

Documento de posición de la Sociedad Argentina de Lípidos (SAL) sobre efectos adversos e intolerancia a estatinas

Position document of the Argentine Lipid Society (SAL) on adverse effects and intolerance to statins

Dr. Pablo Corral¹, Dr. Augusto Lavalle Cobo², Dr. Juan Patricio Nogueira³, Dr. Walter Masson⁴, Dr. Carlos Aguilar Salinas⁵, Dr. Rodrigo Alonso Karlezi⁶, Dra. Ada Cuevas⁶, Dr. Santiago Lynch⁷, Dr. Facundo Tornelli⁸, Dra. Ximena Reyes⁹, Dr. Carlos Maiorana¹⁰, Dr. German Camilo Giraldo¹¹, Dr. Matías Arrupe¹²

¹Cátedra de Farmacología, Departamento Investigación, Universidad FASTA, Instituto Investigaciones Clínicas, Mar del Plata, Argentina

²Codirector, Servicio de Cardiología Clínica, OCMI, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

³Centro de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Metabolismo (CIENM), Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Formosa, Formosa, Argentina. Universidad Internacional de las Américas, San José, Costa Rica

⁴Jefe de Prevención Cardiovascular, Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

⁵Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; Dirección de Investigación, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Ciudad de México, México. Gilbert and Rose-Marie Chagoury School of Medicine, Lebanese American University, Beirut, Líbano

⁶Centro Avanzado Medicina Metabólica y Nutrición, Santiago; Corporación Grupo Chileno Trabajo en Aterosclerosis, Chile

⁷Instituto Cardiovascular San Isidro, Sanatorio Las Lomas, San Isidro, Argentina

⁸Hospital Parmenio T. Piñeiro, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

⁹Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular; Programa Nacional para la atención de Hipercolesterolemia Familiar, Montevideo, Uruguay

¹⁰Coordinador de la Unidad de Lípidos, Riesgo Cardiometabólico y Obesidad, IMEDIX, Santo Domingo Este, República Dominicana

¹¹Médico especialista en medicina interna, Universidad de Caldas; Cardiólogo, Universidad Icesi; Presidente capítulo Eje cafetero, Sociedad Colombiana de Cardiología, Colombia

¹²Codirector área Cardiometabolismo, Penta Medicina Cardiovascular; Staff Servicio de Cardiología, Clínica de Cuyo, Mendoza, Argentina

INTRODUCCIÓN

Las estatinas constituyen una herramienta fundamental en el abordaje no solo de los niveles plasmáticos de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), sino también del riesgo cardiovascular aterosclerótico.

Existe una vasta evidencia en función de la seguridad y la eficacia en prevención de eventos vasculares. Sin embargo, como cualquier otro fármaco, las estatinas son capaces de producir efectos adversos que pueden ocasionar la discontinuación del tratamiento o la intolerancia a las dosis indicadas.

Es por ello que es de suma importancia reconocer y dimensionar estos eventos, con el fin de evitar un daño mayor al beneficio buscado, como también no caer en el sobrediagnóstico de intolerancia ni atribuir reacciones adversas que no tengan relación con el uso de estatinas.

El objetivo de este documento de posición es el de brindar al lector, en forma actualizada, concreta y sobre la base de la mejor evidencia disponible, toda la información necesaria para un correcto abordaje y tratamiento del paciente en relación con los potenciales efectos adversos y la intolerancia a las estatinas.

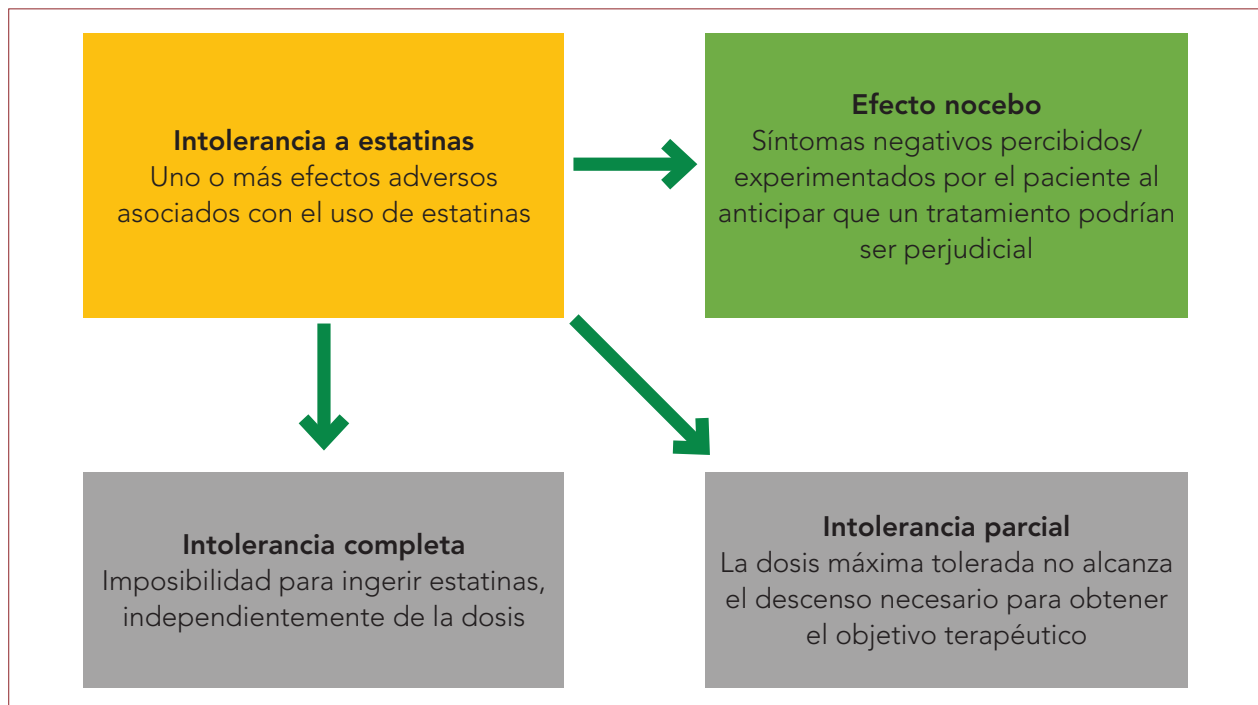


Figura 1. Definición de intolerancia a estatinas (adaptado de National Lipid Association [NLA]).

