

Universidad de Valladolid
Facultad de Medicina



Trabajo de Fin de Grado

**TOXICODERMIAS POR ESTATINAS:
ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO
OBSERVACIONAL DE UNA SERIE DE
CASOS**

Autora: **Eva Martínez Martín**
Tutora: **Rosa M.^a Giménez García**

RESUMEN

Las estatinas, usadas en el tratamiento de la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares, se han relacionado con la aparición de diversas **reacciones adversas de distinta naturaleza y gravedad, tanto a nivel sistémico como dermatológico**. Se ha publicado de forma aislada algún trabajo de revisión sobre reacciones cutáneas por estatinas, pero no hemos encontrado *en la literatura ningún estudio epidemiológico* sobre este tema.

Hemos llevado a cabo una **puesta al día del tema, así como un estudio epidemiológico observacional prospectivo** en el que hemos estudiado las posibles **reacciones cutáneas adversas inducidas por estatinas** en los pacientes atendidos como nuevos en una de las consultas externas de Dermatología, entre el 1 de octubre de 2016 al 17 de abril de 2018, todos ellos procedentes del área oeste de Valladolid

Se obtuvieron datos de 15 pacientes diagnosticados, mediante algoritmo de Naranjo, de algún tipo de toxicodermia asociada al uso de estatinas. La prevalencia de **toxicodermias por estatinas en nuestro medio ha sido del 0.6%** de los pacientes atendidos como nuevos en una consulta de dermatología. La **edad** media de los pacientes es elevada y se afectaron más las **mujeres**. Encontramos que las **dermatosis más prevalentes** fueron la fotosensibilidad y el liquen plano, seguido de la dermatitis granulomatosa intersticial, reacción psoriasiforme, eritema multiforme y lesión postinflamatoria. Las estatinas relacionadas con el desarrollo de las dermatosis fueron la atorvastatina (7 pacientes), junto con la simvastatina (5 pacientes), rosuvastatina (2 pacientes) y pravastatina (1 paciente).

Dado el amplio uso de las estatinas, los médicos deberían conocer las posibles reacciones cutáneas, asociadas al uso de este tipo de medicamentos. Como conclusión de esta revisión **hemos elaborado una tabla con las diferentes toxicodermias inducidas por estatinas** publicadas hasta la fecha.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Reacciones liquenoides.....	1
1.2 Fotosensibilidad.....	2
1.3 Eritema multiforme.....	2
1.4 Lupus.....	3
1.5 Psoriasis.....	4
1.6 Dermatitis granulomatosa intersticial.....	4
1.7 Pigmentación cutánea.....	5
1.8 Otras reacciones cutáneas inducidas por estatinas.....	5
2. OBJETIVOS	6
3. MATERIAL Y MÉTODOS	6
4. RESULTADOS	7
5. DISCUSIÓN	9
6. CONCLUSIONES	12
7. BIBLIOGRAFÍA	13
8. Anexo	20

1. INTRODUCCIÓN

Las estatinas, o inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA), son uno de los fármacos más prescritos a nivel mundial. Estos fármacos han demostrado beneficios clínicos en la hipercolesterolemia y en la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares(1–3). Las estatinas en general tienen un buen perfil de seguridad. No obstante, se han documentado efectos adversos graves a nivel sistémico como miopatías, diabetes mellitus, hepatotoxicidad, reacciones autoinmunes y fascitis eosinofílica. Algunos autores defienden que las estatinas poseen actividad antiinflamatorias e inmunomoduladoras(4) por un mecanismo aún desconocido, e incluso podrían ser útiles para el tratamiento de algunas enfermedades dermatológicas(5).

Únicamente hemos encontrado tres trabajos de revisión sobre reacciones cutáneas por estatinas (5–7). La mayoría de las publicaciones se refieren a casos aislados de toxicodermias inducidas por estatinas. Dada la alta prevalencia del uso de dichos fármacos, es posible que dichos efectos sean a menudo infradiagnosticados. Por este motivo hemos decidido realizar una revisión del tema y estudiar una serie de casos observados en nuestro área sanitaria.

Dentro de las reacciones dermatológicas se incluyen diferentes tipos de toxicodermias: reacciones liquenoides, fotosensibilidad, eritema multiforme, lupus, psoriasis, dermatitis granulomatosa intersticial (IGD), pigmentación cutánea, urticaria, urticaria vasculítica, eczema, ictiosis, dermatitis crónica actínica, queilitis, úlcera cutáneas, dermatitis ocupacional de contacto, pitiriasis liquenoide crónica, dermatosis purpúricas pigmentarias, dermatomiositis, polimiositis, dermatosis ampollosa IgA lineal, liquen plano penfigoide, pustulosis exantemática generalizada, fascitis eosinofílica, síndrome de hipersensibilidad, síndrome DRESS, necrólisis epidérmica tóxica, pénfigo eritematoso, porfiria cutánea tarda, púrpura trombótica trombocitopénica, vasculitis (5,8–37).

1.1 REACCIONES LIQUENOIDES

Las reacciones liquenoides son dermopatías inflamatorias, generalmente inducidas por fármacos, con características similares a las del liquen plano correspondientes morfológicamente a pápulas eritematosas o violáceas, a menudo agrupadas o confluentes, de distribución simétrica en tronco y extremidades(38,39). El mecanismo de aparición de las reacciones liquenoides inducidas por fármacos es desconocido, aunque dados los hallazgos en el estudio microscópico la inmunidad celular mediada por linfocitos T CD4 y CD8 parece

jugar un papel importante(40). Así pues, dichos linfocitos infiltran la unión dermoepidérmica y la epidermis configurando un patrón de dermatitis de interfase liquenoide(41).

Los principales fármacos relacionados con este tipo de reacciones son los IECAS(42,43), tiazidas(44), furosemida(45), antipalúdicos(46) y betabloqueantes(47). **Se ha documentado el desarrollo de reacciones liquenoides tras el uso de pravastatina(8), fluvastatina, lovastatina(48), simvastatina(49,50).**

1.2 FOTSENSIBILIDAD

La fotosensibilidad corresponde a una reacción anormal de la piel a la radiación ultravioleta (UVR) y a la luz visible(51). Una sustancia exógena puede producir fotosensibilidad por mecanismos de fototoxicidad o fotoalergia(52), muy distintos entre sí pero en ocasiones difíciles de diferenciar.

La fototoxicidad aparece en todos los individuos expuestos a alta dosis del fármaco o de radiación, por lo que no requieren sensibilización previa(53). Desde el punto de vista microscópico, se caracteriza por la necrosis de los queratinocitos de la epidermis con infiltración de linfocitos y neutrófilos en dermis(54). Por el contrario, la fotoalergia es una respuesta de hipersensibilidad tipo IV, es decir, mediada por células T(55). Al tratarse de un mecanismo inmunomediado requiere sensibilización previa y una mínima exposición al agente fotosensibilizante(53). Su aparición es tardía y puede extenderse a zonas no fotoexpuestas(52). El estudio anatomopatológico revelará espongirosis, vesiculación, exocitosis de linfocitos en la epidermis e infiltrados inflamatorios perivasculares(54).

