

Insomnio y otras alteraciones del sueño con estatinas

La aparición de insomnio y en general de alteraciones del sueño con las estatinas son reacciones adversas que aparecen recogidas en algunas fuentes^{1,2}, mientras que en otras no figuran e incluso se dice que no se han demostrado^{3,4}.

Pequeños estudios publicados en los años 90 habían sugerido que tanto la lovastatina como la simvastatina⁵ podrían producir trastornos del sueño en relación con su naturaleza lipofílica, a diferencia de la pravastatina. Con estos antecedentes, se publicó en 1996 un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo en 621 pacientes con hipercolesterolemia y alto riesgo de enfermedad coronaria. Este ensayo, que había sido diseñado para estudiar los efectos a largo plazo de la simvastatina, se aprovechó para evaluar algunos parámetros en relación con la calidad y duración del sueño nocturno. En las visitas de seguimiento se preguntaba a los pacientes por la presencia de insomnio dentro de una lista de 20 síntomas, y también se pasó un cuestionario a todos los pacientes que seguían en el estudio, independientemente de que siguieran o no con el tratamiento. El cuestionario se cumplimentó una media de 88 semanas después de que los pacientes hubieran sido aleatorizados a recibir simvastatina 40 mg, simvastatina 20 mg o placebo⁶. En este estudio no se encontró que el tratamiento a largo

plazo con simvastatina produjera alteraciones en la cantidad o calidad del sueño con respecto a placebo y aparece como referencia en algunas fuentes habituales de consulta sobre medicamentos en las que no aparece el insomnio entre las reacciones adversas descritas con simvastatina⁷.

En las fichas técnicas⁸ de las estatinas, el insomnio figura en el apartado de reacciones adversas de lovastatina y pravastatina con una frecuencia inferior al 1% de los pacientes, y en las de fluvastatina y atorvastatina con una frecuencia entre el 1-10% de los pacientes, mientras que en las de simvastatina no figura ni el insomnio ni ningún otro tipo de alteraciones del sueño.

Sin embargo, los sistemas de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas vienen recogiendo casos de insomnio atribuidos a estatinas en general y a simvastatina en particular desde hace años. Según datos de la Agencia de Medicamentos de Suecia publicados en el año 2000, de las 33 notificaciones espontáneas de trastornos del sueño con estatinas que se habían recibido, 5 eran casos de insomnio con simvastatina y 5 otros trastornos del sueño con el mismo medicamento⁹. También en Finlandia hay casos recogidos¹⁰, y en el Reino Unido, de las primeras 738 Tarjetas Amarillas recibidas con

simvastatina como fármaco sospechoso desde su comercialización en 1989 hasta 1992, 20 eran casos de insomnio¹¹. En la tabla 1 figuran los datos de notificación espontánea de insomnio con estatinas del Reino Unido actualizados a septiembre de 2008¹². En un análisis reciente¹³ de la base de datos de sospechas de reacciones adversas del Grupo Interregional de Farmacovigilancia Italiano (que cubre al 59% de la población italiana) hasta junio de 2007, el insomnio fue el único síntoma psiquiátrico que se notificaba con una frecuencia significativamente mayor con las estatinas al comparar con el resto de medicamentos. De los 28 casos de insomnio comunicados, en 8 el fármaco sospechoso era simvastatina (1,9% de las notificaciones con simvastatina).

Los casos de insomnio por estatinas notificados espontáneamente al Sistema Español de Farmacovigilancia hasta noviembre de 2008 quedan reflejados en la Tabla 2. Los 30 casos de insomnio atribuidos a simvastatina, suponen el 3,2% de todos los casos de sospechas de reacciones adversas notificados con este medicamento, proporción algo mayor que la del Reino Unido (2,1%), como sucede en general con todas las estatinas para las que proporcionalmente se notifican más insomnios en España, siendo la fluvastatina la de mayor proporción en ambos países. Sin embargo en el Reino Unido se han notificado 103

Tabla 1

Notificaciones espontáneas de insomnio con estatinas recibidas en la Agencia de Medicamentos del Reino Unido a través del Programa de Tarjeta Amarilla

	Simvastatina	Pravastatina	Fluvastatina	Atorvastatina
Insomnio	103	16	22	103
Despertar temprano	1	0	0	2
Insomnio medio	2	0	0	0
Total Insomnios N (%)	106 (2,1)	16 (1,9)	22 (4,8)	105 (3,6)
Otros trastornos del sueño N (%)	159 (3,1)	28 (3,2)	15 (3,3)	71 (2,4)
Total Notificaciones	5.056	858	455	2.949

La lovastatina no está comercializada en el Reino Unido

parasomnias con simvastatina (2% de las notificaciones con el medicamento) frente a 2 notificaciones en España (0,2%).

