

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE ESTATINAS CON AGENTES ANTIDIABÉTICOS NO INSULÍNICOS

PHARMACOLOGICAL INTERACTIONS OF STATINES WITH NON-INSULINAL ANTIDIABETIC AGENTS

Cristian Suárez Cordo¹, Susana Salzberg¹, Jorge Alvariñas¹, Pilar Cean¹, Claudia Folino¹, Julio César Bragagnolo¹, Analía Dagum¹, Gustavo Frechtel¹, Alejandro Serra¹

RESUMEN

Introducción: la dislipidemia en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tiene una prevalencia del 35 al 56% y pese a nuevas opciones terapéuticas las estatinas aún son las drogas de primera elección para su tratamiento.

Objetivos: analizar las posibles interacciones farmacológicas entre las estatinas y los fármacos no insulínicos utilizados en pacientes diabéticos para el descenso de la glucemia.

Dado que la inhibición de las estatinas sobre la HMG-CoA es altamente selectiva no se esperan interacciones farmacodinámicas. En cambio, en la farmacocinética tiene varios niveles donde pueden presentarse interacciones con otros fármacos. Hasta el momento se han descrito tres niveles principales de interacciones farmacocinéticas: a nivel del transportador de membrana OATP1B1, del citocromo P450 y de la absorción.

Materiales y métodos: revisión bibliográfica.

Conclusiones: luego de analizar la interacción de estatinas con metformina, sulfonilureas, tiazolidindionas, inhibidores DPP4, agonistas GLP-1 e inhibidores de SGLT2 concluimos que es escasa la disponibilidad de estudios de interacciones farmacológicas en pacientes diabéticos. Si bien se describen ciertas interacciones que modifican el AUC y Cmax, no se evidenciaron implicancias clínicas.

Palabras claves: estatinas, interacciones farmacológicas, agentes diabéticos no insulínicos.

ABSTRACT

Introducción: *dislipemia prevalence in type 2 diabetes is very often, between 35 to 56%; and despite new therapeutic options, statins continue being the drugs of first choice for treatment.*

Objectives: *analyze the possible pharmacological interactions between statins and non-insulin drugs used in type 2 diabetic patients to normalize blood glucose.*

Inhibition of statins on HMG-CoA is highly selective, so pharmacodynamic interactions are not expected. But regarding pharmacokinetics, there are several levels where interactions with other drugs may occur. Three main levels of pharmacokinetic interactions have been described so far: membrane transporter OATP1B1, cytochrome P450 and absorption.

Materials and methods: *bibliographic review*

Conclusions: *after analyzing the interaction of statins with metformin, sulfonylureas, thiazolidinediones, DPP4 inhibitors, GLP-1 agonists and SGLT2 inhibitors, we conclude that the availability of studies of pharmacological interactions in type 2 diabetic patients is scarce. Some interactions that modify AUC and Cmax were described, but no clinical implications were evident.*

Key words: *statins, pharmacological interactions, non-insulinal antidiabetic agents.*

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (47-57)

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (47-57)

¹ Comité de Farmacología de la Sociedad Argentina de Diabetes

Contacto del autor: Cristian Suárez Cordo
E-mail: csuarezcordo@gmail.com
Correspondencia: Paraguay 1307, piso 8° ofic. 74
(C1057AAU), CABA, Argentina
Tel: (011) 11-5938-9511

Fecha de trabajo recibido: 16/05/17
Fecha de trabajo aceptado: 26/06/17

Conflictos de interés: Cristián Suárez Cordo: participación en disertaciones para Eli Lilly y Boehringer Ingelheim. Susana Salzberg: participación en disertaciones para Pfizer, AstraZeneca, Novo Nordisk; investigación en Eli Lilly, Sanofi, Merck. Jorge Alvariñas: recibió honorarios por conferencias, asesoramiento, consultoría, cursos de los laboratorios

Sanofi, AstraZeneca, Merck, Novo Nordisk, Craveri, Roche. Pilar Cean: recibió honorarios de AstraZeneca y actualmente de Boehringer Ingelheim. Claudia Folino: asesoró a Boehringer Ingelheim, Gador y Genzyme. Julio César Bragagnolo: recibió honorarios de consultoría, disertación o entrenamiento de disertantes o apoyo por asistencia a congresos o equipamiento institucional por AstraZeneca, Denver Farma, Investi Farma, Janssen, Montpellier, Novartis, Novo Nordisk, Roche y Sanofi. Analía Dagum: sin conflictos de interés. Gustavo Frechtel: recibió honorarios por conferencias, consultoría, investigación, asesoramiento a Sanofi Aventis, Eli Lilly, Merck, Novo Nordisk, AstraZeneca. Alejandro Serra: asesor médico en Química Montpellier.

INTRODUCCIÓN

La dislipidemia en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tiene una prevalencia del 35 al 56%¹. Esta entidad se caracteriza por presentar colesterol de baja densidad (LDL-C) normal o levemente aumentado, una disminución del colesterol de alta densidad (HDL-C) e incremento de los triglicéridos; ese perfil se conoce como fenotipo lipídico aterogénico o tríada lipídica². Esto representa un gran porcentaje de los pacientes que se evalúa diariamente en la práctica asistencial en diabetes.

