

## Efectos secundarios orales de las estatinas

Montserrat Pascual Cruz <sup>1</sup>, Eduardo Chimenos Küstner <sup>2</sup>, José António García Vicente <sup>3</sup>, Xavier Mezquiriz Ferrero <sup>4</sup>, Eulalia Borrell Thio <sup>4</sup>, José López López <sup>2</sup>

(1) Médico estomatólogo. ABS (Área Básica de Salud) Sant Roc Badalona. Profesora asociada Facultad de Medicina UAB

(2) Médico estomatólogo. Profesor Titular de Medicina Bucal. Facultad de Odontología U.B.

(3) Farmacólogo clínico. SAP (Servicio de Atención Primaria) Badalona y San Adrián de Besos

(4) Médico de Familia. ABS Sant Roc Badalona. Tutor residentes mfc (Medicina Familiar i Comunitaria) Barcelones Norte y Maresme

### Correspondencia:

Dra Montse Pascual Cruz  
el Pallars 5/1, 01<sup>a</sup>  
08019 Barcelona, Spain  
[E-mail20673mpc@comb.es](mailto:E-mail20673mpc@comb.es)

Recibido: 17/12/2006

Aceptado: 12/07/2007

Pascual-Cruz M, Chimenos-Küstner E, García-Vicente JA, Mezquiriz-Ferrero X, Borrell-Thio E, López-López J. Efectos secundarios orales de las estatinas. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008 Mar 1;13 Supl 2:78-82.

© Medicina Oral S. L., c.l.f., B 96689336 - ISSN 1698-4447

### Indexación:

Index Medicus MEDLINE PubMed  
-EMBASE -Exc-rcpln Medica  
-SCOPUS  
-Indic-MédicwEspañol  
-IBECs

Originally cited as: Pascual-Cruz M, Chimenos-Küstner E, Garcia-Vicente JA, Mezquiriz-Ferrero X, Borrell-Thio E, López-López J. Adverse side effects of statins in the oral cavity. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008 Feb 1;13(2): E9S-1 O1.

Full article in ENGLISH:

URL: <http://www.medicinaoral.com/medoralfreeOI/v13i2/medoralv13i2p9S.pdf>

### Resumen

Los niveles plasmáticos elevados de colesterol son un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. Las estatinas son fármacos que actúan inhibiendo la síntesis de colesterol a nivel hepático y extrahepático, considerándose actualmente fármacos de elección en el tratamiento de la hipercolesterolemia.

Objetivos: Evaluar si el uso de estatinas se asocia a efectos secundarios en la cavidad oral. Evaluar la sintomatología oral tras la retirada temporal de las estatinas.

Diseño: Estudio observacional, preliminar.

Material y métodos: Pacientes entre 50-70 años, diagnosticados de hipercolesterolemia y en tratamiento con estatinas, remitidos desde la consulta del médico de familia (MF) a la consulta odontológica. Allí se realizaba una primera visita, con anamnesis sobre sintomatología oral. Se retiraba el tratamiento con estas, se solicitaba analítica general y visita de control a los siete y quince días. Se evaluaba el índice de mejoría (IM) y/o índice de remisión (IR) de la sintomatología oral. Se reintroducía la medicación, informando al MF de la evolución del paciente. La sintomatología se registraba en hoja de recogida de datos diseñada a tal efecto. Criterios de exclusión: negativa del paciente, toma de fármacos productores de sequedad de boca, síndrome de Sjogren.

Resultados: n=26 pacientes; sequedad de boca en 23 (88,5%), con IM 17, picor en 15 (57,7%) con IM en 6 (40%), amargor en 14 (53,8%), con IR en 13 (92,8%). Tos en 12 (46,1%), con IM en 11 (91,7%).

Discusión: Alto porcentaje de síntomas orales asociado a la toma de estatinas. Mejoría importante tras la retirada temporal de la medicación. Ausencia de bibliografía en relación a los efectos secundarios a nivel oral de las estatinas. Este estudio preliminar presenta la limitación de un tamaño de muestra pequeño. Sería preciso el diseño de estudios experimentales, para establecer de forma cierta la relación entre uso de estatinas y sintomatología oral.