Todos los casos de insomnio con simvastatina han sido notificados directamente a los centros de farmacovigilancia y todos desde el ámbito extrahospitalario, el 77% por médicos y el resto por farmacéuticos. El 63% (19) ocurrieron en mujeres, 33% (10) en hombres y en un caso no consta sexo. La mediana de edad es de 60 años, con un rango entre 24 y 78 años, en 3 casos no figura edad.

En 29 de las 30 notificaciones la simvastatina figura como único fármaco sospechoso, y en 24 es el único fármaco que consta que estuviera recibiendo el paciente. La reacción adversa apareció durante el primer mes de tratamiento en 18

(60%) casos, de ellos 10 (34%) en los 3 primeros días, en 7 (23%) casos apareció entre el primer mes y el primer año, y en 3 (10%) casos más de un año después de iniciar el tratamiento con simvastatina; la latencia no puede calcularse en 2 casos. En 19 notificaciones la única reacción comunicada es el insomnio, y en el resto aparece asociado a otros síntomas. De los 30 casos, 18 (60%) se habían recuperado en el momento de la notificación, 17 de ellos tras suspender la simvastatina y en 1 caso a pesar de no retirarla, 4 pacientes no se habían recuperado en el momento de realizar la notificación y en 8 casos el desenclace figura como desconocido. En dos casos existió reexposición positiva. De los 18 casos recuperados, la duración de la reacción adversa fue inferior a 1 mes en 8 pacientes, duró entre 1 mes y 1 año

en 7 y más de 1 año en 3 casos. La recuperación fue inmediata (1-2 días) tras la retirada de la simvastatina en 8 casos y dentro del primer mes en 8 casos más.

Ante un paciente con insomnio que esté en tratamiento con una estatina, ésta debe plantearse como una de sus posibles causas, probando a retirarla para ver la evolución. Pese a que las alteraciones del sueño con simvastatina en general no se consideran graves (sólo 1 de los casos notificados se consideró médicamente significativo), y a que se trata de un fármaco comercializado hace tiempo, deben notificarse, al tratarse de reacciones adversas no bien conocidas y que no aparecen recogidas en su ficha técnica.

Tabla 2

Notificaciones espontáneas de insomnio con estatinas recibidas en el Sistema Español de Farmacovigilancia

	Simvastatina	Pravastatina	Fluvastatina	Atorvastatina	Lovastatina	TOTAL
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Insomnio	30 (3,2)	21 (4,4)	31 (7,9)	40 (3,9)	21 (3,6)	143 (4,2)
Otros trastornos del sueño	2 (0,2)	7 (1,5)	1 (0,4)	4 (0,4)	1 (0,2)	15 (0,4)
Total notificaciones	943	475	390	1.019	582	3.409

Bibliografía

- Steiner A, Weisser B, Vetter W. A comparative review of the adverse effects of treatments for hyperlipidaemia. *Drug-Safety*1991; 6: 118-130.
- Pardo A, Baldominos G, Barrio V et al. B: Sangre y líquidos corporales. En: MEDIMECUM 2008 Guía de terapia farmacológica. Adis 2008, pp: 145-230.
- Davies DM, Ferner RE, Glanville H. Davies's Textbook of Adverse Drug Reactions. 5th edition. Chapman & Hall Medical 1998.
- Dukes MNG, Aronson JK. Meyler's Side Effect of Drugs. 14th edition. Elsevier 2000
- Barth JD, Krusbrink OAE, Van Dijk AL. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase for treating hypercholesterolaemia. *BMJ* 1990;301: 669.
- Keech AC, Armitage JM, Wallendszus KR et al. Absence of effects of prolonged simvastatin therapy on nocturnal sleep in a large randomized placebo-controlled study. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 483-490.
- DRUGDEX® System [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare. Updated periodically.
- Fichas Técnicas en <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- ADR updates from Sweden. *Reactions* 2001; 833:7.
- Rajaratnam R, Forsell M. Adverse drug reactions of statins. *TABU: Drug Information from the National Agency for Medicines, Finland*, 2007; 3:58-60.
- Simvastatin. *Reactions* 1992; 391: 4
- <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Reportingsafetyproblems/Medicines/Reportingsuspectedadversedrugactions/Druganalysisprints/index.htm>, (consultado en enero de 2009)
- Tuccori M, Lapi F, Testi A, Coli D, Moretti U, Vannacci A, et al. Statin-Associated Psychiatric Adverse Events. A Case/Non-Case Evaluation of an Italian Database of Spontaneous Adverse drug Reaction Reporting. *Drug safety* 2008; 31:1115-1123.