

# Estudio Descriptivo de las Reacciones Adversas y las Características Farmacológicas de la *Cerivastatina*: Una Revisión de la Farmacovigilancia Continua

LUIS ÁNGEL FRANCISCO SORROZA LÓPEZ

**Resumen**—La *cerivastatina* es un compuesto sintético del grupo de las estatinas, fármacos inhibidores competitivos de la enzima HMG-CoA reductasa, es sujeto de un doble metabolismo hepático, esta aparente ventaja, aunada a su efecto vascular hizo considerarla un fármaco muy prometedor. Fue introducida al mercado en 1999 y retirada dos años después por reacciones adversas serias, por tanto se considera un ejemplo controversial de farmacovigilancia. La revisión de la farmacodinamia y farmacocinética de las estatinas indica que la rhabdomiolisis y miopatías son efectos adversos probables de ellas, sin embargo por la gravedad de los mismos en pacientes con manejo de *cerivastatina* se han continuado los estudios clínicos tanto *in vitro* como *in vivo* enfocándose en el metabolismo del fármaco; la revisión de sus mecanismos de transporte intra-hepáticos y aspectos farmacogenómicos de variabilidad biológica que puedan explicar las causas de las reacciones adversas son una práctica de farmacovigilancia continua; la competitividad fármaco – fármaco por el CYP2C8 y por los transportadores hepáticos SLCO1B1 así como variaciones genéticas que influyen en la eficiencia de los mismos señalan las relaciones causa – efecto más congruentes. Aprender de la experiencia y prevenir efectos y daños similares hacia el futuro es uno de los objetivos de este esfuerzo.

## I. INTRODUCCIÓN

### Estatinas e Hipercolesterolemia

Los inhibidores de la coenzima A 3-Hidroxi-3-metilglutaril (HMG-CoA) reductasa o estatinas son fármacos ampliamente usados para el tratamiento de la hipercolesterolemia debido a su efectividad para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular; estos fármacos combinan una alta eficacia en la reducción de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y colesterol. Las estatinas son inhibidoras competitivas de la enzima antes mencionada, involucrada en la síntesis del colesterol. Sin embargo algunos efectos adversos miotóxicos, en ocasiones severos, que incluyen miopatías o rhabdomiolisis están asociados con el uso de las estatinas [1].

El objetivo del presente trabajo es describir las causas de las reacciones adversas de la *Cerivastatina* desde el punto de la Farmacovigilancia, en una revisión bibliográfica.

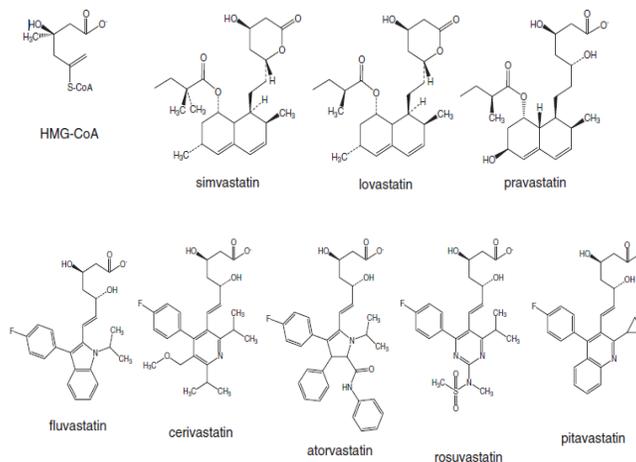
LUIS ÁNGEL FRANCISCO SORROZA LÓPEZ, MAESTRÍA EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA de la Facultad de Ciencias Químicas y realizó el proyecto dentro del curso FARMACOVIGILANCIA (Email: [sorrozalopezdr@gmail.com](mailto:sorrozalopezdr@gmail.com)).

El proyecto fue asesorado por DRA LAURA MARTINO ROARO y DRA ARELY VERGARA CASTAÑEDA

El autor agradece al DR RAMIRO SÁNCHEZ HUESCA

### Estatinas

Las estatinas son fármacos inhibidores competitivos de la HMG-CoA reductasa por su estructura molecular similar al sustrato de la enzima con el cual compiten (figura 1).



