

Visite el web de la *Fundació Institut Català de Farmacologia*



Donde puede obtener números anteriores del **Butlletí Groc** y notificar reacciones adversas

También en este número:

Interacción entre miconazol tópico y anticoagulantes orales

pág. 20

Dislipemias por fármacos

Además de los hipolipemiantes, diversos fármacos pueden afectar el perfil lipídico, en un sentido beneficioso o bien perjudicial, y, en consecuencia, pueden disminuir o incrementar el riesgo cardiovascular. En este artículo se revisan los efectos de algunos fármacos sobre las concentraciones de lípidos en sangre y las implicaciones clínicas que de ellos se pueden derivar.

Los diuréticos, bloqueadores β -adrenérgicos, progestágenos, contraceptivos orales con progestágenos de segunda generación, danazol, inmunosupresores, inhibidores de la proteasa y antiepilépticos inductores enzimáticos afectan de manera adversa el perfil lipídico (véase la tabla 1). En cambio, los bloqueadores α -adrenérgicos, los estrógenos, los contraceptivos orales con progestágenos de tercera generación, los moduladores de los receptores estrogénicos (tamoxifeno, raloxifeno) y el ácido valproico lo modifican de manera favorable. Algunos fármacos, como la isotretinoína, la acitretina y los antipsicóticos, incrementan los niveles de triglicéridos.¹

La hiperlipidemia es uno de los efectos adversos descritos de los **diuréticos tiacídicos**; aumentan el colesterol total, las LDL y los triglicéridos.² No

obstante, estos efectos se observaron en estudios a corto plazo y con dosis mucho más altas que las utilizadas actualmente. Posteriormente se ha visto que estos incrementos son transitorios, y que con las dosis bajas actualmente recomendadas (por ej., con el equivalente de 12,5 a 25 mg al día de hidroclorotiacida), su incidencia es menor.³⁻⁴ Además, a pesar de estos efectos sobre el perfil lipídico, los diuréticos tiacídicos y los **bloqueadores β -adrenérgicos** reducen la morbimortalidad cardiovascular; en pacientes con dislipemia estos fármacos no están contraindicados.³ Por otro lado, aunque los **bloqueadores α -adrenérgicos** tienen un efecto beneficioso sobre el perfil lipídico, no se ha demostrado en ensayos clínicos que reduzcan la morbimortalidad cardiovascular.

Los efectos del **tratamiento hormonal sustitutivo** (THS) (con estrógeno más progestágeno) sobre los lípidos son similares a los observados con **estrógenos** solos; reducen el colesterol total y las LDL. Aunque algunos estudios observacionales habían sugerido que el THS podía ser eficaz en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica en mujeres postmenopáusicas, un ensayo clínico posterior ha mostrado que no reduce la incidencia de cardiopatía isquémica en mujeres postmeno-

Tabla 1. Fármacos no hipolipemiantes que afectan el perfil lipídico.¹

Fármacos cardiovasculares	
Diuréticos tiacídicos y de asa ^a	↑ colesterol total, LDL y triglicéridos
Bloqueadores β-adrenérgicos ^a	↓ HDL, ↑ triglicéridos
Bloqueadores α-adrenérgicos	↓ colesterol total, LDL y triglicéridos; ↑ HDL
Hormonas	
Estrógenos solos	↓ colesterol total y LDL; ↑ HDL y triglicéridos
Progestágenos solos	↑ LDL, ↓ HDL, ↓ triglicéridos
Tratamiento hormonal sustitutivo	↓ colesterol total y LDL
Contraceptivos orales	
progestágenos 2 ^a gen.	↑ LDL, ↓ HDL, ↑ triglicéridos
progestágenos 3 ^a gen.	↓ LDL, ↑ HDL, ↑ triglicéridos
Tamoxifeno	↓ colesterol total, ↓ LDL, ↑ triglicéridos
Raloxifeno	colesterol total, LDL
Danazol	↑ LDL, ↓ HDL
Retinoides	
Isotretinoína	↑ colesterol total, LDL y triglicéridos
Acitretina	↑ triglicéridos
Inmunosupresores	
Ciclosporina, azatioprina, sirólimo	↑ colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos
Inhibidores de la proteasa	
Amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir	↑ colesterol total, ↑↑ triglicéridos
Antipsicóticos (clozapina)	↑ triglicéridos
Antiepilépticos	
Carbamacepina, fenobarbital, fenitoína	↑ colesterol total
Ácido valproico	↓ colesterol total

