

## Dislipidemias: más que estatinas

Yadira Villalba Yabrudy

Médico Cirujano, Universidad de Cartagena. Médico Internista, Universidad Militar Nueva Granada. Endocrinóloga, Universidad Militar Nueva Granada.  
Presidenta Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo.

### Introducción

Las estatinas son los medicamentos de primera elección para pacientes con riesgo cardiovascular, pues han disminuido la morbilidad y son seguras. Sin embargo, algunos de estos pacientes no las toleran, por lo tanto los médicos debemos saber qué hacer ante estas situaciones y conocer la eficacia y seguridad de agentes alternos solos y/o en combinaciones.

### Intolerancia a estatinas

La forma más frecuente de intolerancia se relaciona con eventos adversos sobre los músculos, ya sea en forma de mialgias (2-11%), miositis (0-5%), y/o rhabdomiólisis (<0,1%): elevación de la enzima creatina fosfoquinasa (CPK)  $\geq 10$  veces el límite superior normal.

Los síntomas musculares aparecen semanas a meses después de iniciar las estatinas, y retornan a lo normal días a semanas después de suspender el medicamento. Hay que tener cuidado en los pacientes con insuficiencia renal, hipotiroidismo y enfermedad obstructiva hepática que están predispuestos a presentar miopatías.

De otra parte, hay que recordar que la CPK puede estar elevada secundariamente a ejercicio intenso, trauma o hipotiroidismo, por lo que recomendamos una TSH previa al inicio del tratamiento con estatinas. De igual forma, se recomienda practicar transaminasas y CPK. Estas últimas no deberán repetirse de rutina, a menos que el paciente presente síntomas.

### Efectos adversos

#### Interacciones

1. Alto riesgo de miopatías si se combinan las estatinas con gemfibrozil, por lo tanto no se recomienda esta combinación.
2. La simvastatina está particularmente predispuesta a tener interacciones fármaco-fármaco, por su metabolismo a través del sistema CYP4, por ello no se recomienda usar dosis de 80 mg, por alto riesgo de miopatía; tampoco combinar con amiodarona, antifúngicos, amlodipino, diltiazem, macrólidos y ciclosporina (entre otros). (Ver tablas).

#### Efectos neurológicos

1. Pérdida de la memoria y confusión: reportes anecdóticos, no conclusivos. Se recomienda mediante la historia clínica evaluar la memoria.
2. En contraste, otros sugieren que las estatinas podrían aliviar la depresión de los coronarios<sup>(1)</sup> y la enfermedad de Parkinson<sup>(2)</sup>.

3. Hemorragia subaracnoidea: un metanálisis de 31 estudios, aleatorizados, controlados, con más de 180.000 pacientes<sup>(3)</sup> no encontró aumento significativo de la incidencia de hemorragia intracraneal, vs CTT<sup>(4)</sup> que sugiere un pequeño aumento en el ACV hemorrágico, con una franca reducción en el riesgo de ACV isquémico.

## Diabetes

Se ha detectado un riesgo aumentado de DM tipo 2 *de novo* en usuarios de estatinas con síndrome metabólico y/o alteración de la glucosa<sup>(5)</sup>. Se han encontrado niveles de insulina altos, sensibilidad baja, pero la reducción en los eventos cardiovasculares compensa este efecto en la glucosa<sup>(13)</sup>. No hay dudas de que los pacientes en prevención secundaria deben recibir estatinas, la incertidumbre está en prevención primaria.

## ¿Qué hacer en los intolerantes a estatinas?

**ESTATINAS EN DÍAS ALTERNOS:** Se ha demostrado que la eficacia y la reducción de los efectos colaterales<sup>(6)</sup> con estatinas de alta potencia, 5-10 mg de rosuvastatina a la semana baja el c-LDL >10%<sup>(14)</sup> y aumenta la adherencia al tratamiento. .

**ALIVIANDO SÍNTOMAS MUSCULARES:** El déficit de vitamina D es causa de miopatía y podría ser la causa de mialgias y/o miositis asociada a estatinas.

