

Intolerancia a las estatinas

Statin intolerance

Dr. Carlos A. Cuneo¹

¹ Médico cardiólogo. Máster en Nutrición, experto en lípidos, diplomado en Ética en Investigación Clínica. Miembro de la Sociedad Argentina de Lípidos, Salta, Argentina.

¿QUÉ TAN FRECUENTE ES REALMENTE LA INTOLERANCIA MUSCULAR A LAS ESTATINAS?

Frecuentemente, en la práctica diaria, cualquier molestia o dolor muscular observado en los pacientes tratados con estatinas suele atribuirse a estos medicamentos. Dado que este tipo de síntomas son muy prevalentes, esta “intolerancia muscular atribuida a las estatinas” se ha transformado en un problema en la práctica diaria.

Cuando se presentan las molestias musculares, antes de establecer un diagnóstico, suele ser inmediata la disminución de las dosis útiles o, peor aún, la suspensión del tratamiento. Como las estatinas en dosis adecuadas son las herramientas más poderosas para reducir el riesgo cardiovascular, la intolerancia a largo plazo se asocia con pronóstico cardiovascular adverso (35%, 43% y 15% más riesgo de infarto agudo de miocardio, eventos coronarios isquémicos y mortalidad, respectivamente).¹

Pero, en la mayoría de los casos, ¿son las estatinas las causantes de los síntomas? Aplicando encuestas estructuradas, las estatinas serían responsables solo de un 10% de los efectos adversos musculares.² Recientemente, el estudio SAMSON, cuidadosamente diseñado, seleccionó pacientes que abandonaron las estatinas por efectos adversos dentro de las 2 semanas de iniciar el tratamiento. Los pacientes fueron aleatorizados a tres intervenciones sucesivas: 20 mg de atorvastatina, placebo o ningún tratamiento. Para una intensidad de síntomas de 0 a 100, el promedio de intensidad del grupo de “ningún tratamiento” fue de 8, el del grupo placebo de 15.4 y el del grupo que recibió

estatinas, de 16.3. La relación entre el placebo y el grupo de estatinas (proporción nocebo) fue de 0.90, sin diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0.39$). Además, la mitad de los pacientes reinició la estatina al final del estudio.³

Un metanálisis reciente, de 4 143 517 pacientes provenientes de 176 estudios, mostró que la prevalencia de cualquier intolerancia a las estatinas fue del 9.1% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 8% a 10%). Los factores asociados con mayor riesgo de presentar intolerancia a las estatinas fueron el sexo femenino, el hipotiroidismo, las dosis altas de estatinas, la edad avanzada, el tratamiento concomitante con fármacos antiarrítmicos o bloqueantes cálcicos y la obesidad.

Otros factores informados que podrían aumentar el riesgo incluyen la raza (asiática y afroamericana), la diabetes mellitus tipo 2, el consumo de alcohol y la enfermedad hepática o renal crónica.⁴

¿ES IGUAL PARA TODAS LAS ESTATINAS?

La diferencia farmacocinética más importante entre las estatinas es que solo lovastatina, simvastatina y atorvastatina son sustrato del sistema enzimático citocromo CYP 3A4 (P450 3A4) y, consecuentemente, interaccionan con sus inhibidores, pudiendo aumentar los niveles séricos.⁵ Algunas recomendaciones importantes son, en primer lugar, que ninguna estatina puede combinarse con gemfibrozil; segunda, lovastatina y simvastatina no deben combinarse con macrólidos y antifúngicos azoles; tercero, lovastatina, simvastatina y pitavastatina no deben combinarse con ciclosporina; por último, lovastatina y

simvastatina pueden combinarse con bloqueantes cálcicos y antiarrítmicos con precaución, limitando la dosis (20 mg/día de lovastatina, 10 mg/día de simvastatina).

¿CÓMO HACER EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE ESTA AFECCIÓN?

Hay varias definiciones reconocidas de “intolerancia a las estatinas”, algunas de las más específicas son, por ejemplo, la del *International Lipid Expert Panel*, que señala que es la incapacidad de tolerar la dosis de estatina requerida para reducir suficientemente el riesgo cardiovascular, limitando la eficacia del tratamiento del paciente con enfermedad cardiovascular o riesgo de esta.⁶ El *Luso-Latin American Consortium*, con una definición muy similar a la referida por el *Canadian Consensus Working Group*, establece que es la incapacidad de tolerar ≥ 2 estatinas en cualquier dosis o la dificultad de tolerar un incremento de la dosis. Los síntomas no deben atribuirse a interacciones farmacológicas o a condiciones que aumenten la intolerancia a las estatinas.⁷

Los síntomas y signos incluyen dolor, debilidad, calambres, con elevación de la creatina quinasa o sin ella, o miopatía grave, y deben aparecer en las primeras 12 semanas de iniciar el tratamiento o de haber incrementado la dosis.⁷⁻⁹ Clásicamente, se clasifican en:⁸ molestias musculares (*statin associated muscle symptoms*) referidas durante la terapia con estatinas, no necesariamente causadas por ellas; mialgias, dolor o calambre muscular; miopatía, dolor o debilidad muscular sin explicación y acompañadas por aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK) > 10 veces el valor normal, y rabdomiólisis, la forma grave de miopatía, acompañada por la elevación de la CPK > 40 veces el valor normal, acompañada por mioglobinuria e insuficiencia renal aguda.