Pese a las nuevas opciones terapéuticas, las drogas de primera elección para el tratamiento de la dislipidemia diabética aún son las estatinas³. Teniendo en cuenta que generalmente un alto porcentaje de personas con diabetes requiere más de un fármaco para su control glucémico y muchos a su vez presentan dislipidemia, es común que las estatinas se usen concomitantemente con fármacos antidiabéticos. Mediante esta revisión proponemos analizar las posibles interacciones farmacológicas entre las estatinas y los fármacos no insulínicos utilizados para el descenso de la glucemia.

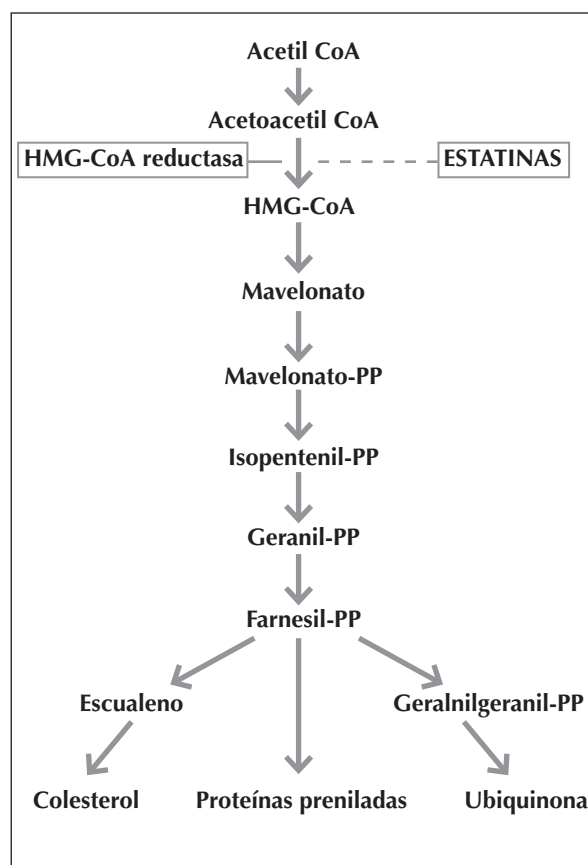
Estatinas

Este grupo de drogas actúa al inhibir competitivamente a la enzima hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa). La HMG-CoA reductasa cataliza la conversión de HMG-CoA a mevalonato, el paso limitante para la síntesis del colesterol (Figura 1). Mediante esta inhibición, las estatinas logran disminuir el colesterol intracelular a nivel hepático, lo que produce un aumento de la expresión del receptor de LDL en la superficie hepatocitaria y una mayor extracción del LDL-C circulante.

A su vez, las estatinas logran disminuir la concentración de triglicéridos, aumentan el HDL-C, reducen la síntesis hepática de la apolipoproteína B100 y la generación de lipoproteínas ricas en triglicéridos⁴.

Las estatinas tienen otros efectos de tipo pleiotrópicos que contribuyen a sus beneficios. Éstos incluyen la mejoría en la función

endotelial, la modificación de la respuesta inflamatoria, la reducción de la proliferación de las células del músculo liso y del depósito de colesterol⁵. Como consecuencia de estos cambios, distintos estudios randomizados a gran escala demostraron que las estatinas logran disminuir la morbimortalidad en pacientes con o sin enfermedad cardiovascular (ECV) previa mediante el enlentecimiento de la progresión de la placa aterosclerótica e incluso favorecen la regresión de la misma. La reducción de tamaño del *core* lipídico de la placa impediría que ésta se rompa, con la posterior hemorragia intramural y trombosis intraluminal que el accidente de placa conlleva^{4,6}.



PP: pirofosfato.

Figura 1: Síntesis del colesterol⁷.

Existen siete estatinas aprobadas por las entidades regulatorias: atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina, rosuvastatina y pitavastatina. La cerivastatina fue retirada del mercado por casos de rabdomiólisis e

insuficiencia renal en el año 2001⁸. Si bien estas drogas actúan mediante el mismo mecanismo de acción, existen diferencias a nivel de la farmacodinamia y farmacocinética que condicionan la elección de cada una, como también influyen en las potenciales interacciones.

La lovastatina, pravastatina y simvastatina son derivados fúngicos, mientras que la atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina y rosuvastatina son compuestos sintéticos. La simvastatina es una prodroga y debe metabolizarse para generar su metabolito activo.

Todas estas moléculas poseen un anillo hidrofóbico que se une de manera covalente a la enzima HMG-CoA para lograr su inhibición. Difieren entre sí por los distintos grupos que se adhieren al anillo, dándole así características de lipofílicas o hidrofílicas que modifican sus cualidades farmacocinéticas⁴ (Tabla 1).