**Figura 1.** Estructura química de los inhibidores de la coenzima HMG-CoA reductasa (estatinas) [1].

Las estatinas: simvastatina, lovastatina y pravastatina son derivados de productos fúngicos mientras que las otras recientemente desarrolladas son completamente sintéticas. Los productos fúngicos: semivastatina, lovastatina y pravastatina están estructuralmente relacionados y tienen un anillo hidroanapentileno en común. Semivastatina y lovastatina son administrados oralmente como pro fármacos inactivos en forma de lactona mientras que la pravastatina es dada en forma ácida abierta activa. Otras estatinas totalmente sintéticas tienen diferentes estructuras aunque también tienen un fracción abierta ácida similar al HMG entre los grupos 4 fluorfenil – e – isopropil – (o ciclopropil). Las diferentes estructuras influyen las diferentes solubilidades en agua.

### Cerivastatina

La *cerivastatina* es derivado completamente sintético, enantiómero puro de la piridina que tiene muy alta afinidad por la enzima HMG-CoA reductasa. En pacientes con hipercolesterolemia primaria, disminuye el LDL y colesterol en forma dosis dependiente; se reporta efectividad para la *cerivastatina* de 31.3% y 36.1% a dosis de 0.3 mg y 0.4 mg diarios respectivamente. Además mejora el perfil lipídico

promoviendo aumento en la lipoproteína de alta densidad (HDL) y reduciendo los triglicéridos, particularmente en pacientes con índices triglicéricos basales altos [2].

La información para prescribir disponible en México incluía los siguientes datos a propósito de la cerivastatina:

**Indicaciones y Posología [3]**

Hipercolesterolemia primaria (tipos IIa+IIb). Tratamiento de la hipercolesterolemia en pacientes que no responden adecuadamente a una dieta apropiada.

Antes de iniciar el tratamiento con cerivastatina se deberán excluir las posibles causas secundarias de la hipercolesterolemia. Durante el tratamiento los pacientes continuarán con su dieta estándar hipocolesterolémica.

Adultos: la cerivastatina se debe administrar una vez al día, por la noche (en la cena o al acostarse). La dosis inicial es de 0.1 mg una vez al día. En función de la respuesta obtenida, se puede aumentar la dosis, con incrementos de 0.1 mg, siempre a intervalos no menores de 4 semanas hasta alcanzar la dosis máxima recomendada de 0.3 mg una vez al día. La administración simultánea con alimentos no ejerce ninguna influencia sobre el efecto de la cerivastatina. Transcurridas dos semanas de tratamiento se observa una respuesta a la cerivastatina, alcanzándose la respuesta terapéutica máxima tras cuatro semanas. La respuesta se mantiene durante el tratamiento continuado.

Insuficiencia renal: Los pacientes con insuficiencia renal moderada a grave deben iniciar el tratamiento con 0.1 mg diarios. La administración de dosis superiores, hasta 0.2 mg diarios, debe realizarse con precaución.

**Presentación.[3]**

- LIPOBAY Comp. lacados 0,1 mg
- LIPOBAY Comp. lacados 0,2 mg
- LIPOSTEROL Comp. 0,1 mg
- LIPOSTEROL Comp. 0,2 mg
- VASLIP Comp. laqueados 0,1 mg
- VASLIP Comp. laqueados 0,2 mg
- ZENAS MICRO Comp. 0,1 mg
- ZENAS MICRO Comp. 0,2 mg

Se consideraba al fármaco en las presentaciones arriba descritas, con un adecuado perfil farmacocinético de seguridad y bajo potencial de interacción con otros fármacos y buen perfil de uso en pacientes con función renal comprometida, por esta razón se dio la autorización sanitaria[2] para su prescripción y dispensación en presentaciones de 0.4 y 0.8mg (Baycol®-4, Baycol®-8) [2].