DEFINICIÓN

La definición de “intolerancia a estatinas” ha sido y continúa siendo un desafío, tanto por la dificultad en comprobar los síntomas referidos por el paciente como por las consecuencias que este diagnóstico conlleva en función del manejo ulterior.

Se han propuesto diferentes definiciones para este cuadro, y al día de hoy existen más de 20 formas, provenientes de distintos grupos, de definir a un paciente con “intolerancia a estatinas”. Se han establecidos diferentes pasos (descartar causas secundarias, medición de enzimas musculares, suspender la estatina y reiniciar con una diferente) para poder llegar a un diagnóstico final de este cuadro clínico.¹

Desde el punto de vista práctico, se han postulado criterios diagnósticos, con puntajes para poder comprobar y llegar a un diagnóstico más preciso.² La *National Lipid Association* ha presentado y propuesto una definición práctica, concreta y de fácil aplicabilidad.

Como primer paso establece la necesidad de la presencia de uno o más efectos adversos relacionados con el uso de estatinas, que resuelven al disminuir o suspender el fármaco. En segundo lugar, deben testarse al menos dos estatinas y al menos una de estas con la dosis más baja aprobada para su utilización (Figura 1). Posteriormente, se define como intolerancia total o completa a estatinas cuando se encuentra una incapacidad a tolerar cualquier estatina a cualquier dosis, e intolerancia parcial o incompleta cuando la dosis máxima tolerable no alcanza el objetivo terapéutico buscado o establecido.³ Esta última distinción entre total/completa o parcial/incompleta conlleva consecuencias, como se describe en el apartado sobre el abordaje del paciente con intolerancia a estatinas.

Resulta de vital importancia destacar el rol del efecto “nocebo” en el complicado mundo de la intolerancia a estatinas. Este se define como: situación en la que un paciente presenta los posibles efectos secundarios o síntomas que produce un medicamento o tratamiento solo porque el

paciente cree que pueden ocurrir. Es fundamental, al momento de la evaluación de nuestro paciente, lograr una diferenciación entre la intolerancia real a las estatinas y este efecto nocebo, con el fin de lograr delinear el mejor abordaje de nuestros pacientes, reduciendo el riesgo de eventos cardiovasculares de vital importancia.

PREVALENCIA

La prevalencia real de pacientes con intolerancia a estatinas ha sido un gran foco de debate en los últimos años, y poder estimar la verdadera prevalencia de esta entidad ha sido y es difícil. Una de las dificultades más importantes que se presenta es la falta de un consenso internacional para definir la intolerancia a estatinas. Como se mencionó en el apartado previo, la presencia de síntomas musculares no es sinónimo de intolerancia a este grupo farmacológico, y también es ampliamente conocido el efecto nocebo y drucebo que presentan las estatinas, que muchas veces son responsables de la aparición de síntomas musculares.

La prevalencia también varía sobre la base de la fuente de datos que se considere para estimarla. En los ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron el uso de estatinas en distintos escenarios, esta prevalencia es menor del 5%,⁴ mientras que en estudios observacionales o epidemiológicos puede rondar el 15% al 20%,⁵ e incluso se han reportado cifras más elevadas en otras publicaciones. Estas diferencias se deben no solo al uso de distintas definiciones, sino que también debe mencionarse la subrepresentación de poblaciones con mayor riesgo de manifestar efectos no deseados y la exclusión de los pacientes con antecedentes de efectos secundarios por estatinas en los ensayos clínicos aleatorizados. Recientemente, un metanálisis que incluyó 4 143 517 pacientes que participaron en 176 estudios (112 aleatorizados y 64 de cohorte) informó una prevalencia de intolerancia a estatinas del 9.1% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 8.1 a 10).⁶ El mismo estudio identificó variables que incrementan el riesgo de presentar intolerancia a este grupo farmacológico, como sexo femenino, uso de estatinas de alta intensidad, edad > 65 años, hipotiroidismo y diabetes mellitus, entre otras. En este metanálisis también se evaluó si existían diferencias en la prevalencia utilizando distintas

definiciones de intolerancia a estatinas, como el *International Lipid Expert Panel*, la *National Lipid Association* y la *European Atherosclerosis Society*, observándose una prevalencia similar con el uso de cualquiera de las tres definiciones, del 7%, 6.7% y 5.9%, respectivamente.

FACTORES NO MODIFICABLES ASOCIADOS CON INTOLERANCIA A ESTATINAS

La etiología global de este trastorno sigue siendo poco conocida. La evidencia actual muestra que la asociación de las propiedades farmacológicas de las estatinas (lipofilicidad, vías de excreción) con una base genética subyacente podría aclararnos aún más la intolerancia a estos fármacos.

El sexo femenino es un factor de riesgo conocido para la intolerancia a estatinas. Las mujeres son más propensas a tener intolerancia a estos fármacos, con una razón de probabilidad de 1.92 (IC 95%: 1.15 a 3.19) y, a su vez, menor tasa de adhesión debido a los efectos secundarios, en comparación con los hombres, con una razón de probabilidad ajustada de 1.35 (IC 95%: 1.04 a 1.74).⁷

Tanto hombres como mujeres mayores de 80 años tiene un alto riesgo de morbilidad y mortalidad de causa cardiovascular e indicación de recibir tratamiento con estatinas, pero esta población es particularmente vulnerable a los efectos secundarios musculares ocasionados por estos fármacos, lo que podría deberse a un bajo índice de masa corporal, niveles bajos de albúmina o de filtrado renal glomerular, presencia de polimedicación, entre otros factores.⁸

En relación con la etnia, la ascendencia asiática es un factor de riesgo para la aparición de síntomas musculares asociados con las estatinas. Este grupo étnico tiene un porcentaje cercano al 25% de intolerancia; es por esto que en Japón las dosis máximas aprobadas de todas las estatinas, excepto pitavastatina, son más bajas que las de otros países.⁹

En cuanto a la farmacocinética de las estatinas, en personas de origen asiático oriental la exposición sistémica promedio es dos veces más alta que en las caucásicas. Esta diferencia en los niveles

Tabla 1. Factores de riesgo modificables, asociados con la intolerancia a estatinas.

