

Manejo de la intolerancia a estatinas: un desafío cotidiano en la práctica clínica

Dra. Natalia Miranda

Resumen

La enfermedad cardiovascular ateromatosa continúa siendo la primera causa de morbimortalidad en el mundo a pesar de los avances tanto en las estrategias de cardiología intervencionista, como en el abordaje integral de los factores de riesgo cardiovascular. Las estatinas constituyen los fármacos de elección para el manejo del riesgo cardiovascular y la mayoría de las dislipemias.

Existe evidencia robusta acerca de la reducción de eventos cardiovasculares mayores, cuyo beneficio es dosis dependiente. De esta forma un gran número de personas tienen indicación de estatinas, existiendo un porcentaje próximo a 20% de pacientes que refieren no tolerarlas. Sin embargo, tan solo un 5% de los que reciben estatinas son realmente intolerantes. Dado su probado beneficio, los clínicos deben asegurarse de que los efectos adversos que manifiesta el paciente estén realmente asociados a estas drogas. De otro modo se estaría privando a algunos pacientes, en forma injustificada, de la reducción de la morbimortalidad asociada al uso de estatinas.

Palabras clave: INHIBIDORES DE HIDROXIMETILGLUTARIL-COA REDUCTASA
INTOLERANCIA
EFECTOS ADVERSOS ASOCIADOS A ESTATINAS

Management of statin intolerance: a daily challenge in clinical practice

Summary

Atherosclerotic cardiovascular disease remains the leading cause of morbidity and mortality in the world despite advances in both interventional cardiology strategies and the comprehensive approach to cardiovascular risk factors. Statins constitute the drugs of choice for the management of cardiovascular risk and most dyslipidemias.

There is robust evidence about the reduction of major cardiovascular events, whose benefit is dose dependent. In this way a large number of people have an indication of statins, but a percentage close to 20% report to be intolerant. Nevertheless just 5% of the patients treated with statins, are real intolerant. Clinicians should confirm that the adverse effects are really associated with these drugs, to avoid losing the benefit before discontinuation.

Key words: HYDROXYMETHYLGLUTARYL-COA REDUCTASE INHIBITORS
INTOLERANCE
ADVERSE EFFECTS ASSOCIATED WITH STATINS

Manejo da intolerância à estatina: um desafio diário na prática clínica

Resumo

A doença cardiovascular ateromatosa ainda é a principal causa de morbidade e mortalidade do mundo, apesar dos avanços nas estratégias de cardiologia intervencionista, tais como a abordagem abrangente de fatores de risco cardiovascular. As estatinas são drogas de escolha para a gestão de risco cardiovascular e a maioria das dislipidemias.

Há evidências robustas sobre a redução de grandes eventos cardiovasculares maiores cujo benefício é dose-dependente.

Correspondencia: Dra. Natalia Miranda. Correo electrónico: natalia.miranda@ucu.com

Universidad Católica del Uruguay. Montevideo, Uruguay.

La autora declara no tener conflictos de intereses.

Recibido Ago 19, 2019; aceptado Set 18, 2019.

Desta forma, um grande número de pessoas tem indicação de estatinas, há uma porcentagem cerca de 20% dos pacientes, referindo-se a não tolerá-las. No entanto, apenas 5% de pessoas tratadas são realmente intolerantes.

Dado o benefício comprovado das estatinas, os clínicos devem assegurar os efeitos adversos que o paciente se manifesta se são realmente associados com estas drogas. Caso contrário o benefício claro na redução da morbidade e mortalidade se retira de maneira injustificada.

Palavras chave: INIBIDORES DE HIDROXIMETILGLUTARIL-COA REDUTASE
INTOLERÂNCIA
EFEITOS ADVERSOS ASSOCIADOS ÀS ESTATINAS

Importancia del tema

El tratamiento con estatinas es una de las piezas clave para el manejo del riesgo cardiovascular (RCV) y la mayoría de las dislipemias. Además de reducir el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), presentan beneficios adicionales como su efecto antioxidante y antiinflamatorio, logrando estabilizar las placas de ateroma, reduciendo su vulnerabilidad.

La intolerancia a las estatinas es señalada como una limitante para el uso de estas drogas⁽¹⁾. Es citada como la principal causa de discontinuación del tratamiento (más del 60% de los casos) con el consecuente aumento de la morbimortalidad cardiovascular⁽²⁾.

La discontinuación de las estatinas por cualquier razón, luego de un infarto de miocardio (IM), se asocia a un incremento de la mortalidad cardiovascular de cuatro a siete veces, comparada con los casos que mantienen el tratamiento⁽³⁾.