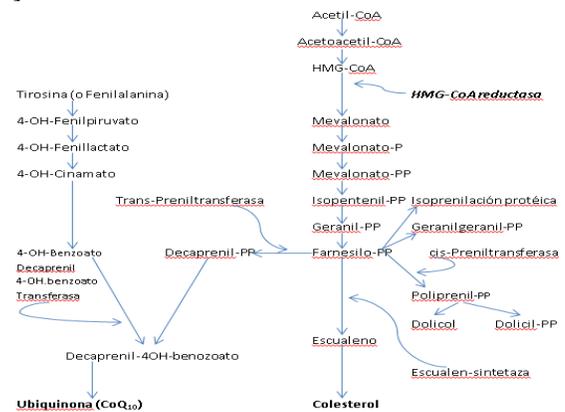
La cerivastatina fue diseñada y probada en estudios preclínicos desde 1992 y aprobada como agente regulador de los lípidos en 1997. Además, se probaron efectos directos en el endotelio de los vasos causando aumento del flujo por vasodilatación por lo cual es considerada como una estatina con efecto vascular [4] siendo considerada por este doble efecto un fármaco con extraordinario potencial.

**Farmacodinamia.**

La cerivastatina interrumpe la ruta de biosíntesis del colesterol, la producción de mevalonato mediada por la reductasa de ( 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A) HMG-CoA es el paso determinante del ritmo de la síntesis de colesterol y, por tanto, la inhibición de esta enzima reduce el

nivel de colesterol (Figura 2). Es en este punto de la vía metabólica donde las estatinas actúan como inhibidoras competitivas reversibles de la misma[1]. Un nivel sérico reducido del colesterol lleva a un efecto en el aumento del número de receptores de LDL (upregulation) por medio de una regulación de la transcripción para mantener el colesterol intracelular en homeostasia[1].

Sin embargo, el citocromo P4507A1 (CYP7A1, colesterol 7α-hidroxilasa), que es específico del hígado, transforma el colesterol intracelular en ácidos biliare, llevando a una reducción del colesterol en los hepatocitos. La biotransformación del colesterol en el hígado resulta en una reducción total del colesterol en el cuerpo. Además el hígado juega un papel importante en la biosíntesis de lipoproteína y el catabolismo de LDL. Cerca del 50% o más del colesterol total en el cuerpo es endógeno y principalmente sintetizado por el hígado. Por tanto el órgano blanco de las estatinas es el hígado[5].



**Figura 2.** Biosíntesis del colesterol. El colesterol es sintetizado a partir de la acetil-CoA. La síntesis de mevalonato mediada por la reductasa de HMG-CoA es el paso limitante que regula la síntesis de colesterol. El farnesil pirofosfato es el punto de división para la biosíntesis de otros poliiisoprenoides dolicol y ubiquinona.

**Farmacocinetica.**

Como todas las estatinas, la cerivastatina se elimina por el hígado, los procesos de captura hepática y excreción biliar así como el metabolismo juegan un papel importante en el mecanismo que gobierna el aclaramiento total corporal. La tabla I nos muestra estas propiedades farmacocinéticas de las estatinas[1].

Dosis (mg)	Simvastatina		Lovastatina		Fluvastatina		Rosuvastatina		Atorvastatina		Cerivastatina		Pravastatina		Estatina	
	40	80	40	80	40	80	40	80	40	80	40	80	40	80	40	80
Forma de Dosis	Lactosa	Lactosa	Lactosa	Acido Abierto												
Acido Free (%)	1	4	3	1	0.42-2.1	0.2-1.5	1-2.5	3	12	5	9	4-5	1	4	1	4-5
C <sub>max</sub> (ng/mL)	6.9	3.1	2.7	48-88	33-370	200-440	15-87	3.2	41	6.1	59	39-50	3.5	2.8	2.7	48-88
t <sub>1/2</sub> (h)	3.5	2.8	---	1.8-2.0	---	0.8-2.4	7.8-21	3.2	1.9	---	20	17	3.5	2.8	2.7	48-88
AUC (ng·h/mL)	28	22	34	110-140	110-140	300-370	58-820	21	120	63	180	110-140	28	22	34	110-140
Lactona Free (%)	4	1	4	2	---	---	5	3	1.8	---	5.1	4.5	4	1	4	2
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3.2	1.6	2.8	1.6	---	---	4.2	0.30	11	---	7.1	---	3.2	1.6	2.8	1.6
t <sub>1/2</sub> (h)	---	3.4	---	---	---	---	8.5	4.8	12	---	21	---	---	3.4	---	---
AUC (ng·h/mL)	20	47	28	3.3	---	---	47	1.9	170	---	110	---	---	20	47	28
Eliminación (%)	60-80	---	30	34	98	---	30	---	---	---	---	---	---	60-80	---	---
Bioactividad (%)	45	---	5	18	18-19	---	12	60	80	---	20	---	---	45	---	---
Fracción excretada en forma inactiva (Ude Dosis)	Despreciable	---	10	47	Despreciable	---	42	Despreciable	---	---	410	---	---	Despreciable	---	---

