

Revisión

Interacciones entre los alimentos y las estatinas

S. de Andrés, A. Lucena y P. de Juana

Servicio de Farmacia. Hospital Severo Ochoa. Leganés.

Resumen

Cada vez es más conocida la existencia de interacciones de distintos fármacos entre sí y de éstos con la dieta. Las estatinas son medicamentos ampliamente utilizados en la actualidad para el tratamiento de las hiperlipemias. La dieta tiene gran influencia en la prevención y/o tratamiento de estas patologías ya que la estrategia terapéutica que se emplea consiste en una dieta adecuada, y si esto no da resultado se inicia la terapia farmacológica siempre en combinación con la dieta. Por este motivo es necesario el conocimiento de las posibles interacciones entre este tipo de fármacos y los alimentos con el fin de evitar alteraciones en los efectos terapéuticos e incluso la aparición de efectos adversos. Todas las estatinas se absorben por vía oral por lo que es muy importante la influencia de la ingesta a la hora de la administración para alcanzar un adecuado efecto terapéutico. Muchas de las interacciones de las estatinas residen en su metabolismo a través del citocromo P-450 (excepto pravastatina) lo que facilita su posible interacción con determinados alimentos o componentes de los mismos, como es el caso del zumo de pomelo.

En este trabajo se hace una revisión de las interacciones fármaco-nutriente con especial atención a las propias de las estatinas y se describe el mecanismo de dichas interacciones para así poder contribuir a evitarlas y mejorar de este modo el tratamiento en personas con hiperlipemias.

(*Nutr Hosp* 2004, 19:195-201)

Palabras clave: *Estatinas. Interacción alimento-medicamento.*

INTERACTIONS BETWEEN FOODSTUFFS AND STATINS

Abstract

The existence of interactions between different drugs or between drugs and the diet is becoming better and better known. Statins are medicines currently in widespread use for the treatment of hyperlipidaemias. Diet has a great influence on the prevention and/or treatment of these pathologies as the therapeutic strategy used comprises appropriate diet and, if this does not succeed, pharmacological therapy is begun in combination with dietary advice. For this reason it is necessary to be aware of the potential interactions between this kind of medication and foodstuffs in order to avoid alterations in the therapeutic benefits and even the onset of adverse side effects. All of the statins are absorbed orally, so the impact of food intake on administration is extremely important to achieve an appropriate therapeutic effect. Many of the interactions of statins lie in their metabolism through cytochrome P-450 (except for pravastatin), thus making them candidates for interaction with certain foodstuffs or compounds contained in them, such as in the case of grapefruit juice.

This paper reviews the drug-nutrient interactions with special attention to the interactions specific to statins and the mechanism of these interactions is described so as to contribute to their avoidance and thus improve this form of treatment in individuals with hyperlipidaemia.

(*Nutr Hosp* 2004, 19:195-201)

Keywords: *Statins. Food-drug interaction.*

Introducción

La administración de los medicamentos con alimentos es una práctica habitual que constituye un problema significativo en la práctica clínica por el potencial de interacciones posibles, que son una frecuente causa de alteraciones en la respuesta farmacológica y, a veces de efectos adversos, imprevisibles en muchos casos¹. Estas interacciones dependen de diferentes factores re-

Correspondencia: Servicio de Farmacia. Hospital Severo Ochoa. 28911 Leganés (Madrid).
e-mail: eduperedaca2@mi.madridtel.es

Recibido: 10-II-2004.

Aceptado: 15-IV-2004.

lacionados tanto con las características del medicamento (fármacos con estrecho margen terapéutico o que requieren una concentración plasmática sostenida son más susceptibles de interactuar) como del propio paciente (son más problemáticas en poblaciones especialmente sensibles, como los ancianos² o en situaciones de embarazo, lactancia o malnutrición).

La mayor parte de las interacciones alimento-medicamento (IAM) tienen lugar durante la absorción ya que comparten muchos procesos fisiológicos y coinciden físicamente en muchos órganos. No obstante, también en los procesos de metabolización y eliminación ocurre un alto número de IAM. Generalmente a la hora de la prescripción de un medicamento de uso oral muchas veces, no se tiene en cuenta la posible interacción que puede sufrir el fármaco con los diferentes componentes de la dieta. Así, el hierro no debe administrarse con leche por una formación de complejos con el calcio. Se debería indicar si el medicamento se puede tomar con o sin alimentos, leche, zumos o agua, aspecto que actualmente se viene incorporando cada vez con más frecuencia en la ficha técnica de algunos fármacos. Con esto se disminuiría la posibilidad de una absorción deficiente o tardía, una disminución o aumento de la respuesta terapéutica, una interferencia en el estado nutricional de la persona³. En esta revisión se va a realizar una visión global de las IAM, centrándonos en las posibles interacciones que pueden sufrir las estatinas.