En un estudio retrospectivo publicado en 2017, que analiza a los usuarios de Medicare luego de un IM, se demostró que, tras una media de siete años de seguimiento, la población con intolerancia a estatinas presentó una mayor incidencia acumulada de IM recurrente y de enfermedad coronaria, al compararla con el grupo de pacientes con alta adherencia al tratamiento. La diferencia fue estadísticamente significativa, con tasas de incidencia de 30,1% vs 41,1% ($p < 0,001$) para IM, y 43,8% vs 62,5% para enfermedad coronaria ($p < 0,001$). No existió diferencia estadísticamente significativa para mortalidad por cualquier causa⁽⁴⁾.

A pesar de la sólida evidencia científica sobre los beneficios de las estatinas, la tasa de discontinuación continúa siendo elevada, próxima a 50% luego de un año del evento, aun en pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) ateromatosa establecida⁽⁵⁾.

Por esta razón, resulta clave realizar un diagnóstico adecuado de intolerancia a estatinas, estableciendo claros criterios de definición y tratamiento, incluyendo nuevos abordajes terapéuticos.

Revisión del tema

Dado que la gran mayoría de los pacientes catalogados como intolerantes a las estatinas toleran dosis menores, o administradas en días alternos u otra estatina, se prefiere el término efectos adversos (EAs) en lugar de intolerancia a las estatinas⁽⁶⁾.

Se destaca que del universo de pacientes con indicación de estatinas, se sospecha intolerancia en 20% a 30%. Sin embargo, luego de realizar una adecuada historia clínica, con prueba de suspensión y reinicio del fármaco, la intolerancia solo se confirma en 5% a 6% del total de pacientes que las reciben (figura 1).

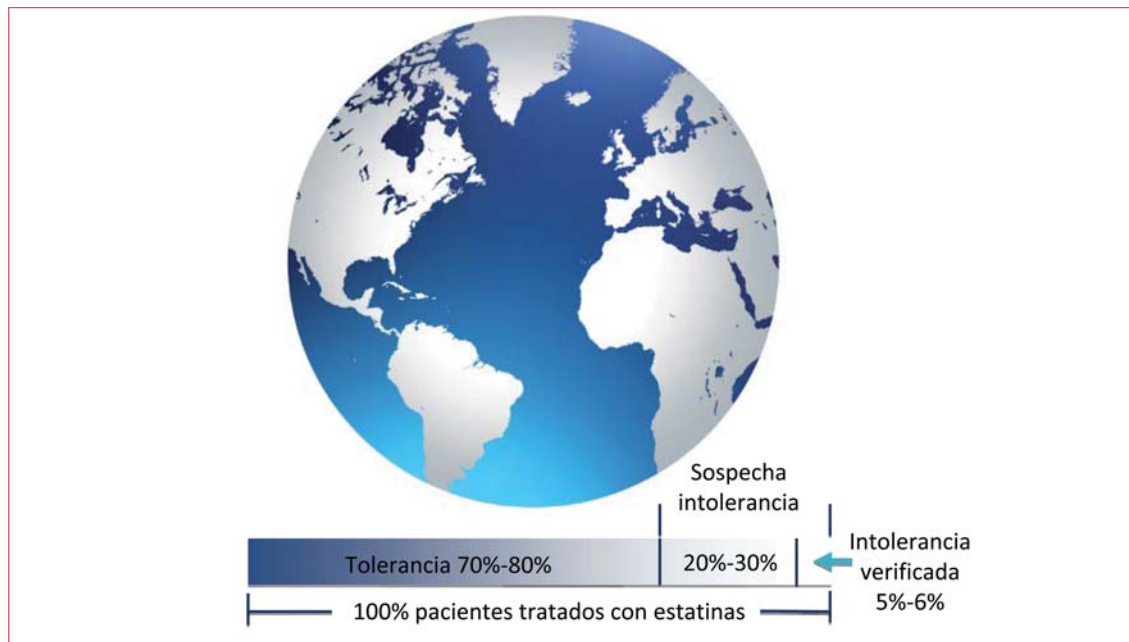
Analizar de forma objetiva que los síntomas referidos se encuentran asociados al uso de estatinas y no son debidos a otras causas, evita privar del beneficio de estas drogas sobre la morbimortalidad.

Definiciones

Intolerancia a estatinas: se define como la incapacidad de tolerar estatinas, en su mayoría asociada a síntomas musculares. Características requeridas para su diagnóstico^(7,8):

- Incapacidad de tolerar al menos dos estatinas: una a la menor dosis posible, y otra en días alternos. Si tolera alguno de estos esquemas terapéuticos, luego se titulará progresivamente la dosis de la estatina tolerada hasta alcanzar la dosis máxima para cada caso individual.
- Relación temporal del inicio de los síntomas, con el comienzo del tratamiento con estatinas.
- Reversibilidad de los síntomas una vez suspendido el tratamiento.
- Reproducibilidad de los síntomas ante el reinicio de estatinas.
- Exclusión de otras causas como responsables de los síntomas: hipotiroidismo, patología intercurrente, interacciones medicamentosas, cambio en el patrón habitual de actividad u otra enfermedad muscular subyacente.