Referencias: The et al. (1992), Smith et al. (1993), Kivisto et al. (1998), Mudd et al. (1999), Beckman et al. (2000), Kivisto et al. (2001), Beckman et al. (2002), Cohen et al. (2003a, 2003b), Kivisto (2003), Solvsted et al. (2004), Schaeffer (2005).

**Tabla 1.** Propiedades farmacocinéticas de las estatinas.

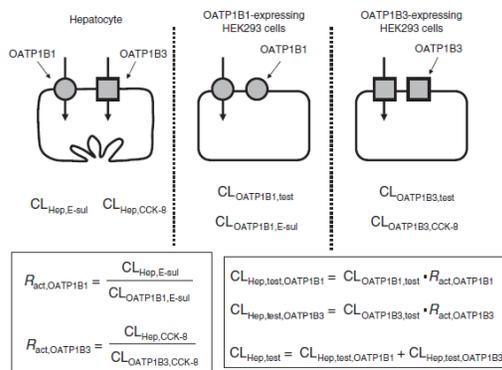
La correlación de la actividad farmacológica en relación a la farmacocinética de las estatinas (Tabla II) nos muestra que su actividad farmacológica es proporcional a las concentraciones de la porción plasmática no unida y la reducción en los niveles séricos de LDL y colesterol provocado. Muestra que la atorvastatina y cerivastatina ejercen un mayor efecto farmacológico a una concentración menor de fármaco no unido en plasma que la pravastatina y la fluvastatina. Esto no puede ser explicado cuantitativamente por diferencias de afinidades a la reductasa de HMG-CoA que oscila en un rango de 6 veces y es parcialmente debido a una mayor captación hepática[1].

	$f_u$	Dose (mg/day)	$\Delta$ LDL cholesterol (%)	$C_{max}$ (ng/mL)	$C_{max,u}$ (ng/mL)	AUC (ng h/mL)	AUC <sub>u</sub> (ng h/mL)
Atorvastatin	<0.02	10	-38, -30.5	7.41	0.741-1.48	77.6	15.5
		20	-46, -39.2	14.9	1.49-2.98	164	32.8
		40	-51, -46.7	27-66.8	2.7-11.2	618	124
Pravastatin	0.45-0.57	10	-19	27	12-16	66	30-38
		20	-24	45-66	20-38	140	63-80
		40	-34				
Simvastatin	0.02-0.06	20	-35	10-34	6.9 (as a lactone form)	25 (as a lactone form)	
		40	-41	3.2 (as an open acid form)	20 (as an open acid form)		
		80	-46				
Fluvastatin	<0.01	20	-17	53-370	<3.7	110-440	<4.4
		40	-23	440-850	<4.5	570	<5.7
		80	-36				
Lovastatin	<0.05	20	-29	10-20	2.7 (as a lactone form)	34 (as a lactone form)	
		40	-32	2.8 (as an open acid form)	28 (as an open acid form)		
		80	-48				
Cerivastatin	<0.01	0.2		1.6-2.0	<0.020	9.5	<0.095
		0.3		3.2	0.032	21	<0.21
		0.4					
		0.8					

Reference: Chong et al. (2001). Data in Table 5 were also referred.

**Tabla 2.** Comparación de la actividad farmacobiológica de las estatinas en relación a su farmacocinética.

Comúnmente los transportadores humanos involucrados en la captación hepática de estatinas han sido caracterizados y han demostrado que muchas estatinas son específicamente distribuidas al hígado por sistemas mediados de transporte [6] (Figura 3). A la fecha se ha reportado que la pravastatina, cerivastatina, pitavastatina, rosuvastatina y atorvastatina son sustratos de OATP1B1 humano (también referido como OATPC/OATP2/LST-1, SLCO1B1/SLC21A6) [7].



