de mujeres que fueron tratadas durante el embarazo.<sup>8,31</sup>

#### **PROBUCOL**

Los trastornos gastrointestinales como la diarrea suelen ser pasajeros y no requieren la suspensión del tratamiento. También se han observado reacciones de hipersensibilidad que incluye: prurito, edema angioneurótico y erupciones cutáneas, además, puede causar prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con cardiopatía o que tengan el intervalo QTc prolongado previamente.<sup>8</sup>

#### **ACEITES DE PESCADO. (ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3)**

Con estos preparados son relativamente comunes las alteraciones del

sistema gastrointestinal y se ha reportado, además, interacción con los anti-coagulantes; se ha notificado mayor incidencia de epistaxis en un grupo de adolescentes tratados con aceites de pescado. Deben administrarse con precaución en pacientes con hiperlipidemia tipo II-a ya que suele aumentar el colesterol LDL en éstos y también en diabéticos en los que hay un empeoramiento del control de la glicemia.<sup>8,32</sup>

## POLICOSANOL (PPG)

Se plantea que este producto tiene una excelente seguridad y tolerabilidad, lo cual ha sido corroborado en un control piloto de vigilancia farmacológica en 27 879 pacientes, con una frecuencia total de efectos adversos reportados del 0,3 % y han sido los más comunes la pérdida de peso, poliuria, insomnio y la polifagia con una frecuencia de 0,1 % o menor, según los datos del laboratorio productor.

## SUMMARY

---

At present several drugs are used for the treatment of dyslipidemias. Taking this into consideration, a literature review was made aimed at collecting all the adverse reactions of these drugs. It was found that such effects are diverse and have very specific characteristics. Those most frequently observed are the gastrointestinal disorders and the malabsorption of vitamins. Some of these widely used drugs can produce myositis and alterations of the hepatic function, which are more severe when fibril acid derivatives are associated with inhibitors HMG-Coa. Another significant effect found was the interaction with anticoagulants. The existence in our country of a product that reduces cholesterol with mild and unfrequent adverse effects in also dealt with in this paper.

*Subject headings:* ANTILIPEMIC AGENTS/adverse effects; ANTICHOLES-TEREMIC AGENTS/adverse effects.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Duarte G. Algunas consideraciones sobre hiperlipidemias y cardiopatía isquémica. *Rev Lat Cardiol* 1995;16:85-6.
2. Huttunen JK, Manninen V, Mantari M. The Helsinki Heart Study: central findings and clinical implications. *Ann Med* 1991;23:155-9.
3. Brown B, Zhao XQ, Sacco DE. Lipids lowering and plague regression: new insights into prevention of plaque disruption an clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993;87:1781-91.
4. Furberg CD, Byingron RP, Crouse JR. Pravastatin, lipids, and major coronary events. *Am J Cardiol* 1993;72:1031-7.
5. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-89.
6. Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel II). *Circulation* 1994;89:1329-45.
7. Fiol M, Tomás Ll. Tratamiento farmacológico en la prevención secundaria post-infarto del miocardio (VI): agentes hipolipemiantes. *Rev Lat Cardiol* 1996;17:227-31.
8. Game F. Efectos adversos de los medicamentos empleados para tratar la hiperlipidemia. *Adverse Drug React Bull* 1996;176:8-44.
9. Scheel PJ, Whelton A, Rossiter K, Watson A. Cholestyramine—induced hypercloremic metabolic acidosis. *J Clin Pharmacol* 1992;32:536-8.

10. Blum CB. Comparison of properties of four inhibitors of 3—hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. *Am J Cardiol* 1994;73:3D-11D.
11. Glueck CJ. Colestipol and probucol: treatment of primary and familial hypercholesterolemia and amelioration of atherosclerosis. *Ann Med* 1982;96:475-82.
12. Farmer SA, Gotto AM. Antihyperlipidaemic Agents. *Drugs Safety* 1994;11:301-9.
13. Henkin Y, Oberman A, Hurst DC, Segrest JP. Niacin revisited: clinical observations on an important but underutilized drug. *Am J Med* 1991;91:239-46.
14. Rader JI, Calvert RJ, Hathcock JN. Hepatic toxicity on unmodified and time-release preparations of niacin. *Am J Med* 1992;92:77-81.
15. O'Brien T, Silverberg JD, Nguyen TT. Nicotinic acid-induced toxicity associated with cutopenia and decreased levels of thyroxine-binding globulin. *Mayo Clin Proc* 1992;67:465-8.
16. Álvarez-Savin J, Codina A, Rodríguez C, Laporte JR. Gemfibrozil-induced headache. *Lancet* 1988;2:379-85.
17. Huttunen JK, Heinonen OP, Mnninen V. The Helsinki Heart Study: an 8,5 years safety and mortality follow-up. *J Med Int* 1994;235:31—9.
18. Zimetbaum P, Frishman WH, Kahn S. Effects of gemfibrozil other fibric acid derivatives on blood lipids and lipoproteins. *J Clin Pharmacol* 1991;31:25-37.
19. The Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975;231:360-81.
20. Sauvaget F, Piette JC, Herson S, De Gennes C, Duyckaerts C, Godeau P. Fenofibrate induced polymyositis. *Rev Med Int* 1991;12:52-4.
21. Ferreira IJ. Control de la hiperlipidemia después del infarto. *Rev Lat Cardiol* 1997;18:13-7.
22. Lipkin GW, Tomson CR. Severe reversible renal failure with bezafibrate. *Lancet* 1993;341:71.
23. Serano G, Fortea JM, Latasa JM. Photosensitivity induced by fibric acid derivatives and its relation to photocontact dermatitis to ketoprofen. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:204-8.
24. Smith GW, Hurst NP. Vasculitis, Raynauds phenomenon and polyarthritis associated with gemfibrozil therapy. *Br J Rheumatol* 1993;32:84-5.
25. Ellis CJ, Wallis WE, Caruana M. Peripheral neuropathy with bezafibrate. *BMJ* 1994;309:929.
26. Jacotat B, Banga JD, Waite R, Peters TK. Long-term efficacy with fluvastatin as monotherapy and combined with cholestyramine (a 156-week multicentre study). *Am J Cardiol* 1995;76:41 A-46 A.
27. Yoshida EM, Levin A. Lovastatin and cholestasis. *Can Med Assoc J* 1993;148:374.
28. Pierce LR, Wysowski DK, Gross TP. Myositis and rhabdomyolysis associated with lovastatin-gemfibrozil combination therapy. *JAMA* 1990;264:71-5.
29. Chariot P, Abadía R, Agnus D, Danan C, Charpentier C, Gheradi RK. Simvastatin-induced rhabdomyolysis followed by a MELAS syndrome. *Am J Med* 1993;94:109-10.
30. Phan T, McLeon JG, Pollard JD, Peiris O, Rohan A, Halpern JP. Peripheral neuropathy associated with simvastatin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:625-8.
31. Ghidini A, Sicherer S, Willner J. Congenital abnormalities (VATER) in baby born to mother using lovastatin. *Lancet* 1992;339:1416-7.
32. Clarke JT, Cullen G, Regelink E, Chan L, Rose V. Increased incidence of epistaxis in adolescents with familial hypercholesterolemia treated with fish oil. *J Pediatr* 1990;116:139—41.

Recibido: 8 de enero de 1998. Aprobado: 6 de febrero de 1998.

Dr. *Fidel Manuel Cáceres Lóriga*. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Calle 17 No. 702 entre Paseo y A, municipio Plaza de la Revolución, Ciudad de La Habana, Cuba.