Las guías de la National Lipid Association de 2014 la definen como la incapacidad de recibir al menos dos estatinas, una de ellas a la menor dosis y



otra en días alternos, ya sea por síntomas o alteraciones de laboratorio, que se relacionan temporalmente con el tratamiento y son reversibles con su discontinuación⁽⁹⁾.

Intolerancia completa a estatinas: el paciente no tolera ninguna estatina, aun en dosis de baja intensidad o en días alternos.

Intolerancia incompleta a estatinas: el paciente tolera al menos una estatina a pesar de no ser la dosis recomendada.

Dosis máximas toleradas de estatinas: hay un grupo variado de pacientes que no toleran las dosis recomendadas para la estatina que reciben, no logrando alcanzar dosis moderadas o altas indicadas en pacientes con alto o muy alto RCV y, como consecuencia, tampoco las metas de C-LDL.

Resistencia a estatinas: este término hace referencia a pacientes que reciben estatinas sin presentar EAs y muestran gran dificultad en reducir los niveles de C-LDL. No se relaciona con la tolerancia a las estatinas⁽¹⁰⁾.

Efecto nocebo: ante la indicación de estatinas, corresponde que el clínico señale con claridad los beneficios de esta intervención terapéutica (lo cual mejora la adherencia), así como los posibles EAs. En muchos casos, tratar de educar al paciente en estos aspectos, sumado a mitos colectivos y propaganda en internet en contra del uso de estos fármacos, puede sembrar en el paciente la idea de que cualquier síntoma tras el inicio de estatinas pueda ser

adjudicado a la droga y promueva la interrupción del tratamiento.

Esta expectativa negativa acerca de que el tratamiento producirá EAs es llamada efecto nocebo⁽¹⁰⁾.

Cómo evitar los efectos adversos asociados a estatinas

Previo al inicio de estatinas, deberían realizarse rutinariamente algunas preguntas dirigidas a evitar la aparición de EAs (tabla 1) y reconocer factores predisponentes (tabla 2).

Efectos adversos asociados a estatinas

Los más frecuentes son:

- Síntomas musculares: SAMS (*Statin associated muscle symptoms*).
- Injuria hepática.
- Diabetes incidental.
- Trastornos cognitivos/memoria.

Síntomas musculares asociados al uso de estatinas

Definir la probabilidad de que los síntomas-signos correspondan a SAMS

Son los EAs más frecuentes. En muchos casos ocurren en pacientes con dolores músculo-esqueléticos de otra causa, aun en ausencia de estatinas.

Para establecer la probabilidad de que los síntomas correspondan realmente a SAMS, se han crea-

Tabla 1. Principios para evitar la intolerancia a las estatinas.

<i>Preguntas a responder:</i>
<ul style="list-style-type: none"> • ¿El paciente tiene indicación de estatinas? • ¿Tiene condiciones que limiten o contraindiquen la indicación de estatinas? • ¿Ha sido correctamente informado acerca de los beneficios de la indicación y de los posibles efectos adversos evitando provocar el efecto nocebo? • ¿Han sido incluidas en las indicaciones las metas de peso, ejercicio físico y nutrición? • ¿Se ha intentado de forma sistemática el tratamiento, suspensión y reinicio, y a pesar de ello las metas lipídicas no han sido alcanzadas? • Si es necesario, ¿qué hipolipemiente en lugar de o sumado a las estatinas puede utilizar para alcanzar las metas?
Modificado de Mancini y col ⁽⁷⁾ .

do scores clínicos que permiten una aproximación más objetiva al problema.

Para obtener esta probabilidad se consideran:

- Distribución del dolor.
- Patrón temporal de la aparición de los síntomas respecto al inicio de las estatinas.
- Patrón temporal de la mejoría clínica luego de la discontinuación de las estatinas.
- Patrón temporal de reaparición de los síntomas luego de su reinicio.

Considerando todos estos aspectos se establece un puntaje final que cataloga a las mialgias como: probable, posible o improbablemente asociadas a estatinas (tabla 3).

Los SAMS comprometen típicamente grandes grupos musculares de forma proximal y simétrica, comienzan habitualmente durante las cuatro primeras semanas del inicio de las estatinas, desaparecen a las dos semanas de suspendido el tratamiento, y se reinstalan antes de las cuatro semanas de su reinicio⁽¹⁾.

Ocurren más frecuentemente cuando se utilizan estatinas a dosis de alta intensidad y de tipo lipofílicas. Las estatinas hidrofílicas, como rosuvastatina y pravastatina, parecen determinar menos intolerancia, dada su menor penetración en el músculo⁽¹¹⁾.