Factores que influyen en las interacciones alimento-medicamento

Los factores que pueden influir en las interacciones entre fármacos y diferentes alimentos son múltiples y variados.

1. Dependientes del medicamento

- Características físico-químicas.
- Margen terapéutico: las interacciones con medicamento de estrecho margen terapéutico suelen tener mayor significación clínica.

2. Dependientes de la forma farmacéutica

- Las soluciones y suspensiones son menos susceptibles de interactuar con los alimentos debido a su naturaleza difusa y su mayor movilidad en el tracto gastrointestinal⁴.
- Los comprimidos de cubierta entérica y formas retard son los más susceptibles de interactuar debido a que permanezcan más tiempo en el organismo⁵.

3. Dependientes del alimento

La composición de la dieta (contenido en lípidos, carbohidratos y proteínas) y el contenido de fluido ingerido son factores muy influyentes en la interacción fármaco-nutriente. Una dieta rica en proteínas aumenta el conte-

nido en citocromo P-450 aumentando con ello el metabolismo oxidativo de los fármacos, por el contrario, una dieta rica en hidratos de carbono reduce el contenido del citocromo P-450, y en consecuencia, el metabolismo oxidativo de los fármacos. También influye mucho el vehículo utilizado para la administración de los medicamentos (zumos, leche...). Así el zumo de pomelo es un potente inhibidor del CYP3A4 a nivel intestinal, interactuando por este mecanismo con muchos fármacos⁶.

4. Dependientes del paciente

- Población anciana:
 - Consumen frecuentemente más de un fármaco al día.
 - Posible alteración de mecanismos de absorción.
 - Capacidad metabólica disminuida.
- Población infantil:
 - Menor desarrollo de los mecanismos de detoxificación.
- Población con cambios en hábitos alimentarios:
 - Dietas de adelgazamiento.
 - Dietas vegetarianas.
- Patologías:
 - Alteración de la función renal y hepática: pueden influir directamente en la variación sérica de proteínas, p. ej.: una hipoalbuminemia o en la biotransformación de los medicamentos.
 - Malnutrición proteico-calórica: tanto en niños como en adultos, puede alterar la oxidación, conjugación y unión a proteínas de los medicamentos. La tasa de oxidación de los fármacos parece alterarse más en la desnutrición severa que en la desnutrición media a moderada⁷.
 - Obesidad: el volumen de distribución de los fármacos es el parámetro que más se afecta al variar la proporción de los distintos compartimentos, masa magra y masa corporal⁸.
 - Automedicación.

Tipos de interacciones entre alimentos y medicamentos

Las IAM pueden producirse en dos sentidos diferentes:

1. Cuando el medicamento puede alterar el estado nutricional del paciente, se habla de una interacción medicamento-alimento (IMA).

2. Cuando el alimento es el responsable de la disminuida o aumentada biodisponibilidad de un fármaco se habla de interacción alimento-medicamento (IAM).

Cuando hablamos de los efectos de los alimentos sobre los fármacos (IAM), estas interacciones a su vez pueden clasificarse en:

- 1.** Físico-Químicas.
- 2.** Farmacocinéticas.
- 3.** Farmacodinámicas.

Las IAM de tipo farmacocinético son las más frecuentes y pueden afectar a las diferentes fases del proceso LADME de los medicamentos (absorción, distribución, metabolismo y excreción).

Absorción

La vía oral es la vía de administración preferible por su comodidad.

En la absorción de un medicamento influyen:

- Factores físico-químicos del medicamento

En este tipo de interacciones pueden desempeñar un papel determinante las características intrínsecas de la propia molécula de fármaco:

- a) Tamaño de partícula (a menor tamaño, mejor absorción).
- b) Solubilidad: sólo se absorbe la fracción disuelta.
- c) Grado de ionización (pH, pKa): sólo se absorbe la porción liposoluble.

De la misma manera participan en este tipo de interacciones las propias características del alimento como ocurre en el caso de la administración de tetraciclinas⁹ y ciprofloxacino¹⁰ junto con alimentos ricos en calcio, como leche, quesos, helados o yogures. En este caso, no es imprescindible evitar el consumo de estos alimentos, pero sí que es recomendable tomar el medicamento lo más separadamente posible de las comidas, debido a la formación de complejos.