**Palabras clave:** Hipercolesterolemia, estatinas, efectos orales.

### Abstract

Increased plasma levels of cholesterol are high risk factors of cardiovascular disease. Statins are drugs that inhibit cholesterol synthesis at both pancreatic and extrahepatic levels, being the treatment of choice for hypercholesterolemia.



**Objective:** To analyze the side effects of statins in the mouth cavity, and to analyze the symptoms after interruption of the treatment.

**Design:** Observational study, preliminary.

**Material and methods:** Patients aged 50-70, diagnosed with hypercholesterolemia and undergoing treatment with statins, referred from their primary care physician to the dentist's office. Anamnesis over oral symptoms was performed in the first visit. Statin treatment was discontinued, followed by lab tests and control visits seven and fifteen days later. We monitored the improvement and/or remission of oral symptoms. Statin treatment was resumed, sending out a report of the patient evolution to the PCP. SY111ptO111 were registered in sheet specially designed for the study.

**Exclusion criteria:** patient refusal, use of drugs for dry mouth treatment, Sjögren's syndrome.

**Results:** n=26 patients. Dry mouth patients: improvement in 17 out of 23 patients (88.5%). Itchiness: 6 out of 15 cases improved (57.7%). Bitterness: improvement in 13 out of 14 patients (53.8%). Cough: improvement in 11 out of 12 patients (46.1%).

**Discussion:** A high percentage of oral symptoms are associated to treatment with statins. There is a marked improvement after temporary interruption of the treatment. Little is known regarding the side effects of oral treatment with statins. This preliminary study includes a relatively small number of patients. The design of experimental treatments will be required to establish a true correlation between statin treatment and oral symptoms.

**Key words:** Hypercholesterolemia, statins, oral symptoms.

## Introducción

La dislipemia es una alteración del metabolismo lipídico, que se caracteriza por un aumento de una o varias fracciones lipídicas en el plasma sanguíneo.

Los dos tipos más importantes de lípidos circulantes son los triglicéridos y el colesterol, que se obtienen a partir de la alimentación o de la síntesis endógena por parte del hígado. Su ingestión es necesaria como elemento nutricional, ya que aporta energía y al mismo tiempo es esencial para la estructura de los órganos y tejidos y para la síntesis de hormonas y neurotransmisores (1). Los lípidos en la sangre circulan unidos a unas partículas proteicas formando las lipoproteínas. Las lipoproteínas obtenidas de los alimentos mediante absorción intestinal se transportan mediante unas estructuras llamadas quilomicrones. Estos quilomicrones, ligados a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) depositan los lípidos o grasas en el tejido adiposo y muscular, liberándose ácidos grasos que tienen una función de almacenamiento y que se transforman en energía.

Al mismo tiempo que se produce el proceso de absorción en el intestino, las células intestinales realizan un proceso de síntesis endógena de estructuras lipoproteicas de diferentes densidades, dependiendo de la composición y proporción de sus componentes; son las partículas VLDL (lipoproteína de muy baja densidad), LDL (lipoproteína de baja densidad) y HDL (lipoproteína de alta densidad).

Las partículas LDL son las que transportan el colesterol a los tejidos y cuando este se encuentra elevado constituye un factor de riesgo cardiovascular (cardiopatía isquémica, accidente vascular cerebral o enfermedad vascular periférica), en contraste con las partículas HDL, que transportan el colesterol al hígado y es considerado un factor protector de la enfermedad cardiovascular.

Los principales tipos de dislipemia, en función del predominio de la fracción aumentada, son:

- Hipertrigliceridemia: elevación de los triglicéridos plasmáticos.
- Hipercolesterolemia: elevación del colesterol plasmático.
- Dislipemias mixtas: elevación de los triglicéridos y del colesterol plasmático.