VARIABLE
Hipotiroidismo
Interacciones farmacológicas (ver Tabla 2)
Consumo de alcohol, cocaína o anfetaminas
Ejercicio de alta intensidad o de reciente comienzo
Deficiencia de vitamina D
Obesidad
Diabetes mellitus
Insuficiencia renal
Consumo de grandes cantidades de jugo de pomelo
Efecto nocebo

Tabla 2. Interacciones farmacológicas con estatinas.

FÁRMACO O GRUPOS FARMACOLÓGICOS
Fibratos, particularmente gemfibrozil
Niacina
Amiodarona
Warfarina
Ticagrelor
Antagonistas de los canales de calcio: amlodipina, diltiazem, verapamilo
Antimicóticos azólicos: fluconazol, itraconazol, voriconazol
Antibióticos macrólidos: azitromicina, eritromicina, claritromicina
Antipsicóticos: haloperidol, quetiapina, risperidona
Inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, everolimus, sirolimus
Inhibidores de la proteasa: ritonavir, saquinavir, etc.
Colchicina

plasmáticos fue menor, tanto para atorvastatina y simvastatina que para rosuvastatina. Otro de los factores asociados con la intolerancia es la presencia de ciertos polimorfismos genéticos.

Variantes en algunos grupos genéticos que codifican proteínas involucradas en el metabolismo de las estatinas, transportadores de membrana enzimáticos –como *OATP1B1*, *ABCA1*, *MRP* y *CYP3A4*– y síntesis de coenzima Q10, y genes involucrados en

el metabolismo energético muscular (*PYGM*, *GAA*, *CPT2*), son algunos de los actores disparadores de dichas manifestaciones. Los determinantes de este efecto “farmacogenético” de mayor relevancia fueron: el polimorfismo de nucleótido único (SNP, por su sigla en inglés) c.421C y el gen *ABCG2* (transportador de eflujo intestinal y hepático). Por dicha interacción genético-racial surge el límite en el empleo de dosis máxima para estatinas, con una relación 3:1 en asiáticos orientales frente a caucásicos (28% a 35% frente al 11 %).¹⁰

Tabla 3. Puntaje de miopatías de Rosenson.

Índice propuesto para la evaluación de mialgias asociadas con estatinas	
Síntomas clínicos (síntomas musculares inexplicados nuevos o incremento de síntomas previos)	
Distribución regional	
Flexores de cadera simétricos/Dolores en muslo	3
Dolores en pantorrillas simétricos	2
Dolores proximales en miembros superiores simétricos	2
Asimétrico, no específico, intermitente	1
Patrón temporal	
Inicio de los síntomas < 4 semanas	3
Inicio de los síntomas 4 a 12 semanas	2
Inicio de los síntomas > 12 semanas	1
Desafío de suspensión	
Mejora al retirar medicación en < 2 semanas	2
Mejora al retirar medicación en 2-4 semanas	1
No mejora al retirar medicación hasta después de 4 semanas	0
Desafío de reexposición a medicación	
Los mismos síntomas vuelven a ocurrir después de la reexposición en < 4 semanas	3
Los mismos síntomas vuelven a ocurrir después de la reexposición entre las semanas 4 y 12	1
Puntuación del índice clínico de mialgia asociada con estatinas	
Probable	9-11
Posible	7-8
Improbable	< 7

Adaptado de Rosenson et al.²

FACTORES MODIFICABLES E INTOLERANCIA A ESTATINAS

Los factores de riesgo modificables son aquellos cuya corrección puede mitigar los efectos adversos de estos fármacos. Siempre debemos tenerlos presentes al prescribir una estatina o ante la presencia de síntomas sugestivos de intolerancia ya que, en algunos casos, si los abordamos podemos mejorar la tolerancia a estos fármacos.³

Los factores más comúnmente asociados con la intolerancia a estatinas son (Tabla 1): el hipotiroidismo no tratado, el uso concomitante de otros fármacos con potenciales interacciones con las estatinas, el ejercicio de alta intensidad o de reciente comienzo, la deficiencia grave de vitamina D, la obesidad, la diabetes y la insuficiencia renal, así como el consumo de alcohol, cocaína o anfetaminas.

Aunque no hay evidencia de una interacción directa entre las estatinas y el alcohol, la ingesta de este último puede afectar la función hepática y predisponer a la hepatotoxicidad. El consumo de grandes cantidades de jugo de pomelo en individuos que toman estatinas metabolizadas por la CYP P450 3A4 (lovastatina, simvastatina y atorvastatina) puede asociarse con niveles sanguíneos más elevados de estatinas, y predisponer a la aparición de efectos adversos.

Por último, es razonable atribuir alguna proporción de los síntomas asociados con el uso de estatinas al efecto nocebo (creencia de que la medicación causará un efecto adverso, que resulta en efectos secundarios percibidos por el paciente); sin embargo, esto no los hace clínicamente menos relevantes.^{11,12}

Se han descrito múltiples interacciones farmacológicas con las estatinas. En la Tabla 2 se mencionan los fármacos más comúnmente asociados con estatinas en individuos con enfermedad cardiovascular que podrían incidir en la presencia de efectos adversos.

LAS ESTATINAS Y LOS SÍNTOMAS MUSCULARES

Los síntomas musculares son la manifestación clave para clasificar a un paciente como intolerante a las estatinas. Las mialgias y la debilidad muscular son los síntomas más comúnmente referidos por los pacientes. Las mialgias se definen como dolor o ardor en uno o más grupos musculares, y se presentan en cerca del 7% de los usuarios. Tienen algunas peculiaridades en su presentación que ayuda a distinguirlos de otras etiologías.

El dolor muscular es bilateral, localizado en el tronco o en la región lumbar o en los músculos proximales de las extremidades, y sucede en las primeras semanas o pocos meses después de iniciar el tratamiento. Desaparece pocos días después de suspender el medicamento, reapareciendo en poco tiempo si el paciente es expuesto nuevamente al fármaco. Es improbable que la estatina sea la causa de los síntomas si el dolor es unilateral, se localiza por debajo de los codos o las rodillas o se presenta después de tomar el medicamento por más de un año. La debilidad es otro dato en contra, excepto si se acompaña de elevación de las enzimas musculares.