Dentro de los fármacos desencadenantes de las reacciones fotosensibilizantes se encuentran también las estatinas. La **atorvastatina** produce reacciones de fototoxicidad debido a la oxidación de su anillo pirrol y de la ciclización de un derivado fenantreno(56,57). La **rosuvastatina** produce fototoxicidad por un producto derivado del dihidrofenantreno(58). La **fluvastatina** da lugar a un fotoproducto policíclico con una estructura similar al benzocarbazol(59). La **simvastatina** se ha relacionado con la aparición de dermatitis crónica actínica(9). Los fenofibratos también se han relacionado con reacciones de fotosensibilidad(60).

1.3 ERITEMA MULTIFORME

El eritema multiforme es una enfermedad aguda autolimitada de la piel y de las membranas mucocutáneas caracterizada por máculas y pápulas eritemato-edematosas de distribución simétrica y acral. En el examen anatomopatológico se observan infiltrados perivasculares de

células mononucleares y edema en la dermis papilar, asociados con dermatitis de interfase, daño vacuolar y apoptosis de queratinocitos basales, dando lugar a áreas de necrosis epidérmica(10,61).

Los desencadenantes más comunes incluyen el consumo de fármacos, la infección por virus herpes simple y la exposición a la luz solar. El eritema multiforme relacionado con fármacos afecta típicamente a la mucosa oral y puede relacionarse con antibióticos (sulfonamidas, penicilinas, cefalosporinas, quinolonas), antoconvulsivantes (barbitúricos, hidantoínas) y analgésicos. El EM fotodistribuido se ha relacionado además con ofloxacino y tocilizumab(62–64). **Se han descrito casos de eritema multiforme asociado al empleo de algunas estatinas como la simvastatina, pravastatina y rosuvastatina(10,63,65).**

1.4 LUPUS

El lupus eritematoso inducido por fármacos (LEIF) es una entidad que se caracteriza por el desarrollo de anticuerpos y características clínicas típicas de lupus eritematoso sistémico (LES), lupus cutáneo subagudo (LCSA) y/o lupus cutáneo crónico tras la exposición a diferentes fármacos de manera continuada y que, por norma general, desaparecen tras la retirada de la sustancia causante(16).

En el LEIF podemos encontrar de manera característica anticuerpos anti-histona relacionados principalmente con la procainamida, hidralacina, penicilamina, clorpromacina, quinidina y los agentes anti-TNF(66). Otros anticuerpos presentes son los anticuerpos anti-dsDNA (en relación con la procainamida, hidralacina e isoniacida) y los ANCA, relacionados con la vasculitis necrotizante.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es la forma más frecuente de aparición del lupus inducido por fármacos. Las manifestaciones clínicas del lupus sistémico inducido por fármacos son prácticamente indistinguibles del LES idiopático, aunque no suele haber afectación del sistema nervioso central, hematológica ni renal(67). Se estima que un 15% de los casos totales de LES son inducidos por fármacos. Desde el punto de vista dermatológico, las lesiones en la piel producidas por el LES inducido por fármacos son menos frecuentes que en el LES clásico(16). La fotosensibilidad, vasculitis acral, livedo reticularis y la alopecia son las manifestaciones dermatológicas más prevalentes(68).

El lupus eritematoso cutáneo (LEC) inducido por fármacos puede manifestarse también en forma de **lupus cutáneo subagudo (LCSA) o lupus cutáneo crónico o discoide (LCC o LED)**. El LCSA se caracteriza por la presencia de fotosensibilidad, lesiones anulares y/o

psoriasiformes, alteraciones sistémicas variables y positividad en el 70-90% de los pacientes a anticuerpos anti-Ro/SSA(69,70). El LCC suele presentarse en forma de lesiones discoides y aparece con menos frecuencia. Ambas entidades aparecen en regiones fotoexpuestas y comparten características a nivel microscópico que incluyen la hiperqueratosis, atrofia epidérmica, dermatitis vacuolar de interfase, infiltrados superficiales perivasculares y perifoliculares de monocitos, engrosamiento de la membrana basal e incontinencia pigmentaria. El mecanismo a través del cual aparecen estas manifestaciones es aún desconocido, aunque parece ser que juegan un papel importante la apoptosis inducida por la radiación UV y los estímulos proinflamatorios inducidos por el déficit de la eliminación de estas células(16,71). Se han reconocido como factores de riesgo para desarrollar LEIF el fenotipo acetilador lento, HLA-DR4, HLA-DR2, HLA-DR3 y el déficit del factor C4 del complemento(72). La procainamida, la hidralazina y la penicilamina son los que fármacos que con mayor frecuencia se relacionan con LEIF. **La lovastatina, simvastatina(13,73), pravastatina, fluvastatina, atorvastatina(13), rosuvastatina(16) y cerivastatina(7) se han relacionado de manera significativa con la aparición de lupus farmacógeno en forma principalmente de LES y en menor medida de lupus cutáneo subagudo, siendo la simvastatina y la pravastatina las principales inductoras de lupus cutáneo subagudo(7).**

1.5 PSORIASIS

La psoriasis es una enfermedad dermatológica inflamatoria inmunomediada que presenta una gran prevalencia. Su aparición presenta una distribución bimodal. El primer pico de aparición corresponde al intervalo de edades comprendido entre los 15 y los 20, mientras que el segundo, suele manifestarse entre los 55 y los 60 años. Debido a sus propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras, las estatinas han demostrado ser agentes útiles en la inhibición de los mecanismos inmunológicos activados en la psoriasis(74). **Por el contrario, se han documentado casos de psoriasis relacionados con la atorvastatina(12) y la pravastatina(75,76). Aun así, la asociación estadística entre las estatinas y la aparición de psoriasis no ha demostrado ser significativa(77–79).**

1.6 DERMATITIS GRANULOMATOSA INTERSTICIAL

La dermatitis granulomatosa intersticial se trata de un patrón histopatológico definido que se manifiesta en asociación a diversas enfermedades sistémicas, principalmente reumatológicas, neoplásicas o como reacción adversa a medicamentos. Su etiopatogenia es desconocida. La histología muestra infiltrado un intersticial granulomatoso intersticial rodeando a focos de

colágeno degenerado en la dermis reticular(80–83).Las manifestaciones clínicas incluyen lineales subcutáneas (signo de la cuerda) eritematosas-violáceas o placas con morfología anular o policíclica, localizadas de manera simétrica a los laterales de la superficie del tronco, ingles, nalgas y parte proximal de los muslos(5,81). La variabilidad en la expresión clínica dificulta el diagnóstico y requiere para el mismo la biopsia de la lesión. El diagnóstico diferencial incluye el granuloma anular, necrobiosis lipoídica y la micosis fungoide(84,85).