**Figura 3.** Sistemas de transporte de las estatinas [1]

### Metabolismo mediado por Citocromo P-450

Las estatinas son metabolizadas por miembros del citocromo P450, y son por tanto susceptibles de interacciones fármaco - fármaco mediadas por el metabolismo a este nivel.

Diferentes fármacos afectan la farmacocinética de las estatinas dependiendo de las isoformas del P-450 que están involucrados en su metabolismo. Cerivastatina es metabolizada por dos diferentes isoformas del citocromo P450: CYP2C8 y CYP3A4 [8]. A causa de esta doble vía metabólica se creyó que sería menos susceptible de ser

afectada por interacciones fármaco - fármaco. De hecho su concentración plasmática no se ve afectada por coadministración de itraconazol y eritromicina, inhibidores potentes del CYP3A4. Sin embargo este fenómeno parece ser debido a una pequeña participación del CYP3A4 comparado con el del CYP2C8, por lo que el fármaco también es susceptible a acciones intermedicamentosas fármaco - fármaco cuyo proceso esté mediado por el CYP2C8 [9].

## II. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión en bases de datos tales como, Pub Med, Science Direct, y Cochrane utilizando como palabras clave cerivastatina, estatinas, efecto adverso, rabiomiolisis. Se identificaron 27 artículos de acceso libre, con información general y específica. Se seleccionaron 14 relacionados con reportes específicos de la cerivastatina y su seguimiento entre los años de 1997 y 2013, desde el desarrollo, el retiro del mercado y estudios posteriores para identificar los mecanismos de acción responsables de las reacciones adversas reportadas. Se consulta la IPP para revisión de dosificación y presentaciones.

Se revisaron las características farmacológicas de la cerivastatina y se muestra la relación con el metabolismo; la farmacogenética del fármaco, y las RAMS.

## III. FARMACOVIGILANCIA

### Historia del Retiro

Antes de finales de 2000 se habían notificado al Centro de Vigilancia de Uppsala (UMC) en Suecia, Centro Colaborador de la OMS para la Vigilancia Farmacéutica Internacional, un total de 549 casos de rabiomiolisis asociados a la cerivastatina, razón por la cual se difundió un mensaje que advertía de la posible relación entre la cerivastatina, las miopatías y las rabiomiolisis [2].

En noviembre de 1999 se modificó en los Estados Unidos la información para prescribir para hacer constar en ella una contraindicación del uso combinado de cerivastatina y gemfibrozilo, otro fármaco utilizado como regulador de lípidos, y en marzo de 2000 se hizo lo propio en Canadá. En Australia se tomó una decisión similar en febrero de 2001, y se lanzó aviso para alertar a los prescriptores de la posibilidad de que se produjera rabiomiolisis con todas las estatinas. En junio de 2001 se adoptaron medidas reglamentarias de alcance paneuropeo para declarar contraindicado el uso simultáneo de cerivastatina y gemfibrozilo. El 8 de agosto de 2001 el fabricante retiró voluntariamente la cerivastatina del mercado aduciendo que incrementaba el riesgo de rabiomiolisis, sobre todo combinada con gemfibrozilo[2].

### Reacciones Adversas Medicamentosas

Fue retirada del mercado en 2001 por un pronunciado incremento en el riesgo de rabiomiolisis, que causa dolor muscular y debilidad, síntomas de daño muscular (Tabla III) y que alteran concentraciones de creatina fosfocinasa, con aumentos importantes en la cifras de esta enzima llegando a valores 124,880 U/L en algunos pacientes (El rango típico de referencia en mujeres es de 0.5 a 1.0 mg/dL (45-90  $\mu$ mol/L) y en hombres es de 0.7 a 1.2 mg/dL (60-110  $\mu$ mol/L), reflejo del

daño muscular severo provocado y cuyos aumentos puede llevar a fallo renal y la muerte del paciente.