El inicio del ejercicio puede precipitar la aparición de los síntomas musculares relacionados con las estatinas, y su frecuencia es mayor en los pacientes que reciben dosis altas de este grupo de medicamentos.¹³

Las características específicas de las mialgias por estatinas posibilitaron crear un sistema basado en puntos que permite estimar la probabilidad de que el síntoma sea causado por el medicamento. Si el puntaje es igual o mayor de 9 puntos se considera como probable miopatía por estatinas. Un puntaje entre 7 y 8 es considerado como caso posible. Finalmente, un puntaje menor de 7 se presume como caso no relacionado con las estatinas (Tabla 3). Es opinión del comité que la persistencia del dolor después de la suspensión del medicamento debe

motivar la medición de las enzimas musculares. De persistir altas, debe sospecharse la presencia de miopatía autoinmune asociada con estatinas.^{2,14}

La causa más común de dolor muscular durante el uso de estatinas es la desinformación, fenómeno conocido como efecto nocebo. Su frecuencia ha sido medida en estudios en los que los pacientes con síntomas musculares atribuidos a las estatinas son expuestos de manera ciega a un placebo, al medicamento o a un período libre de fármacos. El estudio SAMSON incluyó a 60 participantes los cuales, durante un seguimiento de doce meses, fueron expuestos a una estatina, a un placebo o a ningún medicamento. No se observó diferencia en la frecuencia y magnitud de los síntomas entre los tres períodos de tratamiento. Al término del estudio, después de conocer sus resultados, la mayoría de los participantes reiniciaron y toleraron el tratamiento.¹⁵

ESTATINAS Y HEPATOPATÍA

El daño hepático se ha señalado como causa frecuente de interrupción del tratamiento con estatinas. Sin embargo, la presencia de un movimiento de transaminasas hepáticas, alanina aminotransferasa (ALT o GPT) o aspartato aminotransferasa (AST o GOT), es esperable y no es relevante desde el punto de vista clínico en ausencia de hiperbilirrubinemia o disfunción hepática. Ocurre de forma temporal y retorna a niveles basales en dos a cuatro semanas.¹⁶ La persistencia de la elevación mayor de tres veces el límite superior normal es dependiente de la dosis y se observa en menos del 1% de los pacientes tratados. La insuficiencia hepática presenta la misma incidencia en personas con o sin tratamiento con estatinas, y el daño hepático grave es idiosincrático y poco frecuente (1/1 000 000), mientras que el uso de estatinas previene un 33% de eventos cardiovasculares graves.

A pesar de esta evidencia, aún existe un 10% a 30% de pacientes que no reciben estatinas por temor a la hepatotoxicidad.¹⁷ Se recomienda realizar determinación de transaminasas hepáticas antes del inicio del tratamiento y al momento del primer seguimiento (cuatro a seis semanas), y luego solo si existe sospecha clínica de toxicidad. Las estatinas son seguras en hepatopatías crónicas compensadas,

como en la esteatosis hepática no alcohólica, la hepatitis crónica y la cirrosis biliar primaria. La esteatosis hepática, que cursa con elevación de enzimas hepáticas, se asocia con enfermedad cardiovascular, fibrosis y cirrosis hepática; gran parte de este incremento del riesgo cardiovascular en pacientes con hígado graso se debe a la dislipidemia, caracterizado por hipersecreción de apolipoproteína B (apoB), hipertrigliceridemia, partículas de LDLc pequeñas y densas y disminución de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc).

Desafortunadamente, existe un preconcepto de que los pacientes con esteatohepatitis (NASH, por su sigla en inglés) tienen mayor riesgo de hepatotoxicidad cuando se prescriben estatinas, e incluso se ha postulado que estos agentes podrían aumentar la acumulación de grasa hepática en pacientes con esteatosis.¹⁸ Esta percepción ha tenido serias repercusiones clínicas porque muchas veces se les niega estatinas a los pacientes con esteatosis hepática. En un informe previo se encontró que solo el 9% de los individuos con esteatosis fueron tratados con estatinas, a pesar de que la mayoría de ellos presentaban dislipidemia.¹⁹

Diferentes estudios avalan el uso de manera segura de las estatinas en pacientes con NASH, por lo que no se debe negar este tratamiento a estos, que ya tienen un riesgo muy alto de enfermedad cardiovascular. Deben evitarse y considerarse las interacciones farmacológicas o las comorbilidades hepáticas subyacentes, especialmente si surgen elevaciones de bilirrubina o un cuadro colestásico. Del mismo modo, es imprudente complicar el seguimiento y la convalecencia de pacientes que presentan formas agudas de hepatitis u otras enfermedades hepáticas agudas mediante el uso de estatinas.²⁰ Finalmente, las estatinas parecen proporcionar un beneficio significativo en la prevención de la progresión a NASH y NASH-cirrosis, dado que permiten revertir de manera eficaz la esteatohepatitis y la fibrosis hepática en pacientes con NASH.²¹

ESTATINAS Y NUEVOS CASOS DE DIABETES

El beneficio cardiovascular de las estatinas ha sido ampliamente demostrado. Sin embargo, se ha

informado un ligero aumento de nuevos casos de diabetes con su uso. Un metanálisis (13 estudios, 91 140 participantes) reportó que el uso de estatinas se asoció con un aumento del 9% en el riesgo de nuevos casos de diabetes (*odds ratio*: 1.09; IC 95%: 1.02 a 1.17).²² Según estos datos, 255 pacientes deberían tratarse con estatinas por 4 años para obtener un caso adicional de diabetes.

Otro metanálisis (5 estudios, 32 752 participantes) demostró que el riesgo es ligeramente mayor cuando se utilizan estatinas de alta intensidad.²³ Durante un seguimiento de 4.9 años hubo dos casos adicionales de diabetes (cada 1000 años-paciente) en el grupo asignado a dosis intensivas. Esto se contrapone con el marcado beneficio cardiovascular asociado con el uso de estatinas de alta intensidad (6.5 casos menos cada 1000 años-paciente). El número necesario para dañar (casos de diabetes) por año de tratamiento con estatinas de alta intensidad fue de 498, en comparación con el uso de estatinas de moderada intensidad (el número necesario a tratar para evitar un evento cardiovascular fue 155).