Catalogar adecuadamente el tipo de SAMS

El espectro de SAMS es muy variado, con presentaciones clínicas que van desde simple sensibilidad muscular o pesadez a mialgias severas con o sin elevación de niveles plasmáticos de creatin kinasa (CK).

Tabla 2. Factores predisponentes para la aparición de efectos adversos asociados a estatinas.

<i>Endógenos</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Edad avanzada (mayor a 80 años) • Sexo femenino • Etnia asiática • Bajo IMC • Antecedentes de dolores musculares, tendinosos, articulares • Antecedentes de CK alta • AF de miopatía • AF de miopatía asociada a estatinas • Enfermedad neuromuscular • Enfermedad renal severa • Insuficiencia hepática aguda/descompensada • Hipotiroidismo no tratado • Diabetes mellitus • Polimorfismos genéticos (entre ellos: isoenzimas específicas de citocromo P, variantes en gen SLCO1B1, polimorfismo C34353T en ABCB1)
<i>Exógenos</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Altas dosis de estatinas • Alcoholismo • Consumo de cocaína, anfetaminas • Antipsicóticos • Fibratos (particularmente gemfibrozil) • Niacina • Amiodarona • Verapamil • Warfarina • Ciclosporina • Macrólidos • Antimicóticos azólicos • Inhibidores de la proteasa • Ejercicio extremo/inusual
Modificado de Mancini y col ⁽⁷⁾ . IMC: índice de masa corporal; CK: creatine kinase; AF: antecedentes familiares

Las guías de la National Lipid Association⁽¹⁾, al igual que las canadienses⁽⁷⁾, sugieren una categorización del SAMS de acuerdo al tipo de síntoma y valores plasmáticos de CK y mioglobina (tabla 4).

La presentación más frecuente son las mialgias con CK normal, sin embargo, se debe tener presente el resto de las variedades clínicas.

Tabla 3. Índice clínico para establecer la probabilidad de síntomas musculares asociados a estatinas. Modificado de Rosenson RS y col⁽⁶⁾.

<i>Distribución</i>	
Dolor de cadera bilateral simétrico tipo calambre	3
Dolor simétrico de pantorrillas	2
Dolor simétrico proximal MMSS	2
Dolores no específicos, asimétricos, intermitentes	1
<i>Patrón temporal - aparición síntomas</i>	
Menor 4 semanas	3
4 - 12 semanas	2
Más de 12 semanas	1
<i>Discontinuación</i>	
Mejoría menos 2 semanas	2
Mejoría 2-4 semanas	1
No mejoría o más allá de 4 semanas	0
<i>Reinicio</i>	
Mismos síntomas antes 4 semanas	3
Mismos síntomas 4-12 semanas	1
<i>Score clínico mialgia por estatinas</i>	
Probable	9-11
Posible	7-8
Improbable	< 7

MMSS: miembros superiores.

Para establecer la relación cronológica entre el inicio de los síntomas y del tratamiento se recomienda contar con CK previa y repetir en la evolución si aparecen síntomas.

Conducta terapéutica

Los SAMS pueden cursar con CK normal o elevada. En los casos de CK normal o ante CK con elevación entre cinco y diez veces el valor límite normal (VLN), se suspenden transitoriamente las estatinas, se realiza seguimiento con nueva CK a las 6-12 semanas, y si se normalizaron los valores, se reinicia la misma estatina a una menor dosis u otra estatina en días alternos. Prevalece la importancia de intentar reiniciar estatinas por sus beneficios sobre el RCV. Si el paciente recibía rosuvastatina, se plantea cambiar a atorvastatina y viceversa. Otra opción es iniciar una de las drogas a menor dosis, o prescribirla en días alternos. En la mayoría

Tabla 4. Espectro de efectos adversos musculares. Modificado de Rosenson RS y col⁽⁶⁾.

Mialgias	Discomfort muscular inexplicado con CK normal: <ul style="list-style-type: none"> • Dolor muscular • Rigidez muscular • Sensibilidad muscular • Calambres musculares
Miopatía	Debilidad muscular asociada a elevación de CK
Miositis	Inflamación muscular: habitualmente con sensibilidad muscular, infiltrado de células inflamatorias en el tejido muscular
Mionecrosis	Incremento de CK: <ul style="list-style-type: none"> • Leve: > 3 < 10 veces VLN • Moderado: > 10 veces VLN • Severo: ≥ 50 veces VLN
Rabdomiolisis	Mionecrosis con mioglobulinuria o IRA: ↑ creatininemia > 0,5 mg/dl

CK: creatine kinase; VLN: valor límite normal; IRA: insuficiencia renal aguda.

de los casos esta estrategia permite una tolerancia parcial. En cada caso se debe individualizar si es suficiente para lograr el objetivo de C-LDL planteado. De acuerdo a esto, puede ser necesario asociar otros hipolipemiantes.