**Tabla III.** Mecanismos de acciones vasculares directas y efectos adversos de las estatinas [10].

---

**Efectos lipídicos.**

Inhibición de la biosíntesis del colesterol. Captación aumentada y degradación de LDL

Inhibición de la oxidación de LDL

Inhibición de la secreción de lipoproteína

**Efectos antiarteroescleróticos**

Inhibición de la migración y proliferación de miocitos arteriales

Inhibición de la maduración y crecimiento de macrófagos

Inhibición de la acumulación de colesterol en macrófagos

Inhibición de la adhesión celular

Inhibición de la expresión y actividad del factor tisular

Inhibición de la generación de superóxido

Inhibición de la síntesis y expresión de la l-endotelina

Expresión incrementada y actividad de eNOS

Actividad fibrinolítica incrementada

Inducción de apoptosis de miocitos en lesiones proliferativas

**Efectos adversos en lesión muscular**

Reducción del contenido de colesterol en las membranas celulares del músculo esquelético

Reducción de los niveles de isoprenoides, tales como la ubiquinona, o proteínas reguladoras por inhibición de la reductasa de HMG-CoA

Reducción de la producción de famesilo pirofosfato que es requerido para la activación de pequeñas proteínas reguladoras de la unión de GTP.

---

Cerivastatina causa serias reacciones miotóxicas, que resultaron en 31 muertes en USA [2].

Aparecen los reportes de casos de miopatías severas y rhabdomiolisis, inicialmente relacionando la cerivastatina-gemfibrozilo en terapia combinada [11].

Surgen interrogantes si los nuevos productos potenciados de Bayer del fármaco con dosis mayores son los responsables de las reacciones adversas al exceder los rangos de dosificación y ser causa de la ocurrencia de rhabdomiolisis [12].

Sin embargo abruptamente decide la compañía el retiro del fármaco en Agosto de 2001[3].

#### IV. FARMACOVIGILANCIA MOLECULAR I

Estudios clínicos posteriores para aclarar los mecanismos de acción involucrados en la presentación de los efectos adversos del fármaco ofrecen tres probables explicaciones:

**Interacciones fármaco – fármaco por competencia en los citocromos o en las proteínas transportadoras.**

Siendo los CYP2C8 y CYP3A4 las dos enzimas mayormente responsables del metabolismo de la cerivastatina, un mecanismo descrito es por interacciones medicamentosas en el citocromo CYP2C8 principal metabolizador del compuesto y que puede disminuir su efectividad por interacciones dosis dependientes y fármaco-fármaco dependientes con otros medicamentos metabolizados por el CYP2C8: Clorpidogrel,

rosiglitazona y montelukast fueron los más potentes inhibidores del metabolismo de la cerivastatina in vitro. Clorpidogrel y sus metabolitos también inhibieron el metabolismo de la cerivastatina en hepatocitos humanos. Estos hallazgos sugieren que el clorpidogrel puede causar interacciones fármaco-fármaco, dosis dependientes, clínicamente importantes con otros medicamentos metabolizados por el CYP2C8 y en particular con cerivastatina[13].

#### V. FARMACOVIGILANCIA MOLECULAR II

Estudios clínicos posteriores para aclarar los mecanismos de acción involucrados en la presentación de las reacciones adversas del fármaco ofrecen estas posibles explicaciones:

Interacciones fármaco – fármaco por interacciones con las proteínas transportadoras.

La interacción entre cerivastatina y gemfibrozilo, una combinación que incrementa marcadamente el riesgo de rhabdomiolisis, no fue reportada por el productor sino después de dos años de la comercialización. En un estudio de cohorte el riesgo de rhabdomiolisis con monoterapia con cerivastatina fue 10 veces mayor que con el uso de otras estatinas, con uso concurrente de gemfibrozilo el riesgo se incrementaba 50 veces. En un estudio farmacocinético transversal con voluntarios sanos el gemfibrozilo aumentó el área bajo la curva de concentración plasmática contra tiempo de la cerivastatina 559%. El gemfibrozil inhibe no solamente el metabolismo de la cerivastatina a través del citocromo P450enzima CYP2C8, sino también el transporte hepático a través de la proteína transportadora de anión orgánico OATP1B1. Estos efectos farmacocinéticos del gemfibrozilo son consistentes con la evidencia epidemiológica de interacción fármaco-fármaco [13].

Interacciones fármaco – fármaco por competencia a nivel de las proteínas transportadoras.