	Característica	Solubilidad	Vida ½ de eliminación (h)
Fluvastatina	Sintética	Lipofílica	1,2
Lovastatina	Derivado fúngico	Lipofílica	3
Pitavastatina	Sintética	Lipofílica	11
Simvastatina	Derivado fúngico	Lipofílica	2
Rosuvastatina	Sintética	Hidrofílica	19
Pravastatina	Derivado fúngico	Hidrofílica	1,8
Atorvastatina	Sintética	Lipofílica	14

Tabla 1: Características de las diferentes estatinas⁴.

Farmacocinética

Absorción

Todas las estatinas se absorben de manera rápida luego de su administración por vía oral y alcanzan el pico plasmático a las 4 hs.

La lovastatina actúa de manera más eficiente cuando se administra con las comidas, mientras que la biodisponibilidad de atorvastatina, fluvastatina y pravastatina disminuye. Se desconoce la implicancia clínica de este fenómeno. No se ha observado este efecto entre la simvastatina y la rosuvastatina y la comida⁴.

Vida media de eliminación

Aquellas estatinas que poseen una vida media de eliminación larga, como la atorvasta-

tina y rosuvastatina, pueden administrarse en cualquier momento del día. Para las que poseen una vida media más corta, se prefiere la administración por la tarde para que su efecto máximo coincida con la mayor producción endógena de colesterol.

Rosuvastatina y pravastatina se eliminan por la vía biliar y por secreción tubular, mientras que la principal vía de eliminación del resto de las estatinas es por las heces a través de la vía biliar⁹.

Biodisponibilidad sistémica

Todas las estatinas tienen baja biodisponibilidad sistémica (menor al 20%) debido a un importante primer paso de extracción hepático. McKenney ha postulado que la estatina ideal sería aquella sin biodisponibilidad sistémica porque el sitio de acción es hepático para evitar, de esta manera, los efectos adversos. Tal es el caso de la ya retirada del mercado cerivastatina que posee una biodisponibilidad sistémica del 60%. Sin embargo, cierto porcentaje de biodisponibilidad sistémica se necesita para dar lugar a los efectos pleiotrópicos de las estatinas sobre el endotelio y la respuesta inflamatoria. Parecería que mantener un mínimo de biodisponibilidad sistémica sería lo deseado^{10,11}.

Para aquellas estatinas lipofílicas (Tabla 1), el ingreso al hígado es por difusión pasiva. En el caso de la pravastatina y rosuvastatina, por sus características hidrofílicas, cuentan con transportadores que les permiten el ingreso al hepatocito, siendo los transportadores más importantes los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATPs)^{4,12}.

Metabolismo

A excepción de la pravastatina, las estatinas se metabolizan principalmente por la familia de enzimas del citocromo P450 (CYP450), compuesta por más de 30 isoenzimas. Estas isoenzimas se encuentran mayormente en el hígado y se encargan de transformar compuestos lipofílicos en hidrofílicos para permitir su excreción. La pravastatina se elimina a tra-

vés de un proceso de sulfonización hepática y no utiliza el CYP450.

El CYP3A4 es el responsable de la metabolización de lovastatina, simvastatina y atorvastatina. Fluvastatina se metaboliza principalmente por el CYP2C9, aunque participan en menor medida el CYP3A4 y CYP2C8. La rosuvastatina no se metaboliza íntegramente vía CYP, aunque en el 10% de la metabolización participa el CYP2C9^{9,10}.

El CYP3A4 también se encuentra presente en la mucosa intestinal, probablemente con la función de catabolizar posibles toxinas previamente a su absorción. Este CYP intestinal se encarga de catabolizar cierto porcentaje de estatinas antes de ser absorbido. La inhibición del CYP3A4, por ejemplo por el consumo diario excesivo de jugo de pomelo, causa un aumento de la absorción de estos fármacos, entre otros¹³.

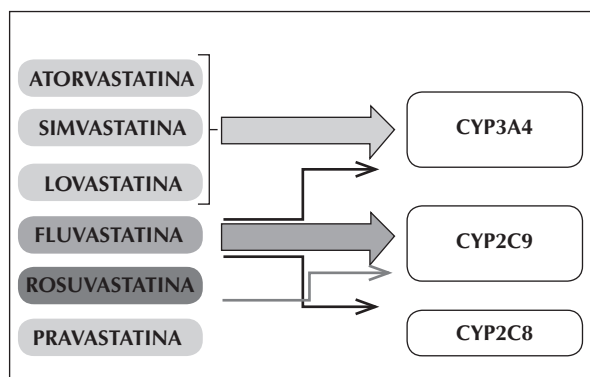


Figura 2: Metabolización de estatinas por las isoformas del CYP450^{9,10}.

Las proteínas transportadoras de aniones orgánicos (OATPs), específicamente la OATP1B1 codificada por el gen SLCO1B1, media la captación de estatinas desde la sangre portal hacia el hepatocito. La inhibición del OATP1B1, por ejemplo por la ciclosporina, puede aumentar la cantidad de estatina circulante y favorecer la aparición efectos adversos. Otras proteínas que intervienen en el transporte de estatinas son OATP1B3, OATP2B1, glicoproteína P, proteínas asociadas a la resistencia multidroga 1 y 2 (MDR1 y MRP2), proteína de resistencia al cáncer de

mama (BCRP) y polipéptido cotransportador de sodio y taurocolato (NTCP).