- Factores fisiológicos

- a) Descenso del vaciado gástrico.

La ingesta de alimentos produce un retraso en el vaciado gástrico. Como resultado de ello, la absorción de fármacos a nivel intestinal también se retrasa. Esto supone que el fármaco estará más tiempo en contacto con el estómago por lo tanto habrá más fracción de medicamento disuelto incrementándose la absorción en el caso de moléculas básicas como itraconazol¹¹. En el caso de moléculas que se absorban por transporte activo, el retraso del vaciado gástrico facilita que la molécula llegue poco a poco al transportador y éste no se sature. Es lo que ocurre precisamente con la riboflavina¹². Sin embargo, en el caso de la Levodopa se genera una competición por el transportador, por lo que se recomienda no administrarla con alimentos¹³.

- b) Incremento de la motilidad gastrointestinal

El aumento del peristaltismo puede afectar a la cantidad de fármaco que se absorbe y da lugar a una absorción incompleta de fármacos que se absorben en el intestino, debido a un tránsito demasiado rápido, lo cual provoca que permanezca muy poco tiempo en contacto con la membrana de absorción.

- c) Acción sobre las secreciones gastrointestinales

Las enzimas proteolíticas degradan moléculas peptídicas, y las esterasas en el lumen intestinal y en el revestimiento epitelial hidrolizan los fármacos esterificados, mecanismo propuesto para aumentar la absorción de cefuroxima-axetilo¹⁴.

El estímulo de la secreción biliar producido por alimentos grasos, incrementa la absorción de medicamentos liposolubles ya que al favorecer su mezcla con las secreciones digestivas se favorece en definitiva su disolución. Es el caso de espironolactona¹⁵ e itraconazol¹⁶.

Distribución

Una vez absorbido, el medicamento es transportado por la sangre hasta los tejidos y allí hasta los lugares de acción. El fármaco puede unirse a proteínas plasmáticas fundamentalmente la albúmina. Al igual que un medicamento puede ser desplazado de esta unión por otro medicamento, un alimento puede, por sí mismo, desplazar al fármaco. La ingesta rica en grasas puede provocar un desplazamiento de fármacos unidos a proteínas plasmáticas, debido a un mecanismo competitivo por parte de los ácidos grasos. Una alimentación pobre en proteínas puede alterar la unión fármaco-proteína, ya que se reduce la síntesis de albúmina por el hígado. La hipoalbuminemia puede afectar a fármacos que, como fenitoína, fenobarbital, warfarina y rifampicina, se unen en un alto porcentaje a las proteínas. La alteración de esta unión puede entonces afectar a los otros parámetros farmacocinéticos, incluyendo volumen de distribución, semivida biológica y aclaramiento del fármaco¹⁷.

Metabolismo

Las IAM que se producen a nivel del metabolismo de los fármacos pueden explicarse en base a que:

- Los alimentos aportan sustratos necesarios para las reacciones de conjugación.

- Los alimentos pueden provocar inducción o inhibición de los sistemas enzimáticos: La cantidad de proteínas que se ingiere es uno de los factores que tiene mayor impacto en cuanto a la metabolización de fármacos. Las proteínas y los hidratos de carbono pueden tener influencias opuestas en la oxidación de los medicamentos; dietas ricas en proteínas y bajas en hidratos de carbono pueden acelerar el metabolismo de los medicamentos, tanto oxidativo como la glucuronidación¹⁸. No sólo la disminución en la ingesta de proteínas provoca una disminución de la actividad del sistema enzimático microsomal hepático, sino que también lo hacen las dietas hipolipídicas, tal como se ha demostrado con la teofilina¹⁹.

Excreción

La mayoría de los fármacos son ácidos y bases débiles y de ahí que los cambios en el pH del medio tengan una incidencia notable en la proporción de fármaco ionizado y no ionizado.

Muchos alimentos son capaces de interactuar con la eliminación renal de los medicamentos, que es, de hecho, la vía más utilizada por la gran mayoría de los fármacos y/o de sus metabolitos. En cualquier caso, el principal factor que pueda modificar la eliminación es el pH de la orina. Existen algunos alimentos, como la carne, los quesos o los pasteles, que son capaces de acidificar la orina; por el contrario la leche, las verduras y las legumbres (excepto las lentejas) son alcalinizantes a este nivel.