Dentro de los fármacos inicialmente relacionados con la dermatitis granulomatosa intersticial se incluyen los calcio bloqueantes, agentes hipolipemiantes y los IECAS(86). La lista de agentes causantes ha ido aumentando a lo largo de los años incluyendo también antihistamínicos, diuréticos, antidepressivos, alopurinol, talidomida, agentes anti-TNF α , febuxostato, gabapentina, ganciclovir, extracto de hierbas chinas, sorafenib, adalimumab, anakinra, darifenacina y la soja(87). **Por otro lado, la atorvastatina, lovastatina y pravastatina son de las pocas estatinas documentadas como causantes de esta entidad(11).**

1.8 PIGMENTACIÓN CUTÁNEA

La pigmentación cutánea inducida por fármacos constituye un 10-20% de las hiperpigmentaciones adquiridas(88). Puede ser inducida por gran variedad de fármacos tales como los AINES, fenitoína, antipalúdicos, amiodarona, antipsicóticos, citotóxicos, tetraciclinas y metales pesados. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa han demostrado tener un papel en la pigmentación cutánea. Algunos estudios indican que las estatinas podrían tener efectos beneficiosos en el tratamiento del vitiligo para revertir la despigmentación cutánea(89–91). Sin embargo, otras publicaciones relacionan el uso de estatinas con el aumento de la síntesis de la tirosinasa en el melanoma(92,93).

1.9 OTRAS REACCIONES CUTÁNEAS INDUCIDAS POR ESTATINAS

De forma más aislada se han publicado otro tipo de reacciones cutáneas inducidas por estatinas como la urticaria, urticaria vasculífrica, ictiosis, dermatitis crónica actínica, queilitis, úlcera cutáneas, dermatitis ocupacional de contacto, pitiriasis liquenoide crónica, dermatosis purpúricas pigmentarias, dermatomiositis, polimiositis, dermatosis ampollosa IgA lineal, liquen plano penfigoide, pustulosis exantemática generalizada, fascitis eosinofílica, síndrome de hipersensibilidad, síndrome DRESS, necrólisis epidérmica tóxica, pénfigo eritematoso, porfiria cutánea tarda, púrpura trombótica trombocitopénica, vasculitis(9,14–37).

2. OBJETIVOS

1. Revisión y puesta al día de las reacciones cutáneas adversas asociadas al uso de estatinas
2. Estudio epidemiológico prospectivo sobre las toxicodermias inducidas por estatinas en el área de salud oeste de Valladolid.
3. Identificar los patrones clínicos más frecuentes de dichas reacciones.
4. Relacionar posibles factores de riesgo con la susceptibilidad de presentar dichas reacciones adversas.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

ÁMBITO DE REALIZACIÓN

El estudio lo realizamos observando los pacientes atendidos en una de las consultas externas de Dermatología, de 1 de octubre de 2016 al 17 de abril de 2018, en la que se asiste a pacientes tanto en el Hospital Universitario Río Hortega como en el Centro de Especialidades Arturo Eyries, todos ellos procedentes del área oeste de Valladolid, remitidos desde las consultas de Atención Primaria según los criterios de derivación que sus Médicos de Familia hayan considerado. La población estimada de éste área es de unos 257.940 habitantes y abarca población de medio urbano y rural.

Los criterios de inclusión del estudio fueron:

- Acudir a una primera consulta de Dermatología.
- Pertener al Área Oeste de Salud Valladolid.
- Valoración por parte del Dermatólogo correspondiente y diagnóstico de toxicodermia por estatinas.

Como criterios de exclusión del estudio se tomaron:

- Acudir por segunda vez o a revisión previa de un problema dermatológico.

VARIABLES DE ESTUDIO

Mediante la historia clínica y una entrevista recogimos de forma protocolizada cerrada una serie de variables. La entrevista era directa al paciente y en caso de deterioro cognitivo con la ayuda del cuidador del paciente. Las variables recogidas fueron epidemiológicas, dermatológicas y antecedentes conocidos de algún tipo de alergias medicamentosas.

Variables epidemiológicas

- El sexo.
- La edad en años.

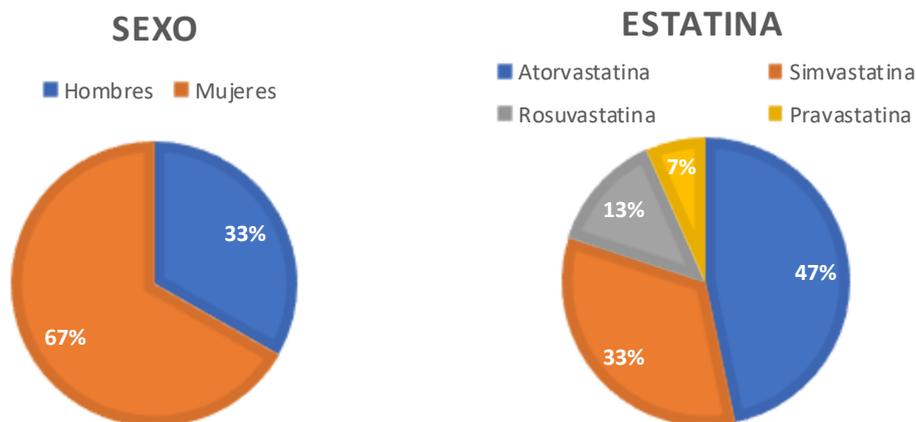
Variables Dermatológicas

- Diagnóstico realizado por el dermatólogo.
- Patrón dermatológico de la toxicodermia.

4. RESULTADOS

El número total de pacientes que acudió a una primera consulta de Dermatología entre el 1 de octubre de 2016 y el 17 de abril de 2018 ascendió a 2483. En esa franja temporal se diagnosticaron, mediante algoritmo de Naranjo, 15 casos de toxicodermias asociadas al uso de estatinas (1 paciente obtuvo una puntuación de 9 (Reacción alérgica medicamentosa -RAM definitiva), 6 una puntuación entre 5 y 8 (RAM probable) y 8 puntuaciones entre 1 y 4 (posible RAM). Por tanto, las reacciones cutáneas por estatinas representaron un 0.6% de las primeras consultas.

Los pacientes de este estudio tenían **edades** comprendidas entre los 48 y los 70 años, siendo la media de edad de 60.3 años. La frecuencia absoluta de la distribución por **sexos** en nuestro estudio fue de 10 mujeres y 5 hombres, lo que se traduce en una frecuencia relativa del 66.7% en mujeres y del 33.3% en hombres.