Estudios previos demostraron que la pravastatina se asoció con el riesgo más bajo de presentar diabetes, y la rosuvastatina, con el riesgo más alto.²⁴ El riesgo pareció ser intermedio con la atorvastatina. Asimismo, evidencia reciente sugiere que la pitavastatina se relacionaría con un menor riesgo de diabetes, en comparación con el uso de atorvastatina o rosuvastatina (*hazard ratio* [HR]: 0.72, IC 95%: 0.59 a 0.87).²⁵

Sin embargo, debemos ser cautos con estos datos. La mayoría de la información proviene de comparaciones indirectas. Asimismo, las definiciones de “nuevos casos de diabetes” no fueron iguales en los diferentes estudios. Por otro lado, el tipo de población incluida y el tiempo de exposición podrían estar directamente relacionados con los nuevos casos de diabetes, y no tanto el tipo de estatina utilizado. Este es el caso del estudio JUPITER, el cual reportó un aumento del 27% en el riesgo de nuevos casos de diabetes con el uso de rosuvastatina, aunque dicho ensayo incluyó muchos pacientes con obesidad y síndrome metabólico, situaciones clínicas vinculadas directamente con la aparición de diabetes.

Se han propuesto diferentes mecanismos para explicar estos hallazgos.²⁶

Las estatinas podrían afectar la expresión del transportador de glucosa tipo 4 y los niveles de leptina. La secreción de insulina podría verse afectada por la inhibición de la señalización del calcio citosólico o por la sobrecarga de colesterol en las células beta. La mejora de la supervivencia o el cambio en el estilo de vida asociado con el uso de estatinas podría promover la aparición de diabetes. Sin embargo, el riesgo de presentar diabetes se ha observado aun en los estudios con tasas de supervivencia similares.

En conclusión, el uso de estatinas se asocia con un riesgo ligeramente mayor de desarrollar nuevos casos de diabetes. No obstante, el riesgo es muy bajo en comparación con el extraordinario beneficio cardiovascular vinculado con el uso de estos fármacos.

ESTATINAS Y EFECTOS NEUROCOGNITIVOS

La demencia es un síndrome progresivo que comprende un deterioro global de la función mental, y se manifiesta como dificultades en la memoria, el lenguaje y las actividades de la vida diaria, así como trastornos psicosociales y psiquiátricos. La causa más común es la enfermedad de Alzheimer (EA), seguida por la demencia vascular (DV). El colesterol es conocido por su capacidad de depositarse en el hipocampo y se describe como precursor de la proteína amiloide que causa degeneración de las neuronas. Además, la hipercolesterolemia es un factor de riesgo conocido para DV.^{27,28} Hasta hace unos años, informes de casos y estudios observacionales con encuestas autoaplicadas vía web vincularon el uso de estatinas con disminución de las funciones cognitivas, evidencia poco sustentada metodológicamente.²⁹ En realidad, para el masivo uso a nivel mundial de las estatinas, este efecto adverso se ha visto paradójicamente rebasado por un importante cúmulo de evidencia entre ensayos clínicos, cohortes y estudios transversales.^{29,30}

Las estatinas se han postulado como aliados para disminuir el deterioro cognitivo en los pacientes que las reciben. En el *Cardiovascular Health*

Study las estatinas se asociaron con reducción del deterioro cognitivo en adultos mayores.³⁰ Diversos metanálisis concluyeron que estos fármacos disminuyen no solo el deterioro cognitivo, sino también la EA; sobre la base de esta evidencia, en el año 2012 la *Food and Drug Administration* (FDA) retiró la alerta de posible compromiso en la función de la memoria. Por otra parte, el tipo de estatina y su potencia en la reducción del LDLc se ha cuestionado como un diferenciador en los resultados de ausencia de daño cerebral, retraso de la aparición de deterioro cognitivo, demencia o EA. Todo esto luego de un estudio realizado por Wu *et al.*, quien concluyó que la potencia en la reducción del LDLc era más importante que el tipo de estatina. En un metanálisis reciente de 46 estudios observacionales se demostró una reducción del 20% del riesgo de demencia y del 32% de EA, tanto en hombres como mujeres.³¹ En este estudio, además, el análisis se realizó acorde con el tipo de estatina, lipofílicas e hidrofílicas. Los resultados mostraron que las hidrofílicas también reducen el riesgo de deterioro cognitivo; la diferencia estuvo en que las estatinas de alta potencia redujeron el riesgo un 20%, mientras que las de menor potencia, un 16%.³¹ Los mecanismos por los cuales las estatinas podrían tener este desenlace positivo aún no están bien dilucidados. Se postula un efecto directo en el sistema nervioso central del metabolismo del colesterol, la reducción del estrés oxidativo y de la inflamación, y la mayor disponibilidad de óxido nítrico.

Como conclusión, podemos afirmar que el uso de estatinas no se relaciona con una incidencia aumentada de deterioro cognitivo, sino que, por el contrario, se han visto beneficios en la prevención de la aparición de este tipo de manifestaciones.

ESTATINAS Y RIESGO DE HEMORRAGIA CEREBROVASCULAR

A finales de 1980, el estudio observacional *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) mostró que niveles específicos de LDLc (< 160 mg/dl o < 4.14 mmol/l) se asociaba con mayor riesgo de hemorragia cerebrovascular (hemorragia intracraneal [HIC]), iniciando el debate acerca de cuál será el umbral que deberíamos alcanzar al disminuir los lípidos de los pacientes.³²

En el año 2008 se publicó el estudio *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels* (SPARCL), en el que se evaluaron más de 4500 pacientes que presentaron un evento cerebrovascular isquémico reciente; los participantes se aleatorizaron en 2 grupos a recibir placebo o atorvastatina 80 mg/día, seguidos por un período de 4.9 años, en el que se mostró que el grupo tratado con dosis alta de estatinas incrementaba el riesgo de presentar HIC (HR: 1.66; IC 95%: 1.08 a 2.55; p = 0.02).³³