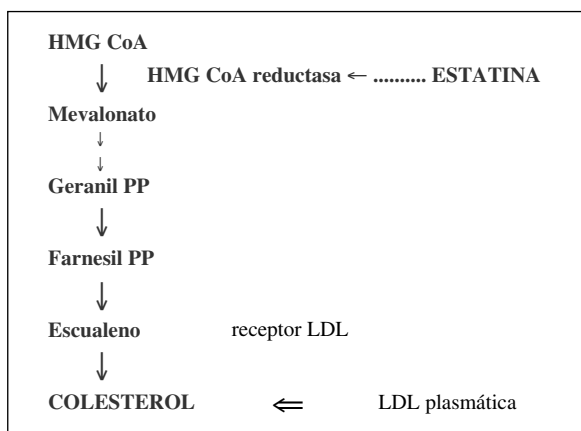


Fig. 1.—Vía metabólica del mevalonato en las células animales. A partir de este compuesto y por acción de 3-hidroxi-3-metilglutaril Coenzima A (HMG CoA) reductasa, se sintetiza de manera endógena colesterol. A su vez, el colesterol también puede provenir del ingerido en la dieta, que es transportado por las LDL e incorporado a la célula a través del receptor de LDL.

Interacciones de las estatinas con los alimentos

Las estatinas son los fármacos más habitualmente prescritos para las hiperlipemias primarias, a pesar de ser los más modernos. Las estatinas son inhibidores competitivos específicos del enzima 3-metil-3-hidroxi-metil-glutaril coenzima A reductasa (HMG CoA reductasa), un enzima clave en la síntesis hepática de colesterol (fig. 1)²⁰.

Las estatinas reducen significativamente las LDL colesterol (pravastatina un 21%, simvastatina un 29% y atorvastatina un 32%). Sin embargo la atorvastatina es la única que reduce significativamente las LDL colesterol remanentes (25,9%). Ninguna tiene un efecto significativo sobre las lipoproteínas de alta densidad y la simvastatina y atorvastatina reducen significativamente los triglicéridos (26% vs 24%) respectivamente²¹.

Además de su acción sobre los lípidos, las estatinas consiguen otros beneficios para el paciente con arterioesclerosis y se ha demostrado que mejoran la función endotelial, frenan la progresión e inician la regresión de la placa de ateroma, estabilizando las lesiones ateromatosas²².

Las estatinas presentan como efectos secundarios más frecuentes la elevación transitoria de transaminasas (contraindicadas de forma absoluta en pacientes con hepatopatía aguda o crónica), cefaleas, artralgias, problemas alérgicos, miopatía y rabdomiolisis. Aunque la rabdomiolisis es una reacción adversa bien conocida asociada al uso de estatinas, el número de casos de rabdomiolisis recogidos en España a través de la notificación espontánea para cerivastatina es superior al recogido para otras estatinas. En el año 2001 se notificaron 34 casos de rabdomiolisis asociados a cerivastatina; en el 65% de los casos, el paciente estaba en tratamiento concomitante con gemfibrozilo. Este hecho motivó una alerta de la Agencia Española del Medicamento²³ y posterior retirada por parte del laboratorio fabricante.

Todas las IAM tienen una base farmacocinética o farmacodinámica que podría hacerlas predecibles, sin embargo es difícil extrapolar resultados a diferentes compuestos de un mismo grupo terapéutico. En el caso de las estatinas, la clave de las IAM conocidas, y probablemente de otras que se estudien en el futuro, reside en su metabolismo a través del sistema enzimático del citocromo P-450 (CYP-450)⁸. Sin embargo hay diferencias entre ellas, que van a condicionar distintos comportamientos. Así la subfamilia CYP3A4 es responsable del metabolismo de lovastatina, simvastatina y atorvastatina; mientras que la CYP2C9 metaboliza a fluvastatina²⁴. A diferencia de las otras estatinas la pravastatina no es metabolizada por el sistema P-450 y se elimina prácticamente sin modificaciones mediante reacciones de fase II²⁵.

Todas las estatinas se absorben por vía oral, aunque la biodisponibilidad de lovastatina y simvastatina es mucho más baja. Todas son liposolubles pero la pravastatina en mucho menor grado²⁶.

También existen diferencias en el grado de unión a proteínas plasmáticas, siendo la más baja la de pravastatina (55% frente 95% de las demás), y en la vida media.