Del total de 15 pacientes, la **estatina** más usada fue la atorvastatina con 7 pacientes, seguida de la simvastatina (5 pacientes), rosuvastatina (2 pacientes) y pravastatina (1 paciente). El **periodo de latencia** de toxicodermia presentó una distribución variable, oscilando entre 2 meses y 8 años.

Las **dermatosis asociadas al uso de estatinas** en los pacientes de nuestro estudio fueron las siguientes: eritema multiforme: 1 paciente; dermatitis granulomatosa intersticial (IGD): 3 pacientes; líquen plano: 4 pacientes; reacción psoriasiforme: 2 pacientes; fotosensibilidad: 4 pacientes; lesión postinflamatoria: 1 paciente.

El diagrama de barras a continuación muestra la frecuencia relativa de las diferentes dermatosis (*Gráfico 1*):

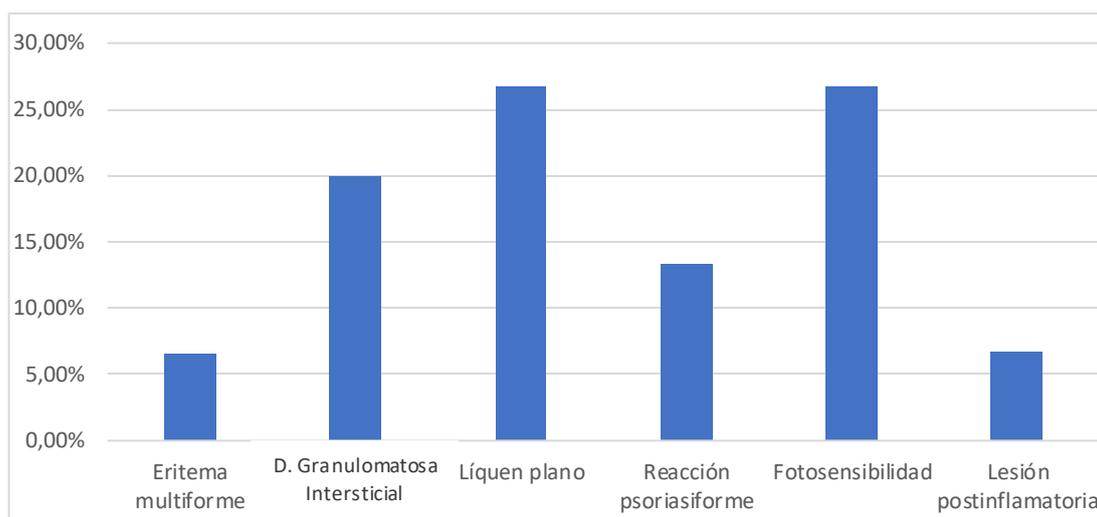


Gráfico 1. Dermatosis asociadas al uso de estatinas.

Dentro de los 15 casos, encontramos antecedente de alergia de contacto en 4 pacientes y otros 2 refirieron antecedentes de alergia a medicamentos (grupo PARA, aminoglucósidos, para-fenilendiamina, mezcla de caínas y AINES).

Otro aspecto importante que tener en consideración es la polimedicación, ya que podría incrementar el riesgo de padecer algún tipo de toxicodermia o dar lugar a interacciones entre distintos tipos de fármacos. 12 de los 15 pacientes tomaban otra medicación aparte de las estatinas, 9 de ellos tomaban 1 ó 2 fármacos, y 3 de ellos más de 2 fármacos. Los fármacos más prevalentes fueron la levotiroxina (5), omeprazol (3), enalapril (3), ácido acetil salicílico (3) y paracetamol (2).

5. DISCUSIÓN

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa son fármacos beneficiosos en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular de riesgo moderado y alto. Pese a tener un buen perfil de seguridad, las estatinas no carecen de toxicidad y pueden dar lugar a reacciones adversas graves(94). Los trastornos musculoesqueléticos asociados al uso de estatinas pueden afectar de manera especial a la población más mayor, contribuyendo al incremento de la fragilidad, deterioro físico general y, en última instancia, a una mayor tasa de mortalidad(95). Las estatinas también se han relacionado con un aumento de riesgo de linfoma y otros tipos de cáncer en la población(96), aunque dicha asociación ha sido discutida y necesitan hacerse más estudios para poder confirmar dicha hipótesis(97). A nivel sistémico, dichos efectos podrían producirse por mecanismos dosis-dependiente (dando lugar a la reducción del coenzima Q10, un antioxidante y transportador de electrones mitocondrial) o por mecanismos dosis-independiente(98).

La utilización de estatinas en ancianos debe ser prudente y no se recomiendan estatinas de forma sistemática para la prevención primaria de eventos cardiovasculares en personas mayores de 75 años(95,99). No está discutido el uso de estatinas para la prevención secundaria en personas mayores, siempre y cuando no se utilicen a dosis altas y no sean estatinas de alta potencia (atorvastatina, rosuvastatina)(99), ya que algunos estudios sugieren que los niveles bajos de colesterol total se asocian a un aumento de mortalidad en mayores de 80 años(100).

Según el Portal del Medicamento, en Sacyl un 16.18% de los mayores de 75 años en el año 2017 estaban recibiendo una estatina en prevención primaria(101). La prevalencia de toxicodermias por estatinas en nuestro medio ha sido **del 0.6% de los pacientes** atendidos como nuevos en una consulta de dermatología. No podemos comparar los datos de este trabajo con otros estudios similares, pero podemos concluir que parecen poco frecuentes.

Muchos de los pacientes tenían antecedentes de algún tipo de alergia y en 12 de los 15 casos se comprobó polimedicación por lo que es posible que hayan tenido lugar mecanismos de interacción. La predisposición genética y las interacciones entre fármacos podrían alterar el metabolismo y actividad de las estatinas dando lugar a la aparición de reacciones adversas(76). Dichas interacciones son principalmente farmacocinéticas e involucran el metabolismo de los fármacos a través de la vía CYP450 o transportadores. El riesgo de interacciones puede aumentar con estatinas lipofílicas como la simvastatina, atorvastatina,

lovastatina, las cuales son metabolizadas por el CYP3A4, sistema a través del cual son metabolizados también otros fármacos como la amiodarona, verapamilo, diltiazem, fibratos, digoxina y warfarina. Debido a ello, estas estatinas pueden aumentar la susceptibilidad de interacciones con los inhibidores/inductores de este CYP. Los fármacos metabolizados por el CYP450 son muy usados en gente mayor y se estima que la prevalencia de interacciones farmacológicas en dicha población oscila entre el 0.19 y el 33%(2). Otras interacciones medicamentosas relacionadas con las estatinas son las asociadas a la terapia concomitante con los fármacos estabilizadores del estado de ánimo (antidepresivos, antipsicóticos atípicos y litio (102).