Sin embargo, en un análisis multivariado *post hoc* se demostró que los casos de HIC fueron más frecuentes en pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular hemorrágico (HR: 5.81, IC 95%: 2.91 a 11.60; p = 0.001) o con cifras tensionales elevadas (presión arterial sistólica \geq 160 mm Hg o diastólica \geq 100 mm Hg) (HR: 6.19, IC 95%: 1.47 a 26.11; p = 0.01) y en hombres (HR: 1.77, IC 95%: 1.11 a 2.81; p = 0.02); además, se relacionaba con la edad (incrementos en 10 años, HR: 1.37, IC 95%: 1.12 a 1.69; p = 0.003), distinguiendo que el riesgo de HIC no estaba relacionado con los niveles de LDLc al ingreso, ni durante los años de seguimiento.³⁴

En 2015 se presenta el metanálisis *Cholesterol Treatment Trialists* (CTT), con 26 ensayos aleatorizados de más de 174 000 participantes, que expuso que por cada 40 mg/dl o 1.0 mmol/l de disminución de LDLc se observa una reducción del riesgo de cualquier accidente cerebrovascular del 6% (IC 95%: 11 a 21; p = 0.0001), y una disminución de accidente cerebrovascular isquémico del 21% (IC 95 %: 0.74 a 0.85; p < 0.0001), sin cambios significativos en la aparición de ictus hemorrágico (RR: 1.12, IC 95%: 0.93 a 1.35; p = 0.20).³⁵

El estudio IMPROVE-IT evaluó la eficacia y seguridad de reducir de forma intensiva el LDLc con simvastatina/ezetimibe, frente a monoterapia con simvastatina, durante 6 años de seguimiento. En más de 18 000 pacientes que presentaron un síndrome coronario agudo se describió una reducción significativa de eventos cardiovasculares graves en aquellos que alcanzaron niveles de LDLc < 30 mg/dl [HR: 0.79; IC 95%: 0.69 a 0.91; p = 0.001], en comparación con 70 mg/dl, sin mostrar diferencias en la tasa de HIC entre los grupos de estudio (HR: 1.38, p = 0.11).³⁶

Un metanálisis publicado en 2022 demostró que las terapias hipolipemiantes que incluyen estatinas disminuyen 12% el riesgo de todo tipo de ictus (isquémico y hemorrágico), en pacientes que logran niveles de LDLc < 70 mg/dl o < 1.8 mmol/l; asimismo, las estatinas reducen el riesgo de accidentes cerebrovasculares isquémicos en un 25%, sin apreciarse cambios significativos entre los niveles alcanzados de LDLc y el riesgo de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos (HR: 0.99, IC 95%: 0.77 a 1.28; p = 1.0).³⁷

En conclusión, los datos disponibles hasta el momento no muestran mayor riesgo de hemorragia cerebral con el uso de estatinas en prevención primaria, con un riesgo no mayor de sufrir HIC en prevención secundaria en pacientes con antecedente de accidentes cerebrovasculares. Sin embargo, el beneficio en la reducción del accidente cerebrovascular global y otros eventos vasculares, generalmente supera ese riesgo.

MANEJO DE LA INTOLERANCIA A ESTATINAS

Cuando un paciente en tratamiento con estatinas refiere síntomas musculares (SMAE), es necesario determinar si los síntomas son causados por estos fármacos, evaluando la relación temporal con la aparición de los síntomas, los factores de riesgo asociados y otras causas posibles de la sintomatología.

Además, es muy importante educar al paciente acerca del beneficio del tratamiento con estatinas y del aumento del riesgo cardiovascular cuando estas se suspenden.³⁸

Se han evaluado distintas estrategias nutricionales para el abordaje de la intolerancia a estatinas, incluyendo el uso de nutraceuticos como la fibra viscosa, la levadura de arroz rojo y los esteroides/estanoles vegetales, los cuales reducen los niveles de LDLc entre un 12% y un 25%, con un perfil de seguridad aceptable.³⁹ Sin embargo, faltan estudios a largo plazo y de beneficio cardiovascular de los nutraceuticos en pacientes con SMAE. El uso de vitamina D y coenzima Q10 no deben recomendarse porque no existe evidencia que su uso prevenga o reduzca los síntomas musculares.^{38,40}

Consejos generales:

- Evaluar indicación de estatinas y no contraindicación a su uso.
- Explicar beneficio del tratamiento.
- Evaluar factores de riesgo de SMAE (edad, fragilidad, medicamentos, alcohol excesivo, ejercicio excesivo, enfermedades metabólicas y endocrinas, etc.).
- Discutir alternativas farmacológicas para reducir el colesterol.
- Reforzar hábitos de alimentación. Posible uso de nutraceuticos (estanoles, etc.).

Aproximaciones basadas en el tratamiento con estatinas:

- Reducir la dosis de la estatina y combinar con opciones no estatinas.
- Uso intermitente (días alternos fijos o 1-2 días en la semana).
- Discontinuar temporalmente y reintroducir después de 4 semanas la misma estatina y dosis. Evaluar síntomas.
- Cambio a otra estatina.

Aproximaciones con tratamientos no estatínicos (monoterapia o combinada con dosis bajas de estatinas toleradas):

- Ezetimibe.
- Resinas.
- Fibratos (fenofibrato, ciprofibrato, no bezafibrato).
- Inhibidores de la PCSK9 (anticuerpos monoclonales, ARN de interferencia).
- Ácido bempedoico.

Vitamina D: no hay evidencia del beneficio en prevenir o disminuir SMAE.

Coenzima Q10: no hay evidencia del beneficio.

Estrategias basadas en estatinas

Existen diferentes aproximaciones para manejar los SMAE, como reducir la dosis o frecuencia (dosis intermitente) de la estatina, discontinuar y reintroducir la misma estatina posteriormente, o cambiar de estatina.^{38,40} Con la dosis de inicio de las estatinas se consigue dos tercios del efecto máximo reductor de LDLc, y cuando se combina con ezetimibe la reducción es mayor y la tasa de discontinuación es menor que con el uso de dosis altas de la misma estatina. Si el nuevo esquema de tratamiento es tolerado, la dosis puede titularse lentamente. Por el contrario, si el paciente persiste con molestias a pesar del uso de dosis bajas, se puede usar el tratamiento intermitente en días alternos (idealmente días fijos) o 1-2 días por semana, lo cual mejora la tolerancia, aunque la reducción del LDLc sea inferior.