Estatinas-alimento

La administración de lovastatina después de una comida aumenta su concentración plasmática en un 50% en comparación con el estado de ayunas²⁷. Por lo tanto se recomienda que la lovastatina se tome con los alimentos. No obstante hay que tener en cuenta el contenido de fibra de la dieta. Aunque es conocido su efecto beneficioso sobre los niveles de colesterol^{28,29} Richter y cols., han comunicado falta de efectividad de lovastatina en varios pacientes que tomaban pectina o salvado de avena concomitantemente con ella. Estos autores trataban de ver el efecto de adicionar 15 g/d de pectina al tratamiento con una dieta baja en lípidos y 80 mg/día de lovastatina, así como de 50-100 g/d de salvado de avena

Tabla I

Niveles de LDL-c (mmol/l), en pacientes que toman lovastatina sola y en pacientes que además toman fibra. De Richter WO, Jacob, BG y cols. *The Lancet* 1991; 338 Sep 14:706

Paciente	LDL-c mMol/l		
	L	L + P (+ 4 sem)	L + (8 sem)
A (F, 49)	4,27	4,79	4,14
B (F, 61)	3,81	5,80	4,14
C (F, 49)	5,36	8,50	4,82
Paciente	L	L + O (+ 4 sem)	L + (8 sem)
A	4,30	4,95	4,14
D (M, 55)	5,75	8,13	5,98

L = Lovastatina, P = Pectina, O = Salvado de avena.

junto al tratamiento. Una vez que el tercer paciente había terminado el protocolo, el estudio se interrumpió debido a que el c-LDL había subido de modo importante. Cuando se suprimió la ingesta de pectina, los niveles de c-LDL retornaron a los valores anteriores. El mismo resultado se obtuvo con el salvado. Este hallazgo sugiere una reducción de la absorción de lovastatina debido a su interacción con la fibra de la dieta³⁰.

Las comidas bajas en grasa no tienen influencia en la farmacocinética de la simvastatina. Sin embargo, cuando pravastatina se administra con los alimentos se reduce su biodisponibilidad aproximadamente un 35%, comparada con la obtenida en su administración antes de las comidas. Esta reducción de biodisponibilidad se observa también para fluvastatina, por eso se recomienda espaciar su administración respecto a las comidas al menos 4 horas.

Una comida con un contenido medio en grasa parece reducir la absorción de atorvastatina. Así el estudio de Radulovic y cols., realizado en voluntarios sanos, trató de comparar el grado de absorción de atorvastatina con o sin alimentos. Los participantes del estudio recibían una sola dosis de 80 mg de atorvastatina en dos ocasiones separadas entre sí una semana. La primera dosis se administraba después de un ayuno nocturno de 8 h, y la segunda con un desayuno medianamente graso. La concentración máxima (C_{máx}) de atorvastatina y el área bajo la curva (AUC) bajaban un 47,9% y un 12,7% respectivamente. El tiempo para obtener la C_{máx} (T_{max}) y las vidas medias de eliminación fueron de 5,9 y 32 horas cuando se tomó simultáneamente con alimentos, y de 2,6 y 35,7 horas, tomada sin alimento. No obstante, estas alteraciones farmacocinéticas parecen no afectar a la efectividad hipolipemiente de atorvastatina³¹.

Estatinas-zumo de pomelo

El sistema enzimático CYP-450 está localizado mayoritariamente en el hígado y en la pared intestinal. La subfamilia del CYP3A4 representa el subgrupo más abundante, hallándose un 30% a nivel hepático y un 70% a nivel de las células epiteliales del intestino delgado, siendo responsable respectivamente del metabolismo sistémico y presistémico del 50% de los fármacos utilizados en el hombre.

Diferentes aspectos indican que el zumo de pomelo actúa sobre el sistema CYP a nivel intestinal y no a nivel hepático. En primer lugar, los medicamentos que interactúan con el zumo de pomelo, son metabolizados por el sistema CYP3A4 en el intestino delgado. En segundo lugar, el zumo de pomelo incrementa el AUC de niveles plasmáticos de los medicamentos con los que interactúa, con mínimo cambio en el aclaramiento o vida media. Por último, el zumo de pomelo no tiene efecto sobre la farmacocinética de los medicamentos que se administran por vía intravenosa.

Se ha propuesto la existencia de muchos compuestos activos en el zumo de pomelo. Éstos incluyen compuestos flavonoides (p. ej.: Naringenina, naringi-

na, quercetina) y no flavonoides (6',7'-dihydroxibergamotina). A estos componentes se les atribuye la acción inhibitoria específica del jugo de pomelo³².