¿QUÉ ES EL EFECTO NOCEBO Y CÓMO INFLUYE EN ESTE CONTEXTO?

El *National Cancer Institute* de los EE. UU. lo define como la situación en la que un paciente presenta los posibles efectos secundarios o síntomas que produce un medicamento o tratamiento, solo porque el individuo cree que pueden ocurrir.⁹ El

efecto nocebo se produce cuando las expectativas negativas del paciente acerca de un tratamiento determinado causan más efectos negativos que los que deberían suceder.¹⁰ Por ejemplo, en un ensayo clínico, los pacientes que no reciben un tratamiento activo, pero que se les informa sobre sus posibles efectos secundarios, a veces tienen los mismos efectos que los sujetos que reciben ese tratamiento activo solo porque esperan tenerlos.¹⁰

¿QUÉ HAY DE CIERTO SOBRE LA HEPATOTOXICIDAD DE LAS ESTATINAS? ¿MITO O REALIDAD?

Hay tres efectos adversos comprobados para las estatinas: la intolerancia muscular, el mayor riesgo de nuevos casos de diabetes tipo 2 y el incremento de las aminotransferasas hepáticas. No hay informes definitivos sobre la toxicidad hepática, pero se ha asociado con el uso de estatinas en una proporción muy baja de pacientes (alrededor de 1:100 000).¹¹

¿QUÉ ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS SE DEBEN UTILIZAR ANTE UN CASO DE INTOLERANCIA REAL A LAS ESTATINAS?

Lo primero es asegurarse de que realmente el paciente tiene intolerancia muscular a las estatinas; el sujeto debe ser educado acerca de su riesgo cardiovascular, los beneficios del tratamiento, los aspectos relacionados con los síntomas asociados con placebo, el concepto de “nocebo” y, además, evaluar sus preferencias. Tomar en cuenta los factores como la actividad física, las enfermedades y los tratamientos concomitantes, y corregirlos de ser posible. Suspender (o disminuir la dosis) por 2 a 4 semanas y volver a indicar la estatina. Puede hacerse este desafío con dosis menores al comienzo. Debe asegurarse el reinicio del tratamiento, preferentemente usando las de acción más prolongada, como atorvastatina y rosuvastatina; intercambiando entre ellas, como mínimo en 2 oportunidades. Estar atentos a los tiempos entre el reinicio y la aparición de los síntomas. En caso de recurrencia, pueden intentarse usar dosis menores o terapias de días alternos; sabiendo esto, se asocia con la disminución de los beneficios del tratamiento.

Finalmente, combinar la dosis máxima tolerada con otros fármacos hipolipemiantes con beneficio

cardiovascular demostrado, como el ezetimibe o los inhibidores de la proconvertasa subtilisina/kexina 9 (PCSK9), para intentar lograr las metas lipídicas que correspondan al paciente.^{12,13}

En caso de toxicidad hepática, si se comprueba toxicidad asociada con las estatinas, no se recomienda reiniciar el tratamiento.⁸

BIBLIOGRAFÍA

1. Serban MC, Colantonio LD, Manthripragada AD, et al. Statin intolerance and risk of coronary heart events and all-cause mortality following myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 69:1386-1395, 2017.
2. Rosenbaum D, Dallongeville J, Sabouret P, et al. Discontinuation of statin therapy due to muscular side effects: a survey in real life. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 23:871-875, 2013.
3. Howard J, Wood FS, Finegold JA, et al. Side effect patterns in a crossover trial of statin, placebo, and no treatments. *J Am Coll Cardiol* 78:1210-1222, 2021.
4. Bytyci I, Penson PE, Dimitri PE, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J* ehac015, Feb 2022.
5. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 80:565-581, 2006.
6. Banach M, Rizzo M, Toth PP. Statin intolerance—An attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel March 2015. *Archives of Medical Science* 11:1-23, Mar 2015.
7. Sposito AC, Rocha Faria Neto J, de Carvalho LS, et al. Statin-associated muscle symptoms: position paper from the Luso-Latin American Consortium. *Curr Med Res Opin* 33:239-251, 2017.
8. Newman CB, Preiss D, Tobert JA. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 39:e38-e81, 2019.
9. Nocebo [Internet]. National Cancer Institute [consultado May 2022]. Disponible en <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/nocebo>.
10. Nocebo [Internet]. Wikipedia [consultado May 2022]. Disponible en <https://en.wikipedia.org/wiki/Nocebo>.
11. Senior JR. Evolution of the Food and Drug Administration approach to liver safety assessment for new drugs: current status and challenges. *Drug Saf* 37(Suppl 1):S9-S17, 2014.
12. Taylor BA, Thompson PD. Statin-associated muscle disease: advances in diagnosis and management. *Neurotherapeutics* 15:1006-1017, 2018.
13. Rosenson RS, Baker S, Banach M, et al. Optimizing cholesterol treatment in patients with muscle complaints. *J Am Coll Cardiol* 70:1290-1301, 2017.