Solo en los casos en los que se ha sospechado o confirmado rabdomiolisis, con CK mayor a diez veces el VLN, se considera no reiniciar estatinas dado que el balance riesgo/beneficio no es claro⁽⁷⁾. En la figura 2 se presenta un algoritmo de acción frente a la intolerancia a estatinas.

Asociación con ezetimibe

Es la primera opción dada su excelente tolerancia y bajo costo, a lo cual se suma una reducción adicional próxima a 20% del C-LDL. El dato más relevante surge del estudio IMPROVE-IT⁽¹²⁾. En este trabajo se randomizaron más de 18.000 pacientes mayores de 50 años con alto RCV, que habían presentado un síndrome coronario agudo en los diez días previos. A una rama se le asignó simvastatina 40 mg/día más ezetimibe 10 mg/día, y a la otra simvastatina 40 mg/día más placebo. Este estudio fue el primero en demostrar que un hipolipemiente diferente de las estatinas lograba no solo reducir C-LDL, sino también eventos cardiovasculares mayores. La reducción de IM y accidente cerebrovascular (ACV) isquémico fue de 17% (p=0,002) y

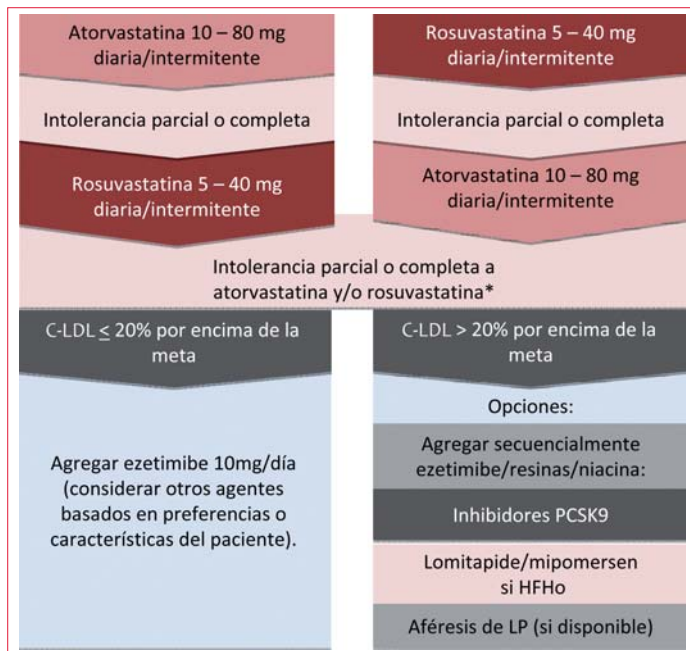


Figura 2. Algoritmo para el manejo de la intolerancia a las estatinas. Modificado de Mancini y col⁽⁷⁾.

Otras estatinas (simvastatina 40 mg, lovastatina 80 mg, fluvastatina 80 mg) tal vez sean toleradas por el paciente, pero por su menor potencia y eficacia en tratamiento intermitente no son habitualmente consideradas para el manejo de la intolerancia a estatinas.

LDL-c: lipoproteínas de baja densidad; PCSK9: proteína convertasa de subtilisina/kexina tipo 9; HFHo: hipercolesterolemia familiar homocigota; LP: lipoproteínas.

21% ($p=0,008$), respectivamente. La mortalidad cardiovascular o por todas las causas no se redujo.

Asociación con niacina o resinas de intercambio iónico
No existe evidencia disponible que evalúe la seguridad, eficacia o tolerancia de niacina en pacientes con intolerancia a las estatinas. Cuando su dosis máxima es tolerada, puede descender el C-LDL hasta 20%.

Con resinas de intercambio iónico se observan resultados similares cuando son toleradas.

Por esta causa, si bien se presentan en el algoritmo, su uso es excepcional.

Asociación con inhibidores de la PCSK9 (proteína convertasa subtilisin kexin 9)

Cuando con las máximas dosis toleradas de estatinas, con o sin asociación a ezetimibe, no se alcanzan los objetivos terapéuticos de C-LDL, esta nueva familia de drogas se convierte en una alternativa eficaz para lograr una reducción del C-LDL, así como de eventos cardiovasculares.

Estos anticuerpos monoclonales se unen a la *proteína convertasa subtilisin kexin 9* (PCSK9), permitiendo que el receptor de LDL (R-LDL) no sea degradado en el lisosoma y pueda realizar un *clearance* adecuado de las lipoproteínas ricas en ApoB.

Logran reducciones de hasta 70% de los niveles plasmáticos de C-LDL. Es más, al obtener el C-LDL por fórmula de Friedewald, se obtienen resultados negativos de C-LDL que no se han asociado a efectos adversos hasta la actualidad.

Hasta el momento dos grandes estudios avalan el beneficio en eventos cardiovasculares: ODYSSEY con alirocumab (Praluent)⁽¹³⁾ y FOURIER con evolocumab (Repatha)⁽¹⁴⁾, como se profundizará en el artículo específico referido a estos fármacos.