Las dislipemias también se pueden clasificar en función de su etiología:

- Primarias: se deben a una alteración propia del metabolismo de los lípidos, suelen ser familiares y hereditarias.
- Secundarias: se producen como consecuencia de otra enfermedad o de la toma de medicamentos, como ocurre en la diabetes mellitus descompensada, hipotiroidismo, alcoholismo, tratamiento con bloqueantes de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, etc.

Hablamos de dislipemia cuando se sobrepasan los valores considerados normales de colesterol total y de triglicéridos, que deben ser colesterol 200 mg/dl (en prevención primaria) y triglicéridos 160 mg/dl.

En España, la prevalencia de hipercolesterolemia varía de unas regiones a otras, estimándose entre un 14% y un 20% de la población adulta entre 18 y 75 años. Dependiendo de los autores, se consideran patológicas cifras de colesterol superiores a 200 o 250 mg/dl (1-8), situación que afecta entre 5 y 6 millones de españoles (5). Puede considerarse que la prevalencia de la hipercolesterolemia en la población española es alta. En personas de 35 a 64 años de edad, el 18% (18,6% en los varones y el 17,6% en las mujeres) tienen colesterolemia igual o superior a 250 mg/dl y el 57,8% (56,7% en los varones y el 58,6% en las mujeres) igual o superior a 200 mg/dl (4). En las mujeres se produce un incremento en la prevalencia de la hipercolesterolemia con la edad; sin embargo, en los varones no se observa este fenómeno (4).

Por último, debe señalarse que en EEUU entre 12 y 15 millones de personas presentan dislipemias, que están

siendo mayoritariamente tratadas con estatinas y en un futuro otros 35 millones de personas serán candidatas al tratamiento (3).

## Tratamiento de la dislipemia

### Medidas higienicodietéticas

El tratamiento de la dislipemia se basa en la adquisición de hábitos de vida saludables (medidas higienicodietéticas), orientados a reducir el riesgo cardiovascular. Entre ellos, cabe destacar:

- Dejar de fumar.
- Reducir el consumo de alcohol a menos de 30g/día en hombres y 20 g/día en mujeres. Suprimirlo totalmente en caso de hipertrigliceridemia.
- Mantener el peso ideal. Se recomendará dieta hipocalórica en casos de exceso de peso y reducir progresivamente la ingesta de ácidos grasos saturados y colesterol por debajo de 300 g diarios.
- Ejercicio físico aeróbico y adaptado a las características del sujeto (andar un mínimo de 30 minutos cada día).
- Dieta hipolipemiante.

Si después de la aplicación de estas medidas higienicodietéticas durante un periodo de tres a seis meses persiste la dislipemia, será necesario recurrir al tratamiento farmacológico (2).

### Tratamiento farmacológico

#### - Estatinas

Actúan limitando la síntesis del colesterol a nivel hepático y tejidos extrahepáticos, por lo que disminuyen el colesterol total (CT) y el cLDL (6). Tienen menos efecto sobre los niveles de cVLDL y triglicéridos (TG). Pueden elevar ligeramente los niveles de cHDL.

Las estatinas disponibles, por orden de aparición, son lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina y atorvastatina.

Su efecto farmacológico es dosis-dependiente, pero no lineal; es decir, a dosis elevadas no aumenta proporcionalmente.

Las estatinas deben prescribirse en monodosis e ingerirse por la noche, debido a que la velocidad máxima de síntesis de colesterol se produce entre las doce p.m y las tres de la madrugada.

En conclusión, estos son los fármacos de elección en el tratamiento farmacológico de las hipercolesterolemias (9).

#### - Fibratos

Actúan reduciendo la síntesis y favorecen la eliminación biliar del colesterol. Aumentan el catabolismo de los TG (6). Disminuyen sobre todo los TG y aumentan el cHDL. Tienen un menor efecto sobre el colesterol y cLDL que las estatinas.

Son útiles en las dislipemias mixtas, con predominio de hipertrigliceridemia.