En un estudio abierto, aleatorio, cruzado, diez voluntarios sanos, tomaron en una fase 200 mg de zumo de pomelo concentrado, tres veces al día, durante dos días; el tercer día se les administraba 60 mg de simvastatina junto con 200 ml de zumo de pomelo y adicionalmente 200 ml más de zumo media hora y una hora después de la administración del fármaco. En la siguiente fase se sustituyó el zumo de pomelo por agua. Las concentraciones séricas de simvastatina y simvastatina ácida se midieron por cromatografía y los de los inhibidores activos y totales de la HMG-reductasa por un análisis de la inhibición del radioenzima. La administración con jugo de pomelo produjo una C_{max} 9 veces más alta (rango, 5,1-31,4 veces; p < 0,01) y una AUC 16 veces más alta (rango, 9,0-37,7; p < 0,05) para simvastatina que en ausencia del mismo. También simvastatina ácida varió sus parámetros farmacocinéticos, con elevación de la C_{max} y AUC 7 veces (p < 0,01) respecto a la administración con agua. El mecanismo probable de esta interacción parece ser la inhibición del metabolismo de "primer paso" mediado por la isoenzima CYP3A4, en el intestino delgado. Así pues, debe recomendarse evitar coincidir la ingesta del zumo de pomelo concomitantemente con la toma de simvastatina, por lo menos en grandes cantidades o bien reducir la dosis de simvastatina³³.

En otro estudio abierto, aleatorio, cruzado, se obtuvieron idénticos resultados para lovastatina. En una primera fase diez voluntarios sanos tomaron 200 ml de zumo de pomelo concentrado, tres veces al día, durante dos días. Al tercer día se les administró a cada uno 80 mg de lovastatina con 200 ml de zumo de pomelo y una dosis adicional de zumo a la media hora y a la hora y media de la toma de lovastatina. En la segunda fase se sustituye el zumo de pomelo por agua. Las concentraciones de lovastatina y "lovastatina ácida" se midieron a las 12 horas. Los resultados pusieron de manifiesto que la concentración máxima (C_{max}) de lovastatina aumentaba 12 veces (rango, 5,2-19,7 veces; p < 0,001) y el AUC de lovastatina aumentaba 15 veces (rango, 5-26,3 veces; p < 0,001). La C_{max} y el AUC del metabolito activo se incrementaron 4 veces (rango, 1,8-11,5 veces; p < 0,001) y 5 veces (rango, 2,4-23,3 veces; p < 0,001) respectivamente por el zumo de pomelo. Los autores concluyeron que el zumo de pomelo aumentaba las concentraciones séricas de lovastatina y de su metabolito activo, probablemente inhibiendo el metabolismo de primer paso mediado por CYP3A4, en el intestino delgado, debiendo evitarse su asociación³⁴.

Estatinas-ácidos grasos ω_3

Parece que los ácidos grasos ω_3 contenidos en la dieta pueden tener un efecto potenciador de la acción farmacológica de las estatinas. En un estudio aleatorizado,

prospectivo, doble ciego y cruzado, en un grupo de 120 hombres entre 35 y 64 años, no tratados previamente, se evaluaron los efectos separados y combinados de la dieta y de simvastatina sobre los niveles séricos de lípidos y lipoproteínas. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir una dieta habitual (n = 60) o una dieta especial (n = 60) y cada uno de estos grupos fue a su vez aleatorizado para recibir 20 mg/d de simvastatina o placebo, cada uno durante 12 semanas (n = 30 en cada grupo). La dieta especial seguía el patrón de la dieta mediterránea, basada fundamentalmente en ácidos grasos ω_3 , cereales, frutas, verduras y baja en ácidos grasos saturados. El tratamiento dietético solo disminuyó los niveles de LDL-colesterol un 11%, simvastatina sola un 30% y la combinación de ambos un 41%.

Se llegó a la conclusión de que una dieta rica en ácidos grasos ω_3 potenciaba los efectos de la simvastatina. En este caso la interacción es de tipo aditivo ya que se basa fundamentalmente en el incremento de un efecto que por sí sola y sin administrar un fármaco tiene una dieta baja en ácidos grasos saturados y rica en poliinsaturados y monoinsaturados sobre los niveles de colesterol. Resultan interesantes otros hallazgos de este mismo estudio que mostraban un descenso en las concentraciones séricas de algunas vitaminas y provitaminas antioxidantes; así las concentraciones de α -tocoferol, β -caroteno y CoQ_{10} disminuyeron entre un 16 y 22% durante el tratamiento con simvastatina³⁵.