A modo de resumen, en el estudio ODYSSEY el evento primario, mortalidad cardiovascular, IM no fatal, ACV isquémico no fatal u hospitalización por angina inestable, se redujo 15% ($p < 0,001$) en la rama de alirocumab.

En el estudio FOURIER el objetivo primario mostró también una reducción de 15% en la rama evolocumab ($p < 0,001$).

Si bien se ha observado un incremento de SAMS en pacientes con déficit de vitamina D o coenzima Q10, no existe evidencia de que el suplemento de las mismas logre prevenir estos EAs⁽¹⁵⁾.

Injuria hepática

La injuria hepática es señalada como causa frecuente de interrupción del tratamiento con estatinas. Sin embargo, la presencia de un movimiento de transaminasas hepáticas, alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST), es esperable y no es relevante desde el punto de vista clínico, en ausencia de hiperbilirrubinemia o disfunción hepática. Ocurre de forma temporal retornando a niveles basales en dos a cuatro semanas⁽¹⁶⁾.

La persistencia de la elevación más de tres veces del VLN se observa en menos del 1% de los pacientes tratados y es dosis dependiente, ocurriendo en menos de 0,5% cuando la dosis de estatinas es moderada, y en 1% cuando se utilizan dosis de alta intensidad.

La insuficiencia hepática presenta la misma incidencia en personas con o sin tratamiento con estatinas. La injuria hepática severa es idiosincrática y poco frecuente; ocurre solo en 1/1.000.000 de personas, mientras que el uso de estatinas previene 33% de eventos cardiovasculares mayores. A pesar de esta evidencia, aún existe un 10% a 30% de pacientes que no reciben estatinas por temor a la hepatotoxicidad⁽¹⁵⁾.

Se recomienda realizar transaminasas hepáticas previo al inicio del tratamiento y al momento del primer seguimiento (cuatro a seis semanas). Luego, solo si existe sospecha clínica de toxicidad.

Las estatinas son seguras en hepatopatías crónicas compensadas como en la esteatosis hepática

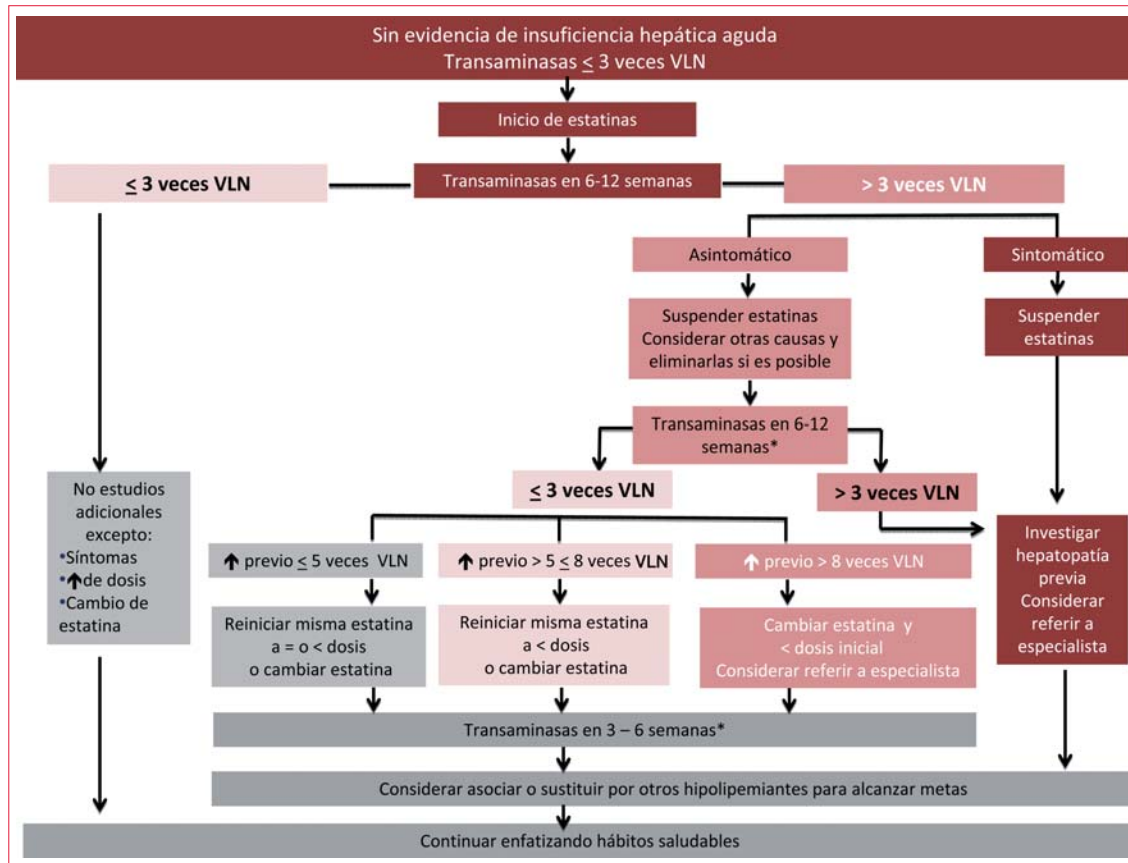


Figura 3. Orientación para la actuación clínica ante la elevación de transaminasas hepáticas. Modificado de Mancini y col⁽⁷⁾. *O antes si corresponde clínicamente. VLN: valor límite normal.