Existe una gran variedad de toxicodermias inducidas por una gran variedad de fármacos, lo cual dificulta el diagnóstico del agente causal. Los signos clínicos, la mejoría clínica tras la interrupción del tratamiento y los datos aportados por la literatura científica aportan información útil para el diagnóstico de **imputabilidad** de un fármaco. En la investigación hospitalaria se utilizan el **patch test** con los posibles agentes etiológicos, el **examen histológico y la reintroducción** del fármaco que, a pesar de ser un método molesto para el paciente, es el único método fiable para detectar el agente causal(103). Un test especialmente útil para el diagnóstico de toxicodermia por estatinas es el **test de liberación de interferón-gamma** mediante la incubación in vitro con estatinas de linfocitos de sangre periférica(104).

Otros métodos que podrían ayudar a encontrar el agente farmacológico causal son los **algoritmos para la evaluación de la probabilidad de una reacción adversa** a un medicamento (RAM), como el sistema de puntuación de reacciones adversas a medicamentos (ASS) y la escala de probabilidad de reacciones adversas a medicamentos (APS). Dichos algoritmos consisten en cuestionarios que analizan un número determinado de ítems y permiten determinar en consulta de manera rápida, sencilla y barata la probabilidad de que una RAM se deba a un fármaco concreto(105). El APS es un cuestionario más corto e igual de fiable que el ASS que analiza de manera sistemática varios componentes que han de tenerse en cuenta a la hora de establecer una relación causal entre un fármaco y un efecto adverso: el patrón de respuesta, la secuencia temporal, respuesta tras la retirada y reintroducción del fármaco sospechoso, causas alternativas, respuesta a placebo, niveles del fármaco en fluidos y tejidos corporales, relación dosis-respuesta, experiencias previas del paciente con el fármaco y confirmación por alguna evidencia objetiva.

En pacientes que no toleran las estatinas puede ser recomendable cambiar la dosis, usar un régimen alternante o cambiar de estatina(94). La reaparición de las lesiones tras la sustitución

por otra estatina ha sido descrita, lo cual puede ser indicativo de la existencia de reactividad cruzada entre estatinas(7). En ocasiones, cuando el agente causal no puede ser sustituido por otro fármaco de la misma familia farmacológica y el paciente presenta una necesidad absoluta del fármaco, es necesario el diagnóstico de hipersensibilidad medicamentosa(103).

Dado el amplio uso de las estatinas, los médicos deberían conocer los efectos adversos en general y, las reacciones cutáneas en particular, asociadas con este tipo de medicamentos. Dichas reacciones pueden aparecer poco después de iniciar la terapia o tras años con una dosis estable de mantenimiento(82). El periodo de latencia puede ser de varios meses, como así hemos comprobado en nuestros pacientes. La presentación clínica de las toxicodermias es muy variable, pero son frecuentes la aparición de reacciones liquenoides y los cuadros de fotosensibilización, incluido el eritema multiforme fotosensible.

Un aspecto interesante que tener en consideración por los pacientes que toman estatinas es el uso de medidas preventivas frente a la sequedad cutánea y fotosensibilidad inducidas por estatinas. La disminución en la síntesis del colesterol por los inhibidores de la HMG Co A reductasa puede ser responsables de la pérdida de cohesión del estrato córneo y del defecto de la barrera cutánea, lo cual puede dar lugar al aumento de la pérdida transepidérmica de agua, sequedad, eccema, xerosis e ictiosis(7,31). Estas lesiones pueden prevenirse mediante el uso de emolientes y ser tratadas mediante corticosteroides tópicos u orales asociados. Para evitar el posible desarrollo de cuadros de fotosensibilidad se recomienda evitar la exposición solar a radiación ultravioleta y el uso de protectores solares físicos y químicos.

Queremos destacar que debido al pequeño tamaño muestral de nuestro estudio es recomendable la realización de un estudio con un mayor número de casos, para aumentar así la potencia del trabajo. Además, es probable que se haya producido un sesgo de diagnóstico, ya que puede que haya pacientes pertenecientes al área de salud que no hayan consultado por su patología dermatológica o que hayan acudido a consultas privadas.

6. CONCLUSIONES

- Las estatinas son fármacos de gran uso en nuestro medio (más del 16% en Castilla y León).
- La prevalencia de toxicodermias por estatinas en nuestro medio ha sido del 0.6% de los pacientes atendidos como nuevos en una consulta de dermatología.
- La edad media de los pacientes diagnosticados de toxicodermias por estatinas es elevada y se afectaron más las mujeres.
- El periodo de latencia desde la introducción del fármaco sospechoso hasta el desarrollo de las lesiones cutáneas es variable y puede ser de varios meses
- Las reacciones cutáneas adversas asociadas al uso de estatinas en los pacientes de nuestro estudio fueron las siguientes: eritema multiforme, dermatitis granumolatosa intersticial, liquen plano; reacción psoriasiforme, fotosensibilidad e hiperpigmentación postinflamatoria.
- Las interacciones medicamentosas que aumentan la concentración de las estatinas en el plasma pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas dosis-dependiente (12 de nuestros 15 pacientes estaban siendo polimedicados).
- Dado el amplio uso de las estatinas, los médicos deberían conocer los efectos adversos en general y, en particular las reacciones cutáneas, asociadas con este tipo de medicamentos.
- Algunas complicaciones como la xerosis y la fotosensibilidad pueden prevenirse mediante el uso de emolientes y la evitación de la exposición a radiación ultravioleta / uso de fotoprotectores.
- Como conclusión de esta revisión hemos elaborado una tabla con las diferentes toxicodermias inducidas por estatinas publicadas hasta la fecha (*Tabla 1*).