A nivel muscular, los transportadores OATP2B1 y las proteínas asociadas a la resistencia multidroga MRP1, MRP4 y MRP5 participan en el flujo de estatinas dentro y fuera de la célula del músculo esquelético. Si bien la función de estos transportadores es incierta, se estima que participarían en interacciones medicamentosas^{9,14}.

Interacciones medicamentosas

Las interacciones entre drogas pueden ocurrir a nivel de la farmacodinamia o farmacocinética. La inhibición de las estatinas sobre la HMG-CoA es altamente selectiva por lo que no se esperan interacciones farmacodinámicas. Sin embargo, la farmacocinética tiene varios niveles donde pueden presentarse interacciones con otros fármacos. Sólo abordaremos las interacciones de las estatinas con los antidiabéticos no insulínicos, sin avanzar sobre todas las posibles interacciones que pueden ocurrir con la utilización de otros fármacos en esta población de pacientes con diabetes y dislipemia.

Se ha realizado una revisión bibliográfica que incluyó las publicaciones de los últimos 15 años que relacionan el uso de antidiabéticos orales no insulínicos con estatinas. Describimos los grupos de antidiabéticos con sus potenciales interacciones. Se detallan a continuación las interacciones *in vitro*, cuando éstas hayan sido estudiadas, y luego las interacciones *in vivo*. En el caso de las interacciones *in vivo*, se utilizan los valores del área bajo la curva (AUC) y la concentración plasmática máxima (Cmax) de las monodrogas y de la combinación. Para comparar el efecto de la adición de una droga a la otra en la farmacocinética, se emplea el cociente de la media geométrica y su intervalo de confianza que resulta de la división de la AUC o la Cmax de la combinación de drogas sobre la AUC o Cmax de la monodroga. Este porcentaje y su intervalo de confianza permiten estimar el efecto de la adición de una droga a otra en su AUC y Cmax.

Para comenzar, es importante destacar que se han descrito hasta el momento tres niveles principales de interacciones farmacocinéticas: a nivel del transportador de membrana OATP1B1, del citocromo P450 y de la absorción.

Clasificación según el tipo de interacción

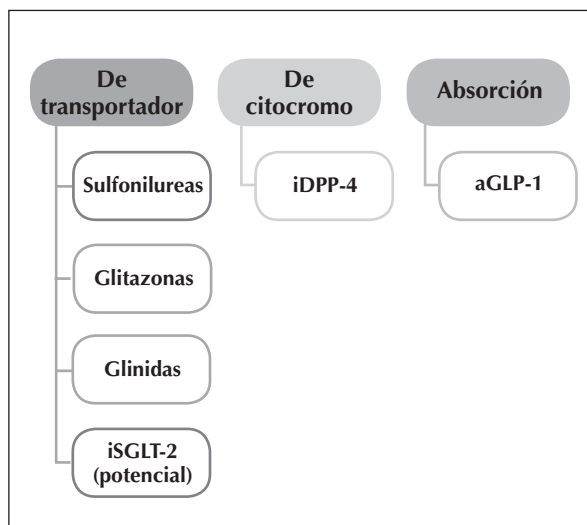


Figura 3: Clasificación de los niveles de interacción de los antidiabéticos orales con estatinas.

Sulfonilureas

Las interacciones farmacológicas que se asocian a sulfonilureas pueden derivar en hipoglucemias severas, lo cual incrementaría la morbimortalidad¹⁵.

La rosuvastatina actúa mediante la inhibición de la HMG-CoA reductasa dentro de los hepatocitos, por lo cual es crucial su ingreso dentro de ellos para producir el efecto hipolipemiante. La rosuvastatina es tomada de la circulación

portal en forma eficiente por polipéptido 1B1 transportador orgánico de aniones (OATP1B1). Van de Steeg et al. realizaron un estudio para conocer la existencia de interacciones entre rosuvastatina y diferentes antidiabéticos orales a nivel de OATP1B1 y su variante OATP1B1 *15. La variante OATP1B1 *15 se asocia a una disminución del transporte de rosuvastatina al interior del hepatocito. Esta variante se presenta en un 2,9% de la población de África Subsariana, y Sur y Centro de Asia, y en un 15 a un 24% en el norte de África, Europa, región de Medio Este y América. Como resultados de esta investigación, se encontró que la glimepirida y glipizida son inhibidoras *in vitro* significativas del transporte de rosuvastatina mediado por la OATP1B1. La gliclazida se caracterizó como inhibidora débil en concentraciones altas. Para este grupo de drogas la mayor lipofilicidad se asocia a mayor potencia en la inhibición del transporte de rosuvastatina vía OATP1B1. La relevancia clínica de estas interacciones aún no está establecida debido a la ausencia de estudios clínicos publicados a la fecha¹⁶.

Un estudio de cohorte, en una población estadounidense de Medicare que recibía glipizida y glimepirida asociadas a estatinas, describió el efecto que podría tener esta interacción farmacocinética en la práctica clínica. Sobre un total de 592.872 personas expuestas a sulfonilureas e hipolipemiantes, la incidencia de hipoglucemia severa fue de 5,8/100 personas-año pero el cálculo del hazard ratio no mostró asociación estadísticamente significativa entre los episodios de hipoglucemias y el empleo de estas drogas¹⁷.