no alcohólica, hepatitis crónica y cirrosis biliar primaria. En el caso de la esteatosis hepática que cursa con transaminasas elevadas, el uso de estatinas es seguro y están indicadas por el RCV. Aún es un punto de controversia si las estatinas pueden mejorar la esteatosis hepática.

En la figura 3 se esquematiza el modelo de actuación canadiense ante el aumento de transaminasas hepáticas bajo el uso de estatinas.

Diabetes incidental: aparición de nuevos casos de diabetes

Existe asociación entre el uso de estatinas e incremento de la incidencia de diabetes, estimado en 9% a 27%. El riesgo es mayor con dosis altas y parece ser un efecto de clase de las estatinas. Es mínimo si el paciente no presenta factores de riesgo para el desarrollo de diabetes, y se incrementa significativamente cuando dos o más de ellos están presentes^(17,18).

En pacientes tratados con dosis de alta intensidad, el riesgo de diabetes incidental aumentó solo en los que presentaban previamente alteración en la regulación de la glucosa.

El tratamiento con estatinas es una pieza clave para el manejo del RCV alto o muy alto que presen-

tan las personas con diabetes. La evidencia disponible no permite aseverar que las estatinas deterioran el control glucémico, y ningún estudio randomizado ha investigado específicamente este punto. Sin embargo, algunos estudios pequeños han demostrado un leve incremento de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) en diabéticos tratados con estatinas de alta intensidad versus control⁽¹⁹⁾.

El metaanálisis de Sattar⁽²⁰⁾ incluye más de 90.000 pacientes en 13 estudios clínicos. De ellos, solo dos, JUPITER⁽¹⁷⁾ y PROSPER⁽²¹⁾, mostraron asociación positiva con nuevos casos de diabetes. En el estudio Cholesterol Treatment Trialists (CTT)⁽²²⁾ se describe que es necesario tratar con estatinas a 255 pacientes durante cuatro años para que se produzca un caso de diabetes incidental. Durante este mismo período se logran evitar 5,4 eventos cardiovasculares mayores⁽¹⁸⁾.

Se concluye que el beneficio sobre el RCV excede con creces el riesgo de desarrollo de diabetes incidental, por lo que no debería condicionar la decisión terapéutica.

Trastornos cognitivos/memoria

Varios estudios de casos y un estudio controlado y randomizado sugieren una asociación entre el uso de estatinas y deterioro cognitivo⁽²³⁾. En pacientes bajo tratamiento con estatinas puede existir deterioro cognitivo leve o demencia de otra causa, que son más frecuentes en mayores de 65 años. Se plantea que 0,1% de los pacientes con estatinas instalarán deterioro cognitivo. El beneficio de las estatinas sobre el RCV, supera ampliamente este riesgo. De todas formas, si existe una relación temporal de los síntomas cognitivos con el inicio de estatinas, se recomienda suspender transitoriamente el tratamiento y realizar estudios que permitan objetivar la cognición previo a reiniciar estatinas. Se requiere evidencia más robusta para establecer si la asociación entre estatinas y deterioro cognitivo tiene carácter de causa efecto.

Conclusiones

Las estatinas son una de las drogas más ampliamente indicadas para el manejo de las dislipemias y el RCV. Han demostrado ser las más eficaces en reducir el C-LDL y los eventos cardiovasculares mayores.

Si bien son drogas habitualmente bien toleradas, en un porcentaje próximo a 20% se plantea intolerancia. Sin embargo, tan solo 5%-6% del total de pacientes que las reciben son realmente intolerantes. Los efectos adversos más comunes de asocian a SAMS, injuria hepática, diabetes incidental o deterioro cognitivo.

Es de rigor considerar el riesgo de EAs asociado a estatinas previo a su inicio. Cuando ocurren EAs, los clínicos deben determinar de forma objetiva si son adjudicables al uso de estas drogas, previo a decidir su suspensión.