BIBLIOGRAFÍA

1. Miller PE, Martin SS. Approach to Statin Use in 2016: an Update. *Curr Atheroscler Rep.* 2016 May;18(5):20.
2. Thai M et.al. Prevalence of statin-drug interactions in older people: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016 May;72(5):513-21.
3. Beckett RD, Schepers SM, Gordon SK. Risk of new-onset diabetes associated with statin use. *SAGE Open Med .* 2015 Sep; 3: 2050312115605518.
4. Blanco-Colio LM, Tuñón J, Martín-Ventura JL, Egido J. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of statins. *Kidney Int.* 2003 Jan;63(1):12-23.
5. Jowkar F, Namazi MR. Statins in dermatology. *Int J Dermatol.* 2010 Nov;49(11):1235-43.
6. Forsea DG, Dobrițoiu AM. Statins and the skin. *Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology.* 2011 Jun;15(2):98-104.
7. Özkaya E, Yazganoğlu KD. Adverse Cutaneous Drug Reactions to Cardiovascular Drugs. Berlin: Springer; Vol. 2014. 219-250. Patch Testing in Drug Reactions.
8. Pua VS, Scolyer RA, Barnetson RS. Pravastatin-induced lichenoid drug eruption. *Australas J Dermatol.* 2006 Feb;47(1):57-9.
9. Holme SA, Pearse AD, Anstey AV. Chronic actinic dermatitis secondary to simvastatin. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine.* 2002 Dec;18(6):313-4.
10. Rodríguez-Pazos L et.al. Erythema multiforme photoinduced by statins. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2010 Aug;26(4):216-8.
11. Hernández N, Peñate Y, Borrego L. Generalized erythematous-violaceous plaques in a patient with a history of dyslipidemia. Interstitial granulomatous drug reaction (IGDR). *Int J Dermatol.* 2013 Apr;52(4):393-4.
12. Cozzani E, Scaparro M, Parodi A. A case of psoriasis worsened by atorvastatin. *J Dermatol Case Rep.* 2009 Dec;3(4):60-1.
13. Jong HJ et al. Association between statin use and lupus-like syndrome using spontaneous reports. *Semin Arthritis Rheum.* 2011 Dec;41(3):373-81.
14. DeGiovanni C, Chard M, Woollons A. Eosinophilic fasciitis secondary to treatment with atorvastatin. *Clinical and Experimental Dermatology.* 2006 Jan;31(1):131-2.
15. Lo Schiavo A, Puca RV, Romano F, Cozzi R. Pemphigus erythematosus relapse associated with atorvastatin intake. *Drug Des Devel Ther.* 2014 Sep;8:1463-5.
16. Noël B. Lupus erythematosus and other autoimmune diseases related to statin therapy: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007 Jan;21(1):17-24.
17. König C et.al. Linear IgA bullous dermatosis induced by atorvastatin. *J Am Acad Dermatol.* 2001 Apr;44(4):689-92.

18. Gressier L, Pruvost-Balland C, Dubertret L, Viguier M. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse induit par l'atorvastatine. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2009 Jan;136(1):50-3.
19. Oskay T, Kutluay L. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by simvastatin. *Clin Exp Dermatol*. 2003 Sep;28(5):558-9.
20. Serrano-Grau P, Mascaró-Galy JM, Iranzo P. Desarrollo de fascitis eosinofílica tras la ingesta de simvastatina. *Actas Dermosifiliogr*. 2008 Jun;99(5):420-1.
21. Peramiqúel L et.al. Occupational contact dermatitis from simvastatin. *Contact Derm*. 2005 May;52(5):286-7.
22. Noordally SO et.al. A fatal case of cutaneous adverse drug-induced toxic epidermal necrolysis associated with severe rhabdomyolysis. *Ann Saudi Med*. 2012 Jun;32(3):309-11.
23. Perrot JL et.al. Porphyria cutanea tarda induced by HMG CoA reductase inhibitors: simvastatin, pravastatin. *Ann Dermatol Venereol*. 1994;121(11):817-9.
24. Mehregan DR, Mehregan DA, Pakideh S. Cheilitis due to treatment with simvastatin. *Cutis*. 1998 Oct;62(4):197-8.
25. Granados MT, de la Torre C, Cruces MJ, Piñeiro G. Chronic actinic dermatitis due to simvastatin. *Contact Derm*. 1998 May;38(5):294-5.
26. Tajima S, Fukunaga A, Nishigori C. A case of atorvastatin-induced solar urticaria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2016 Sep;32(5-6):317-9.
27. Narayanan D, Kilpatrick ES. Atorvastatin-related thrombocytopenic purpura. *BMJ Case Rep*. 2010 May 19;2010.
28. Lin Z-W, Ho H-C, Yang C-H, Hui RC-Y, Chung W-H. Rosuvastatin-induced thrombocytopenic purpura - A case report. *Dermatologica Sinica*. 2009 Dec;27:235-40.
29. Sundram F, Roberts P, Kennedy B, Pavord S. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with statin treatment. *Postgraduate Medical Journal*. 2004 Sep;80(947):551-2.
30. Pruvost-Balland C, Dubertret L, Viguier M, Gressier L. Atorvastatin-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Ann Dermatol Venereol*. 2009 Jan;136(1):50-3.
31. Sparsa A, et.al. Acquired ichthyosis with pravastatin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Apr;21(4):549-50.
32. Massay RJB, Maynard AA. Pityriasis lichenoides chronica associated with use of HMG-CoA reductase inhibitors. *West Indian Med J*. 2012 Oct;61(7):743-5.
33. Magro CM, Daniels BH, Crowson AN. Drug induced pseudolymphoma. *Semin Diagn Pathol*. 2018 Jan 17. [Epub ahead of print].
34. Fernández-Torres R et al. Skin ulcers and myopathy associated with pravastatin therapy. *Clin Exp Dermatol*. 2009 Oct;34(7):237-238.

35. Haroon M, Devlin J. A case of ANCA-associated systemic vasculitis induced by atorvastatin. *Clin Rheumatol*. 2008 Dec;27(2):75-77.
36. Sen D, Rosenstein ED, Kramer N. ANCA-positive vasculitis associated with simvastatin/ezetimibe: expanding the spectrum of statin-induced autoimmunity? *Int J Rheum Dis*. 2010 Aug;13(3):29-31.
37. Bellini V, Assalve D, Lisi P. Urticarial vasculitis from simvastatin: what is the alternative drug? *Dermatitis*. 2010 Aug;21(4):223-4.
38. Brauer J, Votava HJ, Meehan S, Soter NA. Lichenoid drug eruption . *Dermatology Online J*. 2009 Aug ;15(8):13.
39. DeRossi SS, Ciarrocca KN. Lichen planus, lichenoid drug reactions, and lichenoid mucositis. *Dent Clin North Am*. 2005 Jan;49(1):77-89.
40. Sugerman PB, Satterwhite K, Bigby M. Autocytotoxic T-cell clones in lichen planus. *Br J Dermatol*. 2000 Mar;142(3):449-56.
41. Gru AA, Salavaggione AL. Lichenoid and interface dermatoses. *Semin Diagn Pathol*. 2017 May;34(3):237-49.
42. Ruiz R, Blasco J, Linares J, Serrano S. Lichen planus-like eruption due to enalapril. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003 Sep;17(5):612-4.
43. Rotstein E, Rotstein H. Drug eruptions with lichenoid histology produced by captopril. *Australas J Dermatol*. 1989 Apr;30(1):9-14.
44. Johnston GA. Thiazide-induced lichenoid photosensitivity. *Clin Exp Dermatol*. 2002 Nov;27(8):670-2.
45. Arias-Santiago S et.al. Hypertrophic lichenoid eruption due to furosemide. *Acta Derm Venereol*. 2010 Jan;90(1):78-9.
46. Kalia S, Dutz JP. New concepts in antimalarial use and mode of action in dermatology. *Dermatol Ther*. 2007 Aug;20(4):160-74.
47. Fessa C, Lim P, Kossard S, Richards S, Peñas PF. Lichen planus-like drug eruptions due to β -blockers: a case report and literature review. *Am J Clin Dermatol*. 2012 Dec;13(6):417-21.
48. Sebök B, Tóth M, Anga B, Harangi F, Schneider I. Lichenoid drug eruption with HMG-CoA reductase inhibitors (fluvastatin and lovastatin). *Acta Derm Venereol*. 2004;84(3):229-30.
49. Roger D, Rolle F, Labrousse F, Brosset A, Bonnetblanc JM. Simvastatin-induced lichenoid drug eruption. *Clinical and Experimental Dermatology*. 1994 Jan;19(1):88-9.
50. Stoebner P-E et.al. Lichen plan pemphigoïde induit par la simvastatine. 2008 Apr;130(2):187-190.
51. Santoro FA, Lim HW. Update on photodermatoses. *Semin Cutan Med Surg*. 2011 Dec;30(4):229-38.