La interacción entre cerivastatina y gemfibrozilo, una combinación que incrementa marcadamente el riesgo de rhabdomiólisis, no fue reportada por el productor sino después de dos años de la comercialización. En un estudio de cohorte el riesgo de rhabdomiólisis con monoterapia con cerivastatina fue 10 veces mayor que con el uso de otras estatinas. Y con uso concurrente de gemfibrozilo el riesgo se incrementaba 50 veces. En un estudio farmacocinético transversal con voluntarios sanos el gemfibrozilo aumentó el área bajo la curva de concentración plasmática contra tiempo de la cerivastatina 559%. El gemfibrozil inhibe no solamente el metabolismo de la cerivastatina a través del citocromo P450 enzima CYP2C8, sino también el transporte hepático a través de la proteína transportadora de anión orgánico OATP1B1. Estos efectos farmacocinéticos del gemfibrozilo son consistentes con la evidencia epidemiológica de interacción fármaco-fármaco[13].

#### VI. FARMACOGENÓMICA

**Alteraciones farmacogenéticas en pacientes más susceptibles al fármaco por alteraciones cromosómicas**

Otros estudios[14] practicados en pacientes y familiares de éstos han apuntado a variaciones en el genoma que

disminuyen también la actividad de la enzima CYP2C8 por tanto, después de los estudios de eficacia y seguridad de la cerivastatina evaluados desde 1993, que apuntaban como ventaja la eliminación doble del fármaco por CYP2C8 y el CYP3A4 ante otras estatinas que son metabolizadas exclusivamente por el CYP3A4, se cuestiona esta ventaja.

Se investigó en una paciente que carecía casi completamente de actividad del CYP2C8 debido a una mutación homocigótica del 475delA que pierde 64% de la estructura de la proteína. La paciente mostró niveles alterados de metabolitos intermedios M-1 aumentado y M-23 disminuido. Efecto que pudo haber sido causado por deficiencia en la actividad enzimática del CYP2C8. Por tanto la falta de actividad de la enzima puede suponerse como etiología de la rabdomiolisis causada por cerivastatina.

Debido a que la frecuencia de mutación del alelo es extremadamente baja (menor de 7 pacientes por 100,000 habitantes) los individuos homocigotos deben ser muy raros. Sin embargo, permanece una posibilidad que los sujetos heterocigoto sean susceptible a la administración de cerivastatina[14].

A pesar de todos los esfuerzos, una variación genética que nos identifique claramente pacientes con más alta susceptibilidad a desarrollar rabdomiolisis no pudo ser encontrada. Además otro Factor de Transcripción Maf también conocido como protooncogen (MAF) para CYP2C8\*3 Y CYP2C8\*4 no ha podido ser probado estadísticamente en poblaciones de pacientes. Sin embargo, una combinación de variaciones interindividuales en contenidos de CYP2C8 y CYP3A4, junto con otros genes limitantes o no funcionales que codifican CYP2C8 puede tener implicaciones. Las casi 10 millones de recetas de cerivastatina expedidas antes de su retiro del mercado pueden contribuir estadísticamente a los altos números de reacciones adversas independientes de la co-administración con gemfibrozilo[15].

Los resultados de este estudio sugieren que las variaciones genéticas observadas en el CYP2C8 en esta población alteran el metabolismo a la cerivastatina in vitro y pueden afectar el metabolismo in vivo. Heredar la inactividad de la mutación V472fsL494 podría ciertamente incrementar la susceptibilidad para reacciones adversas, mientras que heredar uno o más de los alelos CYP2C8\*3 o CYP2C8\*4 puede asociarse con un riesgo menor de complicación[15].

Los polimorfismos genéticos que influyen las vías de transportación pueden ejercer un efecto importante. Este estudio sugiere que ciertas variantes genéticas detectadas en la re-secuenciación de SLCO1B1 en una población de 122 individuos que experimentaron rabdomiolisis mientras tomaron cerivastatina pueda ser significativa. Se identificaron dos variantes raras y cuatro comunes (>1% frecuencia de alelos,) variantes no-sinónimas y uno de polimorfismo FS raro. Tres de estas variantes de los polimorfismos raros FS y un halotipo común \*14, reducen significativamente la recaptura de cerivastatina mediada por OATP1B1. Los hallazgos establecen un efecto identificable tanto in vivo como in vitro, el efecto del alelo 521T>C en SLCO1B1\*5 y SLCO1B1\*15 está asociado con decremento de la recaptura

de cerivastatina, rosuvastatina, pitavastatina, simvastatina y pravastatina y pueden incrementar el riesgo de reacciones adversas[16].