#### - Resinas

Actúan interfiriendo la absorción de los ácidos biliares en el intestino, aumentando el paso del colesterol hepático

a ácidos grasos (2). Disminuyen el cLDL (menos que las estatinas), pero pueden aumentar los niveles de TG.

No son fármacos de primera elección en el tratamiento de las dislipemias.

#### - Ezetimiba (2,6)

Bloquea selectivamente la absorción de colesterol y esteroles vegetales en el yeyuno. No afecta la absorción de los TG o vitaminas liposolubles.

En monoterapia disminuye el cLDL un 15% y combinada a estatinas consigue reducirlas un 15-20% adicional. No se dispone de ensayos que hayan investigado su efecto sobre la morbimortalidad cardiovascular y se desconoce su seguridad a medio y largo plazo.

## Efectos adversos de las estatinas

Las estatinas están asociadas a un 26% de reducción de enfermedades cardiovasculares (angina, infarto de miocardio, ictus, etc.), pero también están asociadas a un porcentaje importante de efectos adversos (EA). A pesar de la abundancia de referencias bibliográficas en la literatura médica consultada (Medline, Cochrane) sobre EA producidos por estatinas, son inexistentes los estudios sobre tales efectos en la cavidad oral.

Matthew y cols., en un metaanálisis sobre EA de las estatinas, describieron que de 1000 pacientes tratados con estos fármacos, el 37% no presentaban patología cardiovascular, pero el 5% presentaba efectos adversos somáticos (3).

El EA más grave, pero a la vez menos frecuente, es la rabdomiolisis. También se ha descrito el aumento de la creatinfosfoquinasa (CPK), hasta alcanzar valores 10 veces superiores a los normales. Los EA más leves, como las mialgias y la elevación de los valores de las transaminasas hepáticas, representan aproximadamente dos tercios de los EA encontrados en este estudio, pero estos síntomas revierten al suprimir la medicación (3).

Según Horiuchi y cols., las estatinas parecen ser potentes estimuladores de la formación de hueso in vitro (10). En la cavidad oral el tratamiento con estatinas en combinación con medicamentos tradicionales usados para el tratamiento de la osteoporosis, como el 17-estradiol, aumenta la masa ósea en la mandíbula, especialmente en el hueso alveolar. Esto sugiere una supresión de la enfermedad periodontal en pacientes osteoporóticos y a su vez una disminución del riesgo de fracturas (10).

La frecuencia de aparición de EA por estatinas está relacionada con la potencia de la misma. Atorvastatina es la más potente por mg de principio activo y, por tanto, la que se asocia a más efectos indeseables. Fluvastatina es la menos potente y la que presenta menos EA. Simvastatina, pravastatina y lovastatina presentan riesgo medio de aparición de EA.

En nuestra experiencia en el Servicio de Odontología de Atención Primaria del Área Básica de Salud (ABS) Sant Roc (Badalona), se han observado distintos EA orales, manifestados espontáneamente por los pacientes de

forma bastante frecuente, que les producían malestar y desconcierto. Estos EA consisten en sequedad oral y de garganta, que algunos pacientes refieren acompañada de tos y necesidad de beber agua constantemente, así como gusto amargo, parestesias, escozor o picor de lengua (punta y/o bordes) y de la porción vestibular de los labios, además de insomnio.

### Hipótesis de trabajo

El tratamiento hipolipemiente con estas tinas podría ser causa de patología oral diversa.

### Objetivos

General: evaluar si el consumo de estatinas produce efectos secundarios en la cavidad oral.

Específicos:

- 1) describir y cuantificar la semiología.
- 2) evaluar su evolución tras la retirada de la medicación.

### Material y Método

Se realizó un estudio observacional de pacientes de la ABS Sant Roc (Badalona), con carácter de estudio preliminar.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes entre 50 y 70 años, con hipercolesterolemia (colesterol superior a 200 mg/dl), en tratamiento farmacológico con estatinas. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con síndrome de Sjögren o tratados con fármacos que producen sequedad oral (fármacos con actividad anticolinérgica, benzodiazepinas, diuréticos), pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o bronquitis crónica. Con estos criterios, la muestra obtenida fue de 28 sujetos. Dos de ellos, que presentaban tos, sequedad y picor, no quisieron continuar participando en el estudio, por lo que la muestra se redujo a 26 pacientes.