Sulfonilureas y estatinas	
<i>In vitro</i> ¹⁶	Glimepirida y glipizida son inhibidores significativos del transporte de rosuvastatina (OATP1B1). La gliclazida es un inhibidor débil en concentraciones altas.
Clínica ¹⁷	Datos epidemiológicos no muestran incremento de hipoglucemias en pacientes que utilizan glimepirida/glipizida con estatinas. La relevancia clínica de estas interacciones no está completamente estudiada.

Tabla 2: Interacciones entre sulfonilureas y estatinas.

Glitazonas

Troglitazona y pioglitazona también se clasificaron como inhibidoras *in vitro* del transporte de rosuvastatina mediado por la OATP1B1¹⁷.

Aún no hay estudios que demuestren el efecto clínico de la inhibición del ingreso de rosuvastatina al hepatocito.

Glitazonas y estatinas	
In vitro ¹⁷	Troglitazona y pioglitazona son inhibidoras significativas del transporte de rosuvastatina (OATP1B1).
Clínica	No se dispone de estudios que determinen la implicancia clínica de esta interacción.

Tabla 3: Interacciones entre glitazonas y estatinas.

Biguanidas

La metformina es la única biguanida actualmente en uso y es el *gold standard* en el tratamiento de la DM2¹⁸. En el estudio de Van de Steeg et al., referido previamente, la metformina no demostró *in vitro* un efecto inhibitorio del transporte de rosuvastatina mediado por la OATP1B1 aún en concentraciones elevadas (1.000 µM)¹⁷. Otros estudios también detectaron que *in vitro* la metformina no interacciona con el OATP ni con el OCT1 (transportador de cationes orgánicos)¹⁹.

En Corea se efectuó un estudio en 31 voluntarios sanos, cuyo diseño fue randomizado,

abierto, de seis secuencias-tres períodos, cruzado, de dosis múltiples: rosuvastatina 10 mg o metformina 750 mg o la coadministración de ambas en forma diaria por cinco días consecutivos. La coadministración de rosuvastatina con metformina produjo aumentos significativos en la Cmax de rosuvastatina sin cambios significativos en la AUC de esta droga. A su vez, no se encontraron interacciones farmacocinéticas para la Cmax ni la AUC de metformina. A pesar de los cambios referidos previamente, éstos no se consideraron clínicamente significativos²⁰.

Metformina y estatinas					
In vitro ¹⁹	Metformina: no se ha demostrado inhibición del transporte de rosuvastatina a nivel de OATP1B1.				
In vivo	Metformina	Metformina + rosuvastatina	Cociente de la media geométrica (CMG) (% co/mono administración)	IC 90% CMG	p
Cmax (mg/mL)	1,49	1,41	94,66	87,38-102,54	0,2525
AUC (mg. h/mL)	10,81	9,94	91,7	86,42-97,87	0,0299
In vivo	Rosuvastatina	Rosuvastatina + metformina	Cociente de la media geométrica (% co/mono administración)	IC 90% CMG	p
Cmax (mg/mL)	14,20	17,41	122,63	110,27-136,39	0,0029
AUC (mg.h/mL)	160,22	175,11	109,30	102,37-116,70	0,0286

Tabla 4: Interacciones entre metformina y estatinas.

Glinidas

Estudios *in vitro* demostraron que la repaglinida inhibe en forma significativa el transporte mediado por la OATP (OATPB1, OATP1B3, OATP2B1) y por la OCT1 de la pravastatina¹⁹. Las potenciales consecuencias de la inhibición del transporte dentro del hepatocito de la pravastatina son:

1. Bloqueo de la eliminación biliar que incrementa las concentraciones plasmáticas y

aumenta el riesgo de efectos adversos.

2. Reducción del efecto de la droga, siempre y cuando su mecanismo de acción sea dentro del hepatocito (en este caso, inhibición de la HMG-CoA reductasa).

3. Incremento de los efectos extra-hepáticos, por ejemplo, aumento del riesgo de miotoxicidad¹⁹.

Glinidas y estatinas	
<i>In vitro</i> ¹⁹	Repaglinida inhibe el transporte de pravastatina.
Clínica	Esta interacción podría disminuir el efecto de las estatinas y aumentar la incidencia de efectos adversos como miotoxicidad. Sin embargo, no se dispone de estudios <i>in vivo</i> que lo verifiquen.

Tabla 5: Interacciones entre glinidas y estatinas.

Inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (iSGLT-2)

El perfil farmacocinético de los iSGLT-2 sugiere una baja propensión a interacciones con otras drogas¹⁸.

En un estudio abierto en sujetos sanos se han evaluado dapagliflozina y simvastatina y se halló un incremento en la el AUC para simvastatina y ácido de simvastatina de un 19 y 30% respectivamente. Recordemos que la simvastatina es una lactona y su metabolito β-hidroxiado (β-hidroxiácido de simvastatina o simvastatina ácida) es el que presenta actividad farmacológica.