Estatinas-alcohol

Pocos datos hay al respecto de las posibles interacciones de las estatinas con el alcohol. En un estudio prospectivo, doble ciego, cruzado, con grupo control, participaron 26 pacientes con hipercolesterolemia primaria. El objetivo era analizar el efecto de un consumo moderado de alcohol sobre la farmacocinética, eficacia y seguridad de fluvastatina. Los pacientes fueron aleatorizados y durante un período de 6 semanas fueron tratados con 40 mg/día de fluvastatina combinado con 20 g de alcohol diluidos al 20% con limonada, o con limonada sola (grupo control). Tras un período de lavado de 6 semanas, los dos grupos fueron cruzados durante un segundo período de seis semanas de tratamiento.

El alcohol modificaba algunos parámetros farmacocinéticos de la fluvastatina; el t_{max} fue mayor en el grupo que tomaba alcohol que en el grupo control ($187,5 \pm 16,6$ vs $130,9 \pm 7,0$ min) y así mismo el AUC presentó valores más elevados en el grupo que combinaba fluvastatina con alcohol que en el grupo que recibía solo el fármaco ($23,4 \pm 4,7$ vs $18,2 \pm 3,2 \times 10^3$ ng·min/mlmin.). La C_{max} no se modificó por efecto del alcohol. En cuanto al nivel de colesterol total, no se encontraron diferencias significativas en el descenso obtenido en ambos grupos. Lo mismo ocurría con los niveles de LDL-c. Tampoco se encontraron diferencias entre los niveles de HDL-c y de triglicéridos, al comparar ambos grupos. Se observó una pequeña pero significativa disminución en apo B en los dos grupos.

Estos resultados manifiestan que aunque haya alteración en la farmacocinética de fluvastatina por efecto del consumo moderado de alcohol, esto no se refleja en su efecto farmacológico. No obstante, estos resultados no pueden ser extrapolados a un consumo prolongado de altas dosis de alcohol, ya que el estudio se basa en un consumo agudo y moderado del mismo³⁶.

Referencias

1. Yamreudeewong W, Henann NE, Fazio A: Drug-food interactions in clinical practice. *J Family Pract* 1995, 40:376-84.
2. Chen LH, Liu S, Cook N y cols.: Survey of drug use by the elderly and possible impact of drugs in nutritional status. *Drug-Nutr Interact* 1985, 3:73-86.
3. Medina V: Recomendaciones Farmacéuticas sobre el uso de medicamentos de administración oral. *Rev OFIL* 1994, 4:289-99.
4. Winstanley PA, Orne MLE: The effects of food on drug bioavailability. *Br J Clin Pharmacol* 1989, 28:621-8.
5. Mariné A, Vidal MC, Codony R: Interacciones entre fármacos y alimentos. En: Nutrición y Dietética. Aspectos sanitarios. Edita: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Gráficas Gispert. La Bisbal (Gerona). 1991, 903-957.
6. Lohezic-Le Devehat F, Marigny K, Doucet M, Javaudin L: Grapefruit juice and drugs: a hazardous combination? *Therapie* 2002, 57:432-45.
7. Krishnaswamy K: Effects of malnutrition on drug metabolism and Toxicity in humans. En: Hatchcock JN, (Ed.) Nutritional Toxicology. Nueva York. Academic Press. Inc 1987, 105-28.
8. Abernethy DR, Greeblatt DJ: Drug disposition in obese humans: an update. *Clin Pharmacokinet* 1986, 11:199-213.
9. Welling PG, Koch PA, Lau CC y cols.: Bioavailability of tetracycline and doxycycline in fasted and nonfasted subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1977, 11:462-69.
10. Neuvonen PJ, MD, Kivistö KT, Lehto P: Interference of dairy products with the absorption of ciprofloxacin. *Clin Pharmacol Ther* 1991, 50:498-502.
11. Zimmermann T, Yeates RA, Laufen H y cols.: Influence of concomitant food intake on the oral absorption of two triazole antifungal agents, itraconazole and fluconazole. *Eur J Clin Pharmacol* 1994, 46:147-50.
12. Gilman AG, Rall TW, Nies AS y cols. (eds.): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (8 ed.). Nueva York. Pergamon Press, 1990.
13. Eriksson T, Granerus AK, Linde A y cols.: On-Off phenomenon in Parkinson disease: relationship between dopa and other large neutral acids in plasma. *Neurology* 1988, 38:1245-48.
14. Finn A, Straug A, Meyer M, Chubb J: Effect of dose and food on the bioavailability of cefuroxime axetil. *Biopharm Drug Dispos* 1987, 8:519-26.
15. Overdiek HW, Merkus FW: Influence of food on the bioavailability of spironolactone. *Clin Pharmacol Ther* 1986, 40:531-6.
16. Van Peer A, Woestrenborghs R, Heykants J y cols.: The effects of food and dose on the oral systemic availability of itraconazole in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1989, 36:423-26.
17. Krishnaswamy K: Drug metabolism and pharmacokinetics in malnourished children. *Clin Pharmacokinet* 1989, 17(Suppl. 1):68-88.
18. Abernethy DR, Greeblatt DJ: Drug disposition in obese humans: an update. *Clin Pharmacokinet* 1986, 11:199-213.
19. Fagan TC, Walle T, Oexmann MJ y cols.: Increased clearance of propranolol and theophylline by high-protein compared with high-carbohydrate diet. *Clin Pharmacol Ther* 1987, 41:402-406.
20. Álvarez de Sotomayor M, Herrera MD, Pérez-Guerrero C, Marhuenda E: Interés terapéutico de las estatinas en el tratamiento de la arterioesclerosis. *Ars Pharmaceutica*, 1999, 40:4,217-31.
21. Stein DT, Devaraj S, Balis D y cols.: Effect of statin therapy on remnant lipoprotein cholesterol levels in patient with combined