52. Palmer RA, White IR. Contact Dermatitis. 4ª Edición. Berlin: Springer;2006. Phototoxic and Photoallergic Reactions.309-317 p.
53. Monteiro AF, Rato M, Martins C. Drug-induced photosensitivity: Photoallergic and phototoxic reactions. Clinics in Dermatology. 2016 Sep;34(5):571-81.
54. Drucker AM, Rosen CF. Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, management and prevention. Drug Saf. 2011 Oct;34(10):821-37.
55. Zuba EB, Koronowska S, Osmola-Mańkowska A, Jenerowicz D. Drug-induced Photosensitivity. Acta Dermatovenerologica Croatica. 2016 Apr;24(1):55.
56. Montanaro S, Lhiaubet-Vallet V, Iesce MI, Previtera L, Miranda MA. A mechanistic study on the phototoxicity of atorvastatin: singlet oxygen generation by a phenanthrene-like photoproduct. Chem Res Toxicol. 2009 Jan;22(1):173-8.
57. Marguery MC et.al. UV-B Phototoxic Effects Induced by Atorvastatin. Arch Dermatol. 2006 Aug;142(8):1065-86.
58. Nardi G, Lhiaubet-Vallet V, Leandro-Garcia P, Miranda MA. Potential phototoxicity of rosuvastatin mediated by its dihydrophenanthrene-like photoproduct. Chem Res Toxicol. 2011 Oct;24(10):1779-85.
59. Viola G et.al. The Phototoxicity of Fluvastatin, an HMG-CoA Reductase Inhibitor, Is Mediated by the formation of a Benzocarbazole-Like Photoproduct. Toxicological Sciences. 2010 Nov;118(1):236-50.
60. Leenutaphong V, Manuskiatti W. Fenofibrate-induced photosensitivity. J Am Acad Dermatol. 1996 Nov;35(5):775-7.
61. Farthing P, Bagan J-V, Scully C. Mucosal disease series. Number IV. Erythema multiforme. Oral Dis. 2005 Sep;11(5):261-7.
62. Hamada K et.al. Photosensitivity due to tocilizumab presenting with erythema multiforme-like lesions. Eur J Dermatol. 2016 Oct;26(5):503-4.
63. Rodríguez-Pazos L, Gómez-Bernal S, Rodríguez-Granados MT, Toribio J. Photodistributed Erythema Multiforme. Actas Dermo-Sifiliográficas. 2013 Oct;104(8):645-53.
64. Calzavara Pinton P, Venturini M, Capezzer R, Zane C, Facchetti F. Photosensitive erythema multiforme and erythema multiforme-like polymorphous light eruption. Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine. 2003 Jun;19(3):157-9.
65. Rivera R, Nicolau J, Terrasa F, Masmiquel L. Rosuvastatin-induced erythema multiforme. Med Clin. 2013 Jun;140(11):523-4.
66. Dalle Vedove C, Simon JC, Girolomoni G. Drug-induced lupus erythematosus with emphasis on skin manifestations and the role of anti-TNF α agents. J Dtsch Dermatol Ges. 2012 Dec;10(12):889-97.
67. Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. Drug-induced lupus. Ann N Y Acad Sci. 2007 Jun;1108:166-82.

68. Tebbe B. Clinical course and prognosis of cutaneous lupus erythematosus. *Clin Dermatol.* 2004 Apr;22(2):121-4.
69. Ramachandran SM et.al. Topical drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus isolated to the hands. *Lupus Sci Med.* 2017 Mar;4(1): e000207.
70. Grönhagen CM, Fored CM, Linder M, Granath F, Nyberg F. Subacute cutaneous lupus erythematosus and its association with drugs: a population-based matched case-control study of 234 patients in Sweden. *Br J Dermatol.* 2012 Aug;167(2):296-305.
71. Bielsa I, Rodríguez C. Manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso. *Inmunologia.* 2010 Jul;29(3):100-10.
72. Vedove CD, Giglio MD, Schena D, Girolomoni G. Drug-induced lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res.* 2009 Jan;301(1):99-105.
73. Rüter RD, Simon J-C, Treudler R. Subacute-cutaneous lupus erythematosus induced by Simvastatin. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011 Jan;9(1):54-5.
74. Naseri M, Hadipour A, Sepaskhah M, Namazi MR. The remarkable beneficial effect of adding oral simvastatin to topical betamethasone for treatment of psoriasis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Niger J Med.* 2010 Mar;19(1):58-61.
75. Yamamoto M, Ikeda M, Kodama H, Sano S. Transition of psoriasiform drug eruption to psoriasis de novo evidenced by histopathology. *J Dermatol.* 2008 Nov;35(11):732-6.
76. Salna MP, Singer HM, Dana AN. Pravastatin-Induced Eczematous Eruption Mimicking Psoriasis. *Case Rep Dermatol Med.* 2017;2017:3418204.
77. Ramessur R, Gill D. The effect of statins on severity of psoriasis: A systematic review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017 Apr;83(2):154-61.
78. Brauchli YB, Jick SS, Meier CR. Statin use and risk of first-time psoriasis diagnosis. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Jul;65(1):77-83.
79. Chodick G, Weitzman D, Shalev V, Weil C, Amital H. Adherence to statins and the risk of psoriasis: a population-based cohort study. *Br J Dermatol.* 2015 Aug;173(2):480-7.
80. Błażewicz I et.al. Interstitial granulomatous dermatitis: a characteristic histological pattern with variable clinical manifestations. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii.* 2015 Dec;32(6):475.
81. Coutinho I, Pereira N, Gouveia M, Cardoso JC, Tellechea O. Interstitial Granulomatous Dermatitis: A Clinicopathological Study. *Am J Dermatopathol.* 2015 Aug;37(8):614-9.
82. Jandali B, Uthman I, Abbas O. Interstitial granulomatous dermatitis associated with systemic lupus erythematosus: case report and review of the literature. *Lupus.* 2016 Feb;25(2):209-13.
83. Veronez IS et.al. Interstitial granulomatous dermatitis: rare cutaneous manifestation of rheumatoid arthritis. *An Bras Dermatol.* 2015 Jun;90(3):391-3.