Se seleccionaron los pacientes en las consultas de Médicos de Familia del ABS durante un mes y de forma aleatoria, según los criterios de inclusión, derivándose directamente al servicio de odontología para revisión y estudio, previa información al paciente.

Se realizaron dos visitas a los sujetos participantes en el estudio. En la primera visita se recopilaron datos personales y datos de la historia clínica informatizada. En esta misma visita se realizó una anamnesis dirigida sobre molestias en la cavidad oral: sequedad, picor/parestesias, sabor amargo y tos y se interrogó sobre la presencia de insomnio, dejando expresar a los pacientes la presencia de algún otro síntoma. También se pidió una analítica que incluyó un estudio básico de salud, un estudio básico hepático, perfil lipídico, CPK, fosfatasas alcalinas y bilirrubina. Retiramos la estatina durante dos semanas a todos los sujetos porque se consideró como tiempo suficiente para la metabolización del fármaco y observación de los cambios.

En la segunda visita se valoraron los cambios y se evaluaron como índices de mejoría (IM) en caso de mejoría parcial y de índice de remisión (IR) en caso de desaparición total de cada uno de los síntomas.

### Resultados del estudio

En nuestro estudio los EA observados en los pacientes, por orden de frecuencia, fueron sequedad de boca (23 pacientes), picor/parestesias en lengua labios y garganta (15 pacientes), gusto amargo (14 pacientes), tos (12 pacientes) e insomnio favorecido por las molestias anteriores.

Los fármacos que tomaban estos pacientes fueron simvastatina (n= 15), pravastatina (n=7), atorvastatina (n=3) y lovastatina (n=1).

De 23 pacientes que padecían sequedad, 17 mejoraron (Índice de mejoría [IM] del 73,91%). Respecto al sabor amargo, de 14 pacientes que lo presentaban 13 refirieron una remisión completa, tan solo 1 paciente continuó con este efecto indeseable (Índice de remisión [IR] del 92,86%). En la inclusión del estudio 12 pacientes presentaban tos, 11 de los cuales mejoraron al suspender la medicación (IM 91,67%). Finalmente, de 15 pacientes que presentaban picor en lengua, labios y garganta, apareció remisión total en 7 casos en lengua (IR 46,67%), y mejoría en tres casos en lengua y en tres casos en garganta (IM 40%) (Tabla 1). De 17 pacientes que sufrían de insomnio, 16 mejoraron al suspender la medicación (IM del 94,12%).

Tabla 1. Presencia de síntomas orales y evolución tras la retirada de la estatina. N=26

SINTOMA	Total	1ª Visita		2ª Visita	
				Sin cambios	Han mejorado
Sequedad	26	23 (88,5%)	6 (26,1%)	17 (73,9%)	0(0%)
Picores	26	15 (57,7%)	2 (13,3%)	6 (40,0%)	7 (46,7%)
Amargor	26	14 (53,8%)	1 (7,1%)	0(0%)	13 (92,8%)
Tos	26	12 (46,1%)	1 (8,3%)	11 (91,7%)	0(0%)



Por lo que respecta a los EA de laboratorio, los resultados analíticos las CPK fueron normales, y tan solo dos pacientes presentaron cifras ligeramente elevadas pero en ningún caso superaron el límite superior de la normalidad multiplicado por diez.

## Discusión

En este estudio hemos observado un alto porcentaje de síntomas orales en pacientes que toman estatinas, a pesar de no haber encontrado referencias en la literatura de dicha asociación, en los estudios que analizaban los efectos secundarios de estos fármacos.

Por otra parte, hemos observado que los EA desaparecían en una elevada proporción de los pacientes al suspender la medicación y empezaban a notar la mejoría a partir del tercer día de la suspensión.