Los datos de este estudio no se consideraron clínicamente significativos y la coadministración de ambas drogas fue bien tolerada²¹.

Estudios *in vitro* en microsomas hepáticos

humanos sugieren que la empagliflozina no es inhibidor ni inductor de las isoenzimas CYP450. Estudios conducidos en ovocitos de sapo demostraron que empagliflozina es sustrato del transportador OATP. Macha S et al. realizaron un estudio abierto, randomizado y cruzado con empagliflozina y simvastatina en individuos sanos. Simvastatina no afectó el AUC de las concentraciones plasmáticas de empagliflozina ajustada a cociente de la media geométrica o la Cmax. Sólo se detectaron mínimas desviaciones en el AUC de simvastatina cuando fue coadministrada con empagliflozina. Empagliflozina no tuvo efectos en el AUC de simvastatina ácida, su metabolito activo. Los autores concluyeron que no existen interacciones relevantes entre ambas drogas y que no se requiere ajuste en la dosis de estos fármacos al ser co-administrados²².

Inhibidores de iSGLT-2 y estatinas				
<i>In vitro</i> ²¹	Dapagliflozina	Dapagliflozina + simvastatina	Cociente de la media geométrica (% co/mono administración)	IC 90% CMG
AUC (ng.h/mL)	928	906	0,98	0,95-1,01
Cmax (ng/mL)	251	245	0,98	0,89-1,08
Clínica	Incremento en la el AUC para simvastatina 19%, ácido de simvastatina 30%. Cambios no significativos, no se requiere ajuste de dosis con la coadministración.			

Tabla 6: Interacciones entre ISGLT-2 (dapagliflozina) y estatinas.

<i>In vivo</i> ²²	Empagliflozina	Empagliflozina y simvastatina*	Cociente de la media geométrica (% co/mono administración)	IC 90% CMG
AUC (nmol.h/L)	5.680	5.800	102,05	98,90 -105,29
Cmax (nmol/L)	806	876	109,49	96,91-123,69
	Simvastatina	Simvastatina + empagliflozina	Cociente de la media geométrica (% co/mono administración)	IC 90% CMG
AUC (nmol.h/L)	40,4	40,2	101,26	80,06-128,07
Cmax (nmol/L)	9,9	9,4	97,18	76,30-123,77
Clínica	No existen interacciones relevantes entre estas dos drogas y no se requiere ajuste en la dosis de estos fármacos.			

*Las dosis utilizadas fueron 25 mg de empagliflozina y 40 mg de simvastatina.

Tabla 7: Interacciones entre ISGLT2 (empagliflozina) y estatinas.

Agonistas del receptor del péptido similar glucagón tipo 1 (aGLP-1)

Liraglutide, como otros agonistas GLP-1, retrasa el vaciado gástrico. Se realizó un estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo de dos períodos cruzados en dos grupos de sujetos, con el objetivo de investigar el grado de absorción gastrointestinal de las drogas que se utilizan en forma concomitante. Una de ellas, la atorvastatina (representante del grupo de drogas de baja solubilidad y alta permeabilidad), en dosis de 40 mg/día, se estudió en sujetos sanos que recibieron liraglutide 1,8 mg o placebo.

Durante la administración de liraglutide (en meseta), la atorvastatina administrada mostró retrasos en la Cmax, iguales o mayores a 2 hs y no alcanzó los criterios de bioequivalencia para la Cmax, la cual se presentó reducida en un 27-38%. A pesar de ello, el AUC para atorvastatina sólo mostró cambios menores, los cuales no fueron considerados clínicamente relevantes²³.

Con respecto a exenatide, esta droga ha sido estudiada con lovastatina en sujetos sanos. No se han detectado cambios significativos y no se recomienda ajuste de dosis en estas combinaciones¹⁸⁻²⁴.

Agonistas GLP-1 y estatinas				
<i>In vitro</i> ²³	Atorvastatina	Liraglutide + atorvastatina	Cociente de la media geométrica (% co/mono administración)	IC 90% CMG
AUC (ng.h/mL)	61,6	57,8	0,95	0,89-1,01
Cmax (ng/mL)	12,1	7,4	0,62	0,53-0,72
Clínica	Si bien se observa retraso en la absorción, estos cambios no fueron considerados clínicamente relevantes.			

Tabla 8: Interacciones entre agonistas de GLP-1 y estatinas.

Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (iDPP-4)

Saxagliptina es metabolizada por la CYP3A4 a su forma activa, sin inhibir ni inducir a esta enzima. La simvastatina comparte la vía metabólica a través de la CYP3A4²⁵.

La administración de saxagliptina 10 mg y simvastatina 40 mg/día a sujetos sanos aumentó el AUC de saxagliptina en un 12% y la Cmax en un 21%. La exposición media de la CYP3A4 generadora del metabolito activo de saxagliptina, el 5-hidroxisaxagliptina, dismi-

nuyó con la coadministración en un 2%. No se esperan interacciones relevantes con la coadministración de ambas drogas. La dosis de saxagliptina no requiere de ajuste si se coadministra con un sustrato o inhibidor moderado de la CYP3A4. La dosis de 2,5 mg se propone cuando es coadministrada con un potente inhibidor de la CYP3A4 (por ejemplo, el ketoconazol)²⁵⁻²⁶.