84. Debarbieux S, Balme B, Thomas L. Dermatite interstitielle granulomateuse. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*.2007 Nov;134(11): 889-91.
85. Rosenbach M, English JC. Reactive Granulomatous Dermatitis: A Review of Palisaded Neutrophilic and Granulomatous Dermatitis, Interstitial Granulomatous Dermatitis, Interstitial Granulomatous Drug Reaction, and a Proposed Reclassification. *Dermatol Clin*. 2015 Jul;33(3):373-87.
86. Magro CM, Crowson AN, Schapiro BL. The interstitial granulomatous drug reaction: a distinctive clinical and pathological entity. *J Cutan Pathol*. 1998 Feb;25(2):72-8.
87. Dodiuk-Gad RP, Shear NH. Granulomatous Drug Eruptions. *Dermatol Clin*. 2015 Jul;33(3):525-39.
88. Dereure O. Drug-induced skin pigmentation. Epidemiology, diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2001 Aug;2(4):253-62.
89. Agarwal P et.al. Simvastatin prevents and reverses depigmentation in a mouse model of vitiligo. *J Invest Dermatol*. 2015 Apr;135(4):1080-8.
90. Vanderweil SG et.al. A double-blind, placebo-controlled, phase-II clinical trial to evaluate oral simvastatin as a treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jan;76(1):150-151.
91. Noël M, Gagné C, Bergeron J, Jobin J, Poirier P. Positive pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitor on vitiligo. *Lipids Health Dis*. 2004 May;3(1):7.
92. Galus R et.al. Fluvastatin increases tyrosinase synthesis induced by UVB irradiation of B16F10 melanoma cells. *Folia Histochem Cytobiol*. 2009 Jan;47(3):363-5.
93. Galus R et.al. Fluvastatin increases tyrosinase synthesis induced by alpha-melanocyte-stimulating hormone in B16F10 melanoma cells. *Pharmacol Rep*. 2010 Feb;62(1):164-9.
94. Toth PP et.al. Management of Statin Intolerance in 2018: Still More Questions Than Answers. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018 Jan:1-17.
95. Curfman G. Risks of Statin Therapy in Older Adults. *JAMA Intern Med*. 2017 Jul;177(7):966.
96. Blais L, Desgagné A, LeLorier J. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors and the risk of cancer: a nested case-control study. *Arch Intern Med*. 2000 Aug;160(15):2363-8.
97. Brophy JM. Pravastatin and cancer: an unproven association. *CMAJ*. 2007 Feb;176(5):646-7.
98. Golomb BA, Evans MA. Statin adverse effects: a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2008 Nov;8(6):373-418.
99. Han BH et.al. Effect of Statin Treatment vs Usual Care on Primary Cardiovascular Prevention Among Older Adults: The ALLHAT-LLT Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2017 Jul;177(7):955-65.

100. Petersen LK, Christensen K, Kragstrup J. Lipid-lowering treatment to the end? A review of observational studies and RCTs on cholesterol and mortality in 80+-year olds. *Age Ageing*. 2010 Nov;39(6):674-80.
101. García A. Estatinas para prevención primaria de ECV ¿en mayores de 75?. *Portal del Medicamento*; 22 Ene 18 [Consultado 3 Mar 18]. Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/noticias-destacados/destacados/estatinas-prevencion-primaria-ecv-mayores-75>.
102. Walder A, Baumann P. Mood stabilizer therapy and pravastatin: higher risk for adverse skin reactions? *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2009 Oct;52(1):15-8.
103. Kopcsányi H, Feldmann J, Péch Z, Jurcsik A. Difficulties in detecting the causative agent of an adverse drug reaction in a complicated case. *Orv Hetil*. 2008 May;149(19):883-7.
104. Goldberg I, Isman G, Shirazi I, Brenner S. Interferon-gamma release test can detect cutaneous adverse effects to statins. *Int J Dermatol*. 2009 Dec;48(12):1370-5.
105. Doherty MJ. Algorithms for assessing the probability of an Adverse Drug Reaction. *Respiratory Medicine CME*. 2009 Jan;2(2):63-7.

ANEXO. Toxicodermias inducidas por estatinas (tabla 1).

Estatina inductora	Dermatosis	Estatina inductora	Dermatosis
Atorvastatina	Alopecia Prurito Rash Hiperhidrosis Urticaria/angioedema Fotosensibilidad Exfoliación cutánea Psoriasis IGD LES Dermatomiositis Vasculitis Anca Dermatosis IgAlineal Pénfigo eritematoso Fascitis eosinofílica Síndrome de hipersensibilidad medicamentosa DRESS Necrólisis epidérmica tóxica Púrpura trombótica trombocitopénica Pigmentación cutánea	Simvastatina	Alopecia Prurito Rash Hiperhidrosis Eritema Angioedema/urticaria Eczema Fotosensibilidad Xerosis, ictiosis Pigmentación cutánea Queilitis Eritema multiforme Reacciones liquenoides LES Lupus cutáneo subagudo Dermatomiositis Urticaria vasculítica Vasculitis ANCA Liquen plano penfigoide Dermatitis ocupacional de contacto Dermatitis crónica actínica Pustulosis aguda generalizada Fascitis eosinofílica Necrólisis epidérmica tóxica Porfiria cutánea tarda Púrpura trombótica trombocitopénica
Pravastatina	Alopecia Prurito Rash Hiperhidrosis Eritema Fotosensibilidad Angioedema, urticaria Xerosis, ictiosis Eczema Úlceras cutáneas Eritema multiforme Reacciones liquenoides Psoriasis Dermatitis granulomatosa intersticial (+ propanolol) LES Lupus cutáneo subagudo Dermatomiositis Porfiria cutánea tarda	Rosuvastatina	Prurito Alopecia Angioedema/urticaria Hiperhidrosis Fotosensibilidad Eritema multiforme LES Púrpura trombótica trombocitopénica
Fluvastatina	Fotosensibilidad Xerosis, ictiosis Reacciones liquenoides LES Dermatomiositis Angioedema/urticaria Alopecia	Lovastatina	Alopecia Angioedema/urticaria Reacciones liquenoides Dermatitis granulomatosa intersticial LES Dermatomiositis