La sequedad mejoró mucho o desapareció en casi % partes de los sujetos (73,9%), porcentaje alto, teniendo en cuenta que la edad y algunas de las patologías que presentan estos pacientes son factores que favorecen la xerostomía. Igual ocurrió con la tos (91,7%), al mejorar la sequedad mejoraron en consecuencia los accesos de tos de preferencia nocturna.

El sabor amargo (92,8%) y el picor en lengua y labios (86,7%) mejoraron o desaparecieron en prácticamente la totalidad de pacientes que los presentaban.

El 94 % de los pacientes con insomnio secundario a la medicación, referían descansar mejor y sin interrupciones al suspender el tratamiento; Al reintroducir la medicación se les cambió la hora de la toma (se les administró por la mañana), a pesar de sus características farmacocinéticas, comentadas anteriormente. Con este cambio mejoró mucho su sintomatología y las horas de sueño, refiriendo mayor bienestar.

En conclusión: en este estudio preliminar se observa una asociación frecuente entre síntomas orales y tratamiento con estatinas. El hecho que haya una importante remisión de los síntomas al retirar la medicación, sugiere que éstos podrían ser efectos secundarios del tratamiento de las estatinas. Sin embargo, estos resultados deben tomarse con precaución y son necesarios estudios de diseño experimental con más pacientes para establecer su fiabilidad. Esto implica un trabajo coordinado entre el odontólogo, que debe conocer los EA de esta familia de fármacos y el médico de familia, que ha de valorar finalmente las posibilidades de introducir un tratamiento alternativo a estos pacientes con elevado riesgo cardiovascular.

## Bibliografía

- Salvador FJ. HIPERLIPEMIAS.[actualización en Internet]. Clínica Universitaria Universidad de Navarra; 2002 [consultado 11/12/2006]. Disponible en [http://www.cun.es/areas\\_salud/enfermedades/endocrinologicas/hiperlipemias/](http://www.cun.es/areas_salud/enfermedades/endocrinologicas/hiperlipemias/)
- Brotans C, Ciurana R, Franzi A, Garcia MR, Isach A, Tobias J, et al. Hipercolesterolemia [monograph on the Internet]. Barcelona: Institut Català de la Salut; 2001. Guies de practica clinica i material docent, núm. 1. Available from: <http://www.gencat.net/ics/professionals/guies/index.htm>.

- Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataronis GR. Statin-related adverse events: a meta-analysis. Clin Ther. 2006 Jan;28(1):26-35.
- Plaza Pérez I, Villar Álvarez F, Matà López P, Pérez Jiménez F, Maiquez Galán A, Casasnovas Lengua JA, et al. Control of cholesterolemia in Spain, 2000. A too! for cardiovascular prevention. Rev Esp Cardiol. 2000 Jun;53(6):815-37.
- Antonio J, Del Castillo A. Evaluación farmacoeconómica de atorvastatina. Rev Esp Econ Salud. 2003;2(6):294-303.
- Lago Deibe F, Ezetimiba. FMC.Form Med Contin Aten Prim.2005; 12(8):554-65.
- Vilaseca Canals J, Maiques Galán A. Dislipemias. Riesgo Cardiovascular. En: Martín Zurro A, Cano Pérez J.F. Atención Primaria. Conceptos organización y práctica clínica. Madrid: Elsevier; 2003. p. 799-808.
- Guía terapéutica en Atención Primaria. Basada en Evidencia. I ed. Barcelona: Semfyc ediciones;2006. p. 126-7.
- Lago F, Blasco M, Lapetra J. Evidencias en el tratamiento de las dislipemias. C@P [Revista on-line] 2006 [consultado el 16/12/2006]. Disponible en: <http://www.cap.semfyc.com/fCap.php?VmVvIHVuYSBhY3RlYWxpemFjafNu&NTcoÁ.3D&MQ%3D%3D>
- Horiuchi N, Maeda T. Statins and bone metabolism. Oral Dis. 2006 Mar; 12(2):85-101.