^a Reducen la morbimortalidad cardiovascular en el tratamiento de la hipertensión arterial.

páusicas con enfermedad coronaria;⁵ además, el THS se asoció a un incremento del riesgo de acontecimientos tromboembólicos venosos.⁶ Por lo tanto, con los datos disponibles y a pesar de los efectos favorables sobre el perfil lipídico, el THS no se recomienda en mujeres postmenopáusicas con enfermedad coronaria con el fin de prevenirla. Tampoco se ha demostrado que el THS reduzca el riesgo cardiovascular en prevención primaria.

Los **progestágenos** modifican de manera desfavorable el perfil lipídico; dan lugar a un aumento de las LDL y a una disminución de las HDL. Sus efectos sobre el perfil lipídico dependen del efecto androgénico del progestágeno; los progestágenos más androgénicos, como el levonorgestrel, tienen más efectos que los menos androgénicos como el desogestrel y el gestodeno. Así, los contraceptivos orales que contienen progestágenos de **segunda generación** (levonorgestrel, linestrenol y noretisterona) tienen los efectos más desfavorables; las propiedades androgénicas y antiestrogénicas del levonorgestrel dan lugar a los efectos más pronunciados. Los progestágenos de **tercera generación** (desogestrel y gestodeno) casi no modifican el perfil lipídico;

por este motivo se había sugerido que se podrían asociar a un riesgo menor de cardiopatía isquémica y de ictus.⁷ No obstante, los numerosos estudios realizados no indican que este efecto se traduzca en un riesgo de cardiopatía isquémica menor que el de los otros. Además, los contraceptivos con progestágenos de tercera generación se han asociado al doble de riesgo de trombosis venosa, en comparación con los de segunda generación.⁸ Por otro lado, el contraceptivo más prescrito a cargo del sistema público contiene acetato de ciproterona, que se ha asociado en algunos estudios a un aumento del riesgo de trombosis venosa más alto que el de los progestágenos de tercera generación.⁹⁻¹⁰

El **tamoxifeno** y el **raloxifeno** reducen el colesterol total y las LDL. Este efecto se atribuye a su actividad estrogénica. Aunque algunos estudios han sugerido que el tamoxifeno, como adyuvante en el cáncer de mama, se asocia a una reducción de la mortalidad cardiovascular, un estudio reciente en prevención del cáncer de mama ha mostrado que no tiene efecto sobre el riesgo de cardiopatía isquémica en mujeres sanas ni con cardiopatía isquémica.¹¹ Se están investigando los efectos del raloxifeno sobre la incidencia de acontecimientos cardiovasculares.¹²

Los retinoides sintéticos, como la **isotretinoína** y la **acitretina**, utilizados para el tratamiento de casos graves y refractarios de acné y de psoriasis, respectivamente, aumentan los triglicéridos. Antes de comenzar el tratamiento con estos fármacos hay que determinar el perfil lipídico, y repetirlo unas semanas después. Ambos están contraindicados en caso de hipertrigliceridemia.