## VII. CONCLUSIONES

La cerivastatina es un fármaco que durante su comercialización generó efectos adversos serios, fundamentalmente miopatías, insuficiencia renal y muerte, los cuales fueron motivo de su discontinuación dos años después de estar en el mercado farmacéutico. No se han encontrado relaciones contundentes entre la farmacogenética, farmacocinética y la presencia de reacciones adversas.

## REFERENCIAS

- [1] Y. Shitara, Y. Sugiyama, "Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: Drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions". *Pharmacology & Therapeutics* vol.112, pp.71–105, 2006.
- [2] OMS, "La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos, Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos". Octubre, 2004. *Vademecum medico* ed. 2000.
- [3] H. Omori, H. Nagashima, Y. Tsurumi, et al., "Direct in vivo evidence of a vascular statin: a single dose of cerivastatin rapidly increases vascular endothelial responsiveness in healthy normocholesterolaemic subjects". *Journal of Clinical Pharmacol*, vol. 54, pp. 395–399, 2002.
- [4] M.S. Brown, J.L. Goldstein, "A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis". *Science*, vol. 232, no. 4746, pp. 34-47, 1986.
- [5] M. Ishigami, T. Honda, W. Takasai, et al., "A comparison of the effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a (HMG-CoA) reductase inhibitors on the CYP3A4-dependent oxidation of mexazolam in vitro". *Drug Metabolism Disposition* vol. 29, pp. 282–288, 2001.
- [6] D. Nakai, R. Nakagomi, Y. Furuta, et al., "Human liver-specific organic anion transporter, LST-1, mediates uptake of pravastatin by human hepatocytes". *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 297, pp. 861–867, 2001.
- [7] W. Muck, "Clinical pharmacokinetics of cerivastatin". *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 39, pp. 99–111, 2000.
- [8] Y. Shitara, M. Hirano, H. Sato, y Y. Sugiyama, "Gemfibrozil and its glucuronide inhibit the organic anion transporting polypeptide 2 (OATP2/OATP1B1:SLC21A6)-mediated hepatic uptake and CYP2C8-mediated metabolism of cerivastatin: analysis of the mechanism of the clinically relevant drug-drug interaction between cerivastatin and gemfibrozil", *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 311, pp. 228–236, 2004.
- [9] P.D. Thompson, P. Clarkson, R.H. Karas, "Statin-associated myopathy", *The Journal of American Medical Association*, vol. 289, pp. 1681–1690, 2003.
- [10] T. K. Lau, D.R. Leachman, R. Lufschanowski, "Severe Rhabdomyolysis Associated with the Cerivastatin-Gemfibrozil Combination Therapy Report of a Case" *Texas Heart @ Institute*, Houston, vol. 28, no. 2, pp. 142 -145, 2001
- [11] D. Kalaria, W. Wassenaar, "Rhabdomyolysis and cerivastatin: Was it a problem of dose?", *Canadian Medical Association Journal*, vol. 167, no. 7, pp. 737, 2002.
- [12] J.S. Floyd, R. Kaspera, K. Marciante, et al., "A screening study of drug-drug interactions in cerivastatin users: an adverse effect of clopidogrel V *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 91, no.5, 2012.
- [13] Ch. Ishikawa, H. Ozaki, T. Nakajima, et al., "A frameshift variant of CYP2C8 was identified in a patient who suffered from rhabdomyolysis after administration of cerivastatin", *Journal of Human Genetics*, vol. 49, pp. 582–585, 2004.
- [14] R. Kaspera, S. Naraharisetti, B. Tamraz, et al., "Cerivastatin in vitro metabolism by CYP2C8 variants found in patients experiencing rhabdomyolysis", *Pharmacogenetic Genomics*, vol. 20, no. 10, pp. 619–629, 2010.

- [15] B. Tamraza, H. Fukushima, A.R. Wolfe, et al., “OATP1B1-related drug–drug and drug–gene interactions as potential risk factors for cerivastatin-induced rhabdomyolysis”, *Pharmacogenetic Genomics*, vol 23, no. 7, pp. 355–364, 2013.