En la mayoría de los casos el paciente logra tolerar dosis menores u otra estatina en días alternos. De esta forma se evita privar del beneficio de las estatinas a un porcentaje no menor de pacientes. En todos los casos y de no existir contraindicaciones, el beneficio de las estatinas en la reducción del RCV supera ampliamente los riesgos. Ante una intolerancia parcial o total se recomienda asociar otros hipolipemiantes (ezetimibe +/- inhibidores de PCSK9), fármacos con los que no solo se logra reducir el C-LDL, sino también el RCV de forma eficaz de acuerdo a la nueva evidencia.

Natalia Miranda, <https://orcid.org/0000-0002-9470>

Bibliografía

1. **Rosenson R, Baker S, Jacobson T, Kopecky S, Parker B.** An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol.* 2014; 8(3 Suppl):S58-71. doi: 10.1016/j.jacl.2014.03.004
2. **Algharably E, Filler I, Rosenfeld S, Grabowski K, Kreutz R.** Statin intolerance: a question of definition. *Expert Opin Drug Saf.* 2017; 16(1):55-63. doi: 10.1080/14740338.2017.1238898
3. **Kim M, Cho J, Jeong H, Lee K, Park K, Sim D, et al.** Impact of postdischarge statin withdrawal on long-term outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2015; 115(1):1-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.09.039
4. **Serban M, Colantonio L, Manthripragada A, Monda K, Bittner V, Banach M, et al.** Statin intolerance and risk of coronary heart events and all-cause mortality following myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69(11):1386-1395. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.036
5. **Banach M, Serban M.** Discussion around statin discontinuation in older adults and patients with wasting diseases. *J Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2016; 7(4):396-9. doi: 10.1002/jcsm.12109
6. **Wilson P, Polonsky T, Miedema M, Khera A, Kosinski A, Kuvin JT.** Systematic Review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(24):3210-27. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.004
7. **Mancini G, 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.* 2016; 32(7 Suppl):S35-65. doi: 10.1016/j.cjca.2016.01.003
8. **Guyton J, Bays H, Grundy S, Jacobson T.** An assessment by the Statin Intolerance Panel: 2014 update. *J Clin Lipidol.* 2014; 8(3 Suppl):S72-81. doi: 10.1016/j.jacl.2014.03.002.
9. **Jacobson T, Ito M, Maki K, Orringer C, Bays H, Jones P, et al.** National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1, executive summary. *J Clin Lipidol.* 2014; 8(5):473-88. doi: 10.1016/j.jacl.2014.07.007
10. **Olshansky B.** Placebo and nocebo in cardiovascular health: implications for healthcare, research, and the doctor-patient relationship. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49(4):415-21. doi: 10.1016/j.jacc.2006.09.036

11. **Banach M, Rizzo M, Toth P, Farnier M, Davidson M, Al-Rasadi K, et al.** Statin intolerance: an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Expert Opin Drug Saf.* 2015; 14(6):935-55. doi: 10.1517/14740338.2015.1039980
12. **Cannon C, Blazing M, Giugliano R, McCagg A, White J, Theroux P, et al.** Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015; 372(25):2387-97. doi: 10.1056/NEJMoa1410489
13. **Schwartz G, Steg P, Szarek M, Bhatt D, Bittner V, Diaz R, et al.** Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018; 379(22):2097-2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174
14. **Sabatine M, Giugliano R, Keech A, Honarpour N, Wiviott S, Murphy S, et al.** Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017; 376(18):1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664
15. **Toth P, Patti A, Giglio R, Nikolic D, Castellino G, Rizzo M, et al.** Management of statin intolerance in 2018: still more questions than answers. *Am J Cardiovasc Drugs* 2018; 18(3):157-173. doi: 10.1007/s40256-017-0259-7
16. **Alsheikh-Ali A, Maddukuri P, Han H, Karas R.** 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.* 2007; 50(5):409-18. doi: 10.1016/j.jacc.2007.02.073
17. **Ridker P, Pradhan A, MacFadyen J, Libby P, Glynn R.** Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012; 380(9841):565-71. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61190-8
18. **Waters D, Ho J, Boekholdt S, DeMicco D, Kastelein J, Messig M, et al.** Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(2):148-52. doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.042
19. **Mansi I, Frei C, Wang C, Mortensen E.** Statins and new-onset diabetes mellitus and diabetic complications: a retrospective cohort study of US healthy adults. *J Gen Intern Med.* 2015; 30(11):1599-610. doi: 10.1007/s11606-015-3335-1
20. **Sattar N, Preiss D, Murray H, Welsh P, Buckley B, de Craen A, et al.** Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375(9716):735-42. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61965-6
21. **Shepherd J, Blauw G, Murphy A, Hyland M, Jukema J, Kamper A, et al.** PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9346):1623-30. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11600-X
22. **Baigent C, Keech A, Kearney P, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al.** Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366(9493):1267-78. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67394-1
23. **Jacobson T. NLA Task Force on Statin Safety: 2014 update.** *J Clin Lipidol.* 2014; 8(3 Suppl):S1-4. doi: 10.1016/j.jacl.2014.03.003