Los pacientes trasplantados tienen una elevada morbimortalidad, debido a diferentes factores de riesgo como la hipertensión o la dislipemia; esta última puede ser inducida por los inmunosupresores. Diversos **inmunosupresores** producen un aumento del colesterol, las LDL, las HDL y los triglicéridos, cuya magnitud depende de la combinación de fármacos y del sexo del paciente. Así, las combinaciones con **ciclosporina** aumentan más las cifras, mientras que las de azatioprina y prednisona las incrementan menos; en las mujeres estos efectos son más intensos. La ciclosporina a dosis bajas utilizada en la psoriasis no afecta el perfil lipídico. El **tacrólimo** no altera las cifras de colesterol total ni de LDL, y aumenta menos los triglicéridos que la ciclosporina; los efectos sobre las HDL son similares. El **micofenolato mofetilo** no afecta de manera desfavorable el perfil lipídico. No obstante, el **sirólímo** parece tener un efecto más intenso sobre el colesterol y los triglicéridos que la ciclosporina. El tratamiento con pravastatina después de un trasplante cardíaco ha mostrado efectos beneficiosos sobre los lípidos y sobre la supervivencia al cabo de un año. En pacientes trasplantados con diversos factores de riesgo se debe considerar el uso de un hipolipemiante. No obstante, el uso concomitante de ciclosporina y una estatina o un fibrato aumenta el riesgo de miopatía y rabdomiólisis, porque la ciclosporina inhibe el CYP3A4. Dado que la pravastatina no es metabolizada por esta enzima y es más hidrofílica, puede ser una opción cuando se precisa un tratamiento hipolipemiante.

La dislipemia es una complicación frecuente del tratamiento antirretroviral de la infección por el HIV y el sida, sobre todo con **inhibidores de la proteasa**. El ritonavir aumenta más las cifras de colesterol y de triglicéridos, mientras que el indinavir y el nelfinavir las alteran menos. Se han descrito casos de hipertrigliceridemia extrema y pancreatitis asociados al uso de inhibidores de la proteasa. Aunque se han publicado casos aislados de cardiopatía isquémica en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa, no se sabe si las alteraciones lipídicas aumentan el riesgo cardiovascular. Su tratamiento es complejo. En algunos casos, se puede sustituir el inhibidor de la proteasa de la pauta combinada por un antirretroviral de otro grupo. Cuando no hay una alternativa disponible, se debe valorar la relación beneficio/riesgo en cada paciente y considerar el riesgo de interacciones.

Se recomienda vigilar las concentraciones de colesterol al inicio y durante el tratamiento y, en algunos casos, se puede considerar el uso de fármacos hipolipemiantes.¹³

Conclusión

Algunos fármacos pueden afectar el perfil lipídico en cuantía variable. En pacientes con dislipemia se debe descartar el tratamiento con alguno de ellos. No obstante, el efecto global sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovascular no sólo depende de los cambios de las cifras de colesterol, sino también de otros efectos farmacológicos y de la presencia de otros factores de riesgo. Los antihipertensivos constituyen un claro ejemplo de ello. Cuando se necesita un tratamiento a largo plazo con alguno de estos fármacos, se debe valorar su relación beneficio/riesgo, y si se producen alteraciones de los lípidos, pueden servir de orientación las recomendaciones para el tratamiento de la dislipemia en la población general. Si el fármaco inductor de dislipemia es prescrito sólo durante un período corto de tiempo, no se recomienda administrar un hipolipemiante. En casos de hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia extremas, la administración de uno de estos fármacos puede estar contraindicada.

Bibliografía

1. Mantel-Teeuwisse AK, Kloosterman JME, Maitland-van der Zee AH, Klungel OH, Porsius AJ, de Boer A. *Drug Safety* 2001; 24: 443-56.
2. Kasiske BL, MaJZ, Kalil RSN, et al. *Ann Intern Med* 1995; 122: 133-41.
3. Anónimo. *Butll Inf Ter SCS* 1998; 10: 49-51.
4. Lakshman MR, Reda DJ, Materson BJ, et al. *Arch Intern Med* 1999; 159: 551-8.
5. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
6. Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al. *Ann Intern Med* 2000; 132: 689-96.
7. Anónimo. *Butll Groc* 1995; 8: 13-6.
8. Payne D, Algra A, Grobbee DE. *BMJ* 2001; 323: 131-4.
9. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1995; 346: 1575-82.
10. Parkin L, Skegg DCG, Wilson M, Herbison GP, Paul C. *Lancet* 2000; 355: 2133-4.
11. Reis SE, Costantino JP, Wickerham DL, Tan-Chiu E, Wang J, Kavanah M. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 16-21.
12. Anónimo. *Scrip* 2001; 2629: 22.
13. Dubé MP, Sprecher D, Henry WK, et al. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1216-24.