- hyperlipidemia. *Arteriosclerosis, thrombosis and vascular Biology* 2001, 21:2026-2031.
22. Alberts AW: HMG-Co A reductase inhibitors-the development. *Atherosclerosis Rev* 1998, 18:123-131.
 23. Nota informativa de la Agencia Española del Medicamento sobre Cerivastatina y casos de rabdomiolisis. Mayo 2001.
 24. Herman RJ: Drug interaction the statins. *CMAJ* 1999, 161:1281-6.
 25. Maron DJ, Fazio S, Linton MF: Current perspectives on statins. *Circulation* 2000, 101:207-13.
 26. Horsmans Y: Metabolismo diferencial de las estatinas. *European Heart Journal Supplements* 1999, 1:T7-T12.
 27. Moghadasian MH: Clinical pharmacology of 3-hidroxy 3-methylglutaryl coenzyme A reductase. *Life Sci* 1999, 65:1329-37.
 28. Bell LP, Hectorn KJ, Reynolds H, Hunninghake DB: Cholesterol-lowering effects of soluble fiber cereals as part of a prudent diet for patients with mild to moderate hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 1990, 52:1020-26.
 29. Davidson MH, Dugan LD, Burns JH y cols.: The hypocholesterolemic effects of B-glucan in oatmeal and oat bran. *JAMA* 1991, 265:1833-39.
 30. Richter WO, Jacobs BG, Schwandt P: Interaction between fibre and lovastatin. *The Lancet* 1991, 338:706.
 31. Radulovic LL, Cilla DD, Posvar EL y cols.: Effect of food on the bioavailability of atorvastatin, and HMG CoA reductase inhibitor. *J Clin Pharmacol* 1995, 35(10):990-4.
 32. Kane GC, Lipsky JJ: Drug-grapefruit juice interactions. *Mayo Clin Proc* 2000, 75:933-42.
 33. Lilja JJ, Kivisto KT, Neuvonen PJ: Grapefruit juice-simvastatin interaction: effect on serum concentrations of simvastatin, simvastatin acid, and HMG CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacol Ther* 1998, 64(5):477-83.
 34. Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ: Grapefruit juice greatly increases serum concentrations of lovastatin and lovastatin acid. *Clin Pharmacol Ther* 1998, 63(4):397-402.
 35. Antti Jula, Jukka Marniemi, Risto Huupponen y cols.: Effects of diet and Simvastatin on Serum lipids, Insulin, and Antioxidants in Hypercholesterolemic Men. *JAMA* 2002, 287:598-605.
 36. Smit JW, Wijnne HJ, Schobben F y cols.: Effects of alcohol and fluvastatin on lipid metabolism and hepatic function. *Ann Intern Med* 1995, 122(9):678-80.