Vildagliptina no presenta interacciones farmacocinéticas al administrarla junto con simvastatina, sin cambios significativos en la Cmax y AUC, lo cual indica que no se afecta la absorción de la combinación y se considera bioequivalente²⁷⁻³⁰.

La coadministración de simvastatina y sitagliptina en individuos sanos no presentó efectos farmacocinéticos importantes para los inhibidores HMG-CA reductasa sin requerir ajuste de dosis en estos casos^{25,27}. Sin embargo, se reportaron varias situaciones de rabdomiólisis en pacientes que recibieron esta combinación cuando coexiste falla renal con la posibilidad de que altas dosis de sitagliptina empeoren la función renal y precipiten el cuadro a través de un incremento

de los niveles de simvastatina²⁸. También se han reportado casos cuando se combina sitagliptina con lovastatina²⁹.

La causalidad entre estas asociaciones no puede realizarse a partir de reportes de casos, y deben efectuarse otros estudios para dilucidar potenciales mecanismos. A partir de estas observaciones no es posible confirmar interacciones farmacocinéticas entre simvastatina y sitagliptina²⁵.

Se ha realizado un estudio en sujetos sanos para evaluar los potenciales efectos de linagliptina (10 mg/d) en la farmacocinética de la simvastatina (40 mg/d). Los efectos de linagliptina no fueron considerados clínicamente relevantes teniendo en cuenta la seguridad y tolerabilidad, y no se recomienda ajuste de dosis cuando ambas drogas se administran juntas^{25,30}.

La alogliptina, un IDPP-4 no comercializado en nuestro país, en dosis de 25 mg fue estudiada en coadministración con atorvastatina 80 mg una vez al día por siete días en sujetos sanos. Se reportaron incrementos leves y no significativos (<9% de incremento) en la AUC²⁴, Cmax y Cmin²⁵.

Inhibidores de DPP-4 y estatinas				
<i>In vitro</i> ²⁵⁻²⁶	Saxagliptina	Saxagliptina + simvastatina	Cociente de la media geométrica (% co/mono administración)	IC 90% CMG
AUC (ng.h/mL)	153	172	1,12	1,09-1,15
Cmax (ng/mL)	44	54	1,21	1,11-1,31
	Saxagliptina	Simvastatina + saxagliptina	Cociente de la media geométrica (% co/mono administración)	IC 90% CMG
AUC (ng.h/mL)	30	32	1,04	0,94,-1,15
Cmax (ng/mL)	7,4	6,5	0,88	0,74,-1,06
Clínica	No se esperan interacciones relevantes con la coadministración de estas dos drogas.			

Tabla 9: Interacciones entre iDPP-4 (saxagliptina) y estatinas.

<i>In vivo</i> ²⁷⁻³⁰	Vildagliptina	Vildagliptina + simvastatina	Cociente de la media geométrica (% co/mono administración)	IC 90% CMG
AUC (ng.h/mL)	2195,9	2451,7	1,11	1,07-1,15
Cmax (ng/mL)	594,7	661,0	1,11	1,06-1,17
	Simvastatina	Simvastatina + vildagliptina	Cociente de la media geométrica (% co/mono administración)	IC 90% CMG
AUC (ng.h/mL)	126,9	131,8	0,97	0,88-1,07
Cmax (ng/mL)	25,0	26,0	0,96	0,86-1,07
Clínica	No se esperan interacciones relevantes con la coadministración de ambas drogas.			

Tabla 10: Interacciones entre iDPP-4 (vildagliptina) y estatinas.

<i>In vivo</i> ²⁷	Simvastatina	Simvastatina + sitagliptina	Cociente de la media geométrica (% co/mono administración)	IC 90% CMG
AUC (ng.h/mL)	57,9	61,1	1,06	0,88-1,26
Cmax (ng/mL)	13,1	12,2	0,94	0,66-1,34
Clínica	Sin implicancias clínicas. Sin embargo hubo reportes de casos de rabdomiólisis en pacientes con insuficiencia renal.			

Tabla 11: Interacciones entre iDPP-4 (sitagliptina) y estatinas.

<i>In vivo</i> ³⁰	Simvastatina	Simvastatina + linagliptina	Cociente de la media geométrica (% co/mono administración)	IC 90% CMG
AUC (ng.h/mL)	26,4	35,4	134,2	119,4-150,7
Cmax (ng/mL)	6,29	6,92	11,0	89,3-135,6
Clínica	Sin implicancias clínicas, no se requiere ajuste de dosis.			

Tabla 12: Interacciones entre iDPP-4 (linagliptina) y estatinas.

CONCLUSIONES

Dada la prevalencia de dislipidemia en pacientes con diabetes, es frecuente el uso de fármacos antidiabéticos no insulínicos con fármacos hipolipemiantes como las estatinas. De nuestra revisión, podemos concluir que la información disponible para el análisis de las interacciones entre antidiabéticos no insulínicos y estatinas es limitada, teniendo en cuenta que una parte de los estudios aquí comentados tienen datos de la interacción entre drogas *in vitro* y otra parte de los estudios tienen datos de la interacción entre drogas *in vivo* en sujetos

sanos. Es escasa la disponibilidad de estudios de interacciones farmacológicas en pacientes diabéticos; si bien se describen ciertas interacciones que modifican el AUC y Cmax, no se evidenciaron implicancias clínicas.