Interacción entre miconazol tópico y anticoagulantes orales

El miconazol (Daktarin®, Medefungin®) es un antifúngico imidazólico que se comercializa en diferentes formas, entre ellas una crema vaginal que puede ser dispensada sin receta.

Los antimicóticos de estructura imidazólica (ketoconazol, itraconazol, miconazol, etc.) ejercen su acción antifúngica por inhibición del citocromo P-450 de los hongos sensibles; también inhiben el citocromo P-450 humano;¹ ketoconazol, miconazol e itraconazol inhiben el CYP3A4, y fluconazol y miconazol el CYP2C9.²

La administración simultánea de alguno de estos fármacos con la de uno de los antimicóticos mencionados que inhiba el citocromo responsable de su metabolización se puede seguir de exageración de la magnitud del efecto o de toxicidad (véase *Butll Groc* 2000; 12: 9-11).¹

Fármacos metabolizados

Por el CYP3A4	Por el CYP2C9
Amiodarona	AINE
Lovastatina	Amitriptilina
Simvastatina	Fluoxetina
Nifedipino	Torasemida
Felodipino	Fenitoína
Alprazolam	Tolbutamida
Midazolam	Losartán
Triazolam	Acenocumarol
Astemizol	Warfarina
Ebastina	
Cisaprida	
Inhibidores de la proteasa	
Tamoxifeno	
Ciclosporina	
Tacrolimo	
Vincristina	
Rifabutina	

Ya hace tiempo que se observó que el miconazol administrado por vía sistémica puede potenciar el efecto de los anticoagulantes orales.¹⁻⁴ Recientemente se han notificado⁵ y publicado diversos casos de potenciación del efecto de warfarina⁶ o acenocumarol⁷ (incremento del valor de la INR) en mujeres que habían usado miconazol en aplicación vaginal durante períodos cortos.

Hay que tener presente la posibilidad de esta interacción del miconazol tópico, de manera que las pacientes tratadas simultáneamente con un anticoagulante oral lo eviten en favor de alguna otra alternativa (por ej., nistatina tópica durante 7-14 días).

Bibliografía

1. Venkatakrishnan K. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 111-80.
2. Ortín M, Olalla JI, Muruzábal MJ, Peralta FG, Gutiérrez MA. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 175-7.
3. Thummel KE, Wilkinson GR. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998; 38: 389-430.
4. Ariyaratnam S, Thakker NS, Thornhill MH. *BMJ* 1997; 314: 349.
5. US Food and Drug Administration. FDA updates safety information for miconazole vaginal cream and suppositories. 5 de marzo de 2001. <<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2001/ANS01071.html>> (21 de mayo de 2001).
6. Thirion DJ, Zanetti LA. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 98-9.
7. Lansdorp D, Bressers HPHM, Dekens-Konter JAM, Meyboom RHB. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 47: 225-6.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redacción y coordinación** Montserrat Bosch.

Comité editorial Antònia Agustí, Josep Maria Arnau, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Glòria Cereza, Eduard Diogène, Albert Figueras, Lluïsa Ibáñez, Joan-Ramon Laporte, Roser Llop, Consuelo Pedrós, Antoni Vallano, Xavier Vidal.

Fundació Institut Català de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Tel. 93 427 46 46. Fax 93 489 41 09. <http://www.icf.uab.es>. La Fundació Institut Català de Farmacologia es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en **Butlletí Groc** no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.

ISSN 0214-1930 - Depósito legal: B-20.962-88
Subscripciones. España, 2.700 ptas. (16,23€); extranjero 14 \$.
Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacologia (adjuntando fotocopia del carnet de estudiante)

Esta publicación se realiza con la ayuda del



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquem-ho a l'Institut Català de Farmacologia.