El cambio de una estatina por otra que tenga una metabolización diferente o que sea menos lipofílica es también una opción para mejorar la tolerancia. Se debe explicar al paciente que la reexposición a estatinas no tiene por qué causar los mismos síntomas, sobre todo si se ha reducido la dosis o se ha cambiado a otra estatina.^{38,40,41}

Estrategias farmacológicas no estatínicas

Si las estatinas no son toleradas, pueden recomendarse otros hipolipemiantes, ya sea en monoterapia o en combinación. La primera opción es el ezetimibe, que es bien tolerado y ha demostrado beneficio cardiovascular. El ezetimibe reduce el LDLc en un 20% a 25% en monoterapia o adicional cuando se combina con dosis bajas de estatinas. En algunos pacientes, el uso de fenofibrato o ciprofibrato puede reducir el LDLc un 10% a un 15%; sin embargo, no se ha demostrado que disminuyan el riesgo cardiovascular.⁴¹

Los anticuerpos monoclonales evolocumab y alirocumab han sido aprobados para su uso en pacientes con SMAE. Ambos fármacos han demostrado beneficio cardiovascular y reducen el LDLc entre un 50% y un 60% en pacientes con intolerancia a estatinas, con un perfil de seguridad y tolerancia aceptables. Por otra parte, el inclisiran, una molécula pequeña de ARN de interferencia para PCSK9, podría contribuir a una mejor adhesión al tratamiento hipolipemiante crónico en pacientes intolerantes a estatinas, por sus propiedades farmacológicas, que permiten su administración cada 6 meses, y su eficacia (50% de reducción del

LDLc), aunque todavía no hay estudios sobre la intolerancia a estatinas.⁴²

Por último, el ácido bempedoico, un profármaco que actúa inhibiendo la ATP-citrato liasa (misma vía que las estatinas, pero un paso metabólico antes), cuya activación se produce a nivel hepático, ha demostrado reducir significativamente los niveles de LDLc y de proteína C-reactiva, con menor incidencia de eventos adversos a nivel muscular, tanto en monoterapia (180 mg/día) como combinado con ezetimibe.

El estudio CLEAR *Outcomes* evaluó el impacto del ácido bempedoico en 13 970 pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica o alto riesgo cardiovascular e intolerancia a estatinas.

Los participantes fueron aleatorizados a recibir 180 mg/día de ácido bempedoico o placebo. Luego de una media de 40.6 meses de seguimiento, el uso de ácido bempedoico se asoció con una reducción del criterio de valoración primario (MACE + revascularización coronaria) del 13% (HR: 0.87, IC 95%: 0.79 a 0.96; p = 0.004) y de los criterios de valoración secundarios (MACE) del 15% (HR: 0.76 a 0.96; p = 0.006), infarto fatal o no fatal del 23% (HR: 0.77, IC 95%: 0.66 a 0.91; p = 0.002), revascularización coronaria del 19% (HR: 0.81, IC 95%: 0.72 a 0.92; p = 0.001), sin impacto significativo en cuanto a la reducción de la mortalidad.⁴³

Un subanálisis del estudio CLEAR *Outcomes*, que incluyó 4206 pacientes sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, puso en evidencia que la reducción de eventos cardiovasculares se mantienen en este grupo de pacientes.⁴⁴ Finalmente, luego del estudio CLEAR *Outcomes*, el ácido bempedoico se posiciona como una opción válida y una alternativa de primera línea para pacientes con intolerancia a estatinas o efectos adversos relacionados con el uso de estos fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meza-Contreras A, Wenczenovicz C, Ruiz-Arellanos K, Vesely EAK, Mogollon R, Montori VM. Statin intolerance management: a systematic review. *Endocrine* 79(3):430-436, 2023.
2. Rosenson RS, Miller K, Bayliss M, Sanchez RJ, Baccara-Dinet MT, Chibedi-De-Roche D, *et al.* The Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI): Revision for clinical use, content validation, and inter-rater reliability. *Cardiovasc Drugs Ther* 31(2):179-186, 2017.
3. Cheeley MK, Saseen JJ, Agarwala A, Ravilla S, Ciffone N, Jacobson TA, *et al.* NLA scientific statement on statin intolerance: a new definition and key considerations for ASCVD risk reduction in the statin intolerant patient. *J Clin Lipidol* 16(4):361-375, 2022.
4. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data-2005. *Am J Cardiol* 97(8A):6C-26C, 2006.
5. Banach M, Aronow WS, Serban C, Sahabkar A, Rysz J, Voroneanu L, *et al.* Lipids, blood pressure and kidney update 2014. *Pharmacol Res* 95-96:111-125, 2015.
6. Bytyçi I, Penson PE, Mikhailidis DP, Wong ND, Hernandez AV, Sahebkar A, *et al.* Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J* 43(34):3213-3223, 2022.
7. Zopf Y, Rabe C, Neubert A, Gassmann KG, Rascher W, Hahn EG, *et al.* Women encounter ADRs more often than do men. *Eur J Clin Pharmacol* 64(10):999-1004, 2008.
8. Bhardwaj S, Selvarajah S, Schneider EB. Muscular effects of statins in the elderly female: a review. *Clin Interv Aging* 8:47-59, 2013.
9. Tomlinson B, Chan P, Liu ZM. Statin intolerance- An Asian perspective. *J Atheroscler Thromb* 27(5):485-488, 2020.
10. Vrablik M, Zlatohlavek M, Stulc M, Adamkova V, Rusikova M, Schwarzova L., *et al.* Statin-associated myopathy: From genetic predisposition to clinical management. *Physiol Res* 63(Suppl.):S327-S334, 2014.
11. Orringer CE, Grant JK, Tokgozoglul L. A Review of statin intolerance: a focus on statin-attributed muscle symptoms. *Curr Atheroscler Rep* 24(11):839-847, 2022.
12. Grundy SM, Vega GL. Statin intolerance and noncompliance: An empiric approach. *Am J Med* 135(3):318-323, 2022.