Además de la escasez de datos en pacientes diabéticos, consideramos que existe un potencial sub-reporte de interacciones/efectos secundarios asociados a la coadministración de antidiabéticos no insulínicos y estatinas, probablemente por la falta de conocimiento de las potenciales interacciones farmacocinéticas entre ambos grupos de drogas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Szalat A, et al. Managing dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2016; 30:431-444.
2. Taskinen M, et al. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2015; 239:483-495.
3. Srikanth S. Management of dyslipidemia in patients with hypertension, diabetes and metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2016; 18:76.
4. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2004; 19:117-125.
5. Liao JK. Beyond lipid lowering: the role of statins in vascular protection. *Int J Cardiol* 2002; 86:5-18.
6. Lennerniis H, Fager G. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors similarities and differences. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32 (5): 403-425.
7. Corsini A, et al. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacology & Therapeutics* 1999; 84:413-428.
8. FDA Drug Safety Communication: Baycol (cerivastatin sodium tablets) Aug 2001. Disponible en: www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm172268.htm
9. Bellosta S, Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions. *Expert Opinion on Drug Safety* 2012; 11:933-946.
10. McKenney J. Pharmacologic characteristics of statins. *Clin Cardiol* 2003; 26 (Suppl III):32-38.
11. García MJ, et al. Clinical pharmacokinetics of statins. *Methods find. Exp Clin Pharmacol* 2003; 25(6): 457-481.
12. Pertti J, et al. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2006; 80(6):565-581.
13. Sorokin A. Rhabdomyolysis associated with pomegranate juice consumption. *Am J Cardiol* 2006; 98(5):705-6.
14. Hirota T, Ieiri I. Drug-drug interactions that interfere with statin metabolism. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 2015; 11:1435-1447.
15. Schelleman H, Han X, Brensinger CM, et al. Pharmacoeconomic and *in vitro* evaluation of potential drug-drug interactions of sulfonylureas with fibrates and statins. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78: 639-648.
16. Leonard CE, Bilker WB, Brensinger CM, et al. Severe hypoglycemia in users of sulfonylurea antidiabetic agents and antihyperlipidemics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2016; 99; 538-547.
17. Van de Steeg E, Grupink R, Schreurs M, et al. Drug-drug interactions between rosuvastatin and oral antidiabetic drugs occurring at the Level of OATP1B1. *Drug Metab Dispos* 2013; 41: 592-601.
18. Amin M, et al. Pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus: an update on drug-drug interactions. *Drug Saf* 2014; 37:903-919.
19. Bachmakov I, Glaeser H, Fromm MF, et al. Interaction of oral antidiabetic drugs with hepatic uptake transporters focus on organic anion transporting polypeptides and organic cation transporter. *Diabetes* 2008; 57: 1463-69.
20. Lee D, et al. Pharmacokinetic interaction between rosuvastatin and metformin in healthy Korean male volunteers: a randomized, open-label, 3-period, crossover, multiple-dose study. *Clinical Therapeutics* 2014; 36: 1171-1181.
21. Kasichayanula S, et al. Lack of pharmacokinetic interactions between dapagliflozin and simvastatin, valsartan, warfarin, or digoxin. *Adv Ther* 2012; 29(2):163-77.
22. Macha S, Lang B, Pinnetti S, et al. Pharmacokinetics of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter-2 inhibitor, and simvastatin following co-administration in healthy volunteers. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2014; 52:973-980.
23. Malm-Erjefält M, et al. Effect on the gastrointestinal absorption of drugs from different classes in the biopharmaceutics classification system, when treating with liraglutide. *Mol Pharmaceutics* 2015; 12, 4166-4173.
24. Kothare PA, et al. Effect of exenatide on the steady-state pharmacokinetics of digoxin. *J Clin Pharmacol* 2005; 45(9):1032-7.
25. Sheen A, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (gliptins) focus on drug-drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49 (9): 573-588.
26. Patel CG, et al. Two-way pharmacokinetic interaction studies between saxagliptin and cytochrome P450 substrates or inhibitors: simvastatin, diltiazem extended-release, and ketoconazole. *Clin Pharmacol* 2011; 2: 13-25.
27. Bergman AJ, et al. Effect of sitagliptin on the pharmacokinetics of simvastatin. *J Clin Pharmacol* 2009; 49: 483-8.
28. Kao DP, et al. Renal failure and rhabdomyolysis associated with sitagliptin and simvastatin use. *Diabet Med* 2008; 25: 1229-30.
29. DiGregorio RV, et al. Rhabdomyolysis caused by a potential sitagliptin-lovastatin interaction. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 352-6
30. Graefe-Mody U, et al. Effect of linagliptin (BI 1356) on the steady-state pharmacokinetics of simvastatin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010; 48: 367-74.