13. Sinzinger H, Wolfram R, Peskar BA. Muscular side effects of statins. *J Cardiovasc Pharmacol* 40(2):163-171, 2002.
14. Taylor BA, Sanchez RJ, Jacobson TA, Chibedi-De-Roche D, Manvelian G, Baccara-Dinet MT, *et al.* Application of the statin-associated muscle symptoms-clinical index to a randomized trial on statin myopathy. *J Am Coll Cardiol* 70(13):1680-1681, 2017.
15. Penson PE, Banach M. Nocebo/drucebo effect in statin-intolerant patients: an attempt at recommendations. *Eur Heart J* 42(47):4787-4788, 2021.
16. Toth PP, Patti AM, Giglio RV, Nikolic D, Castellino G, Rizzo M, *et al.* Management of statin intolerance in 2018: Still more questions than answers. *Am J Cardiovasc Drugs* 18:157-173, 2018.
17. Alsheikh-Ali AA, Maddukuri PV, Han H, Karas RH. Effect of the magnitude of lipid lowering on risk of elevated liver enzymes, rhabdomyolysis, and cancer: insights from large randomized statin trials. *J Am Coll Cardiol* 50(5):409-418, 2007.
18. Argo CK, Loria P, Caldwell SH, Lonardo A. Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither? *Hepatology* 48(2):662-669, 2008.
19. Browning JD. Statins and hepatic steatosis: perspectives from the Dallas Heart Study. *Hepatology* 44(2):466-471, 2006.
20. Mancini GB, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, *et al.* Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Can J Cardiol* 32(7 Suppl):S35-65, 2016.
21. Fatima K, Moeed A, Waqar E, Atif AR, Kamran A, Rizvi H, *et al.* Efficacy of statins in treatment and development of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 46(4):101816, 2022.
22. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, *et al.* Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 375(9716):735-742, 2010.
23. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, *et al.* Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 305(24):2556-2564, 2011.
24. Navarese EP, Bufon A, Andreotti F, Kozinski M, Welton N, Fabiszak T, *et al.* Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 111(8):1123-1130, 2013.
25. Seo WW, Seo SI, Kim Y, Yoo JJ, Shin WG, Kim J, *et al.* Impact of pitavastatin on new-onset diabetes mellitus compared to atorvastatin and rosuvastatin: a distributed network analysis of 10 real-world databases. *Cardiovasc Diabetol* 21(1):82, 2022.
26. Khan SU, Rahman H, Okunrintemi V, Riaz H, Khan MS, Sattur S, *et al.* Association of lowering low-density lipoprotein cholesterol with contemporary lipid-lowering therapies and risk of diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 8(7):e011581, 2029.
27. Lee JW, Choi EA, Kim YS, Kim Y, You HS, Han YE, *et al.* Statin exposure and the risk of dementia in individuals with hypercholesterolaemia. *J Intern Med* 288(6):689-698, 2020.
28. Zhou Z, Ryan J, Ernst ME, Zoungas S, Tonkin AM, Woods RL, *et al.*; ASPREE Investigator Group. Effect of statin therapy on cognitive decline and incident dementia in older adults. *J Am Coll Cardiol* 77(25):3145-3156, 2021.
29. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-associated side effects. *J Am Coll Cardiol* 67(20):2395-2410, 2016.
30. Appleton JP, Scutt P, Sprigg N, Bath PM. Hypercholesterolaemia and vascular dementia. *Clin Sci (Lond)* 131(14):1561-1578, 2017.
31. Olmastroni E, Molari G, De Beni N, Colpani O, Galimberti F, Gazzotti M, *et al.* Statin use and risk of dementia or Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Prev Cardiol* 29(5):804-814, 2022.

32. Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 320:904-910, 1989.
33. Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, Callahan A 3rd, Hennerici M, Sillesen H, *et al.* Hemorrhagic stroke in the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels study. *Neurology* 70:2364-2370, 2008.
34. Hackam DG, Austin PC, Huang A, Juurlink DN, Mamdani MM, Paterson JM, *et al.* Statins and intracerebral hemorrhage: A retrospective cohort study. *Arch Neurol* 69(1):39-45, 2012.
35. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, *et al.* Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials. *Lancet* 376:1670-1681, 2010.
36. Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA, De Ferrari GM, Park J-G, Murphy SA, *et al.* Long-term safety and efficacy of achieving very low levels of low-density lipoprotein cholesterol: a prespecified analysis of the IMPROVE-IT trial. *JAMA Cardiol* 2:547-555, 2017.
37. Banach M, Shekoohi N, Mikhailidis DP, Lip GY, Hernandez AV, Mazidi M. Relationship between low-density lipoprotein cholesterol, lipid lowering agents and the risk of stroke: a meta-analysis of observational studies (n=355,591) and randomized controlled trials (n=165,988). *Arch Med Sci* 18(4):912-929, 2022.
38. Warden B, Guyton J, Kovacs A, Durham JA, Jones LK, Dixon DL, *et al.* Assessment and management of statin-associated muscle symptoms (SAMS): A clinical perspective from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 17:19-39, 2023.
39. Banach M, Patti AM, Giglio RV, Cicero AFG, Atanasov AG, Bajraktari G, *et al.*; International Lipid Expert Panel (ILEP). The role of nutraceuticals in statin intolerant patients. *J Am Coll Cardiol* 72:96-118, 2018.
40. Sposito A, Rocha Faria J, de Carvalho L, Lorenzatti A, Cafferata A, Elikir G, *et al.*; on behalf of the Luso-Latin American Consortium on Statin-Associated Muscle Symptoms. Statin-associated muscle symptoms: position paper from the Luso-Latin America Consortium. *Curr Med Res Opin* 33:239-251, 2017.
41. Alonso R, Cuevas A; Caferatta A. Diagnosis and management of statin intolerance. *J Atheroscler Thromb* 26:207-215, 2019.
42. Bosco G, Di Giacomo F, Spapinato S, Lanzafame L, Di Pino A, Piro S, *et al.* Management of statin intolerant patients in the era of novel lipid lowering therapies: A critical approach in clinical practice. *J Clin Med* 12:2444, 2023.
43. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, *et al.*; CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 388(15):1353-1364, 2023.
44. Nissen SE, Menon V, Nicholls SJ, Brennan D, Laffin L, Ridker P, *et al.* Bempedoic acid for primary prevention of cardiovascular events in statin-intolerant patients. *JAMA* 330(2):131-140, 2023.