## Tips prácticos

1. Es necesario explicar al paciente que si se presentan los síntomas musculares debe suspender las estatinas, medirse la CPK y comunicarse con el médico.
2. Si el riesgo cardiovascular es alto o muy alto, tratar de continuar con la estatina en menor dosis y/o en combinación de acuerdo con las metas y, si definitivamente el paciente no tolera las estatinas, cambiar a las otras terapias de lípidos, con énfasis en la dieta y el ejercicio.
3. Riesgo CV bajo o medio: reevaluar la necesidad de la estatina, pues los otros medicamentos no tienen evidencia robusta de que disminuyen el riesgo CV.

## Farmacoterapia sin estatinas

Hasta el momento no hay estudios que demuestren disminución en los eventos cardiovasculares con la adición de medicamentos que actúen sobre lípidos a la estatina, excepto el SHARP, que combinó simvastatina y ezetimiba en pacientes con insuficiencia renal crónica<sup>(7)</sup> frente a placebo. Sin embargo, no hubo un grupo control con solo simvastatina en este estudio.

Se puede disminuir el c-LDL con ezetimiba, resinas o niacinas. Solo niacina mostró disminución del riesgo CV en el CDP<sup>(8)</sup>. Sin embargo, en el estudio AIM-HIGH, con altas dosis de niacina de liberación extendida, adicionada a simvastatina en pacientes en prevención secundaria frente a simvastatina sola, no mostró beneficio en cuanto a disminución del riesgo CV, más allá del logrado por la simvastatina sola<sup>(9)</sup>. Tampoco mostró beneficio en eventos cardiovasculares en el HPS-2 THRIVE, con la combinación niacina/laropiprant adicional a la estatina<sup>(10)</sup>.

Análisis de subgrupos en otros ensayos sugieren beneficios de los fibratos en personas con triglicéridos altos y c-HDL bajo, aun cuando venga tratado con estatinas<sup>(11)</sup>. Sin embargo, esto no deberá ser mirado como concluyente.

El estudio ACCORD LIPID comparó los efectos de simvastatina + placebo frente a simvastatina + fenofibrato en más de 5.000 diabéticos sobre la aparición del primer evento cardiovascular.

Aunque el grupo de fenofibrato tuvo triglicéridos menores y HDL mayores que el placebo, no hubo diferencias significativas en eventos cardiovasculares con respecto a placebo. Pero el análisis por subgrupos sugirió que el grupo con triglicéridos más altos >204 mg/dL y c-HDL bajo <31 mg/dL tuvieron beneficios cardiovasculares con el fibrato, pero al incluir pacientes con dislipidemias menos extremas, se "diluye" el efecto.

Estudios en curso con ezetimiba y nuevos medicamentos que modifican el colesterol, nos permitirán extraer datos que evalúen diferentes estrategias más allá de la monoterapia con estatinas<sup>(12)</sup>.

## Referencias

1. Otte C, Zhao S, Whooley MA. **Statin use and risk of depression in patients with coronary heart disease: longitudinal data from the Heart and Soul Study.** *J Clin Psychiatry.* 2012 May;73(5):610-5.
2. Gao X, Simon KC, Schwarzschild MA, Ascherio A. **Prospective study of statin use and risk of Parkinson disease.** *Arch Neurol.* 2012 Mar;69(3):380-4.
3. McKinney JS, Kostis WJ. **Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials.** *Stroke.* 2012 Aug;43(8):2149-56.
4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. **Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis.** *Lancet.* 2008 Jan 12;371(9607):117-25.
5. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, Breazna A, Arsenault BJ, Wun CC, Kastelein JJ, Colhoun H, Barter P. **Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials.** *J Am Coll Cardiol.* 2011 Apr 5;57(14):1535-45.
6. Kennedy SP, Barnas GP, Schmidt MJ, Glisczinski MS, Paniagua AC. **Efficacy and tolerability of once-weekly rosuvastatin in patients with previous statin intolerance.** *J Clin Lipidol.* 2011 Jul-Aug;5(4):308-15.
7. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, et al; SHARP Investigators. **The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial.** *Lancet.* 2011 Jun 25;377(9784):2181-92.
8. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, Friedewald W. **Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin.** *J Am Coll Cardiol.* 1986 Dec;8(6):1245-55.
9. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. **Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy.** *N Engl J Med.* 2011 Dec 15;365(24):2255-67.
10. HPS2-THRIVE Collaborative Group. **HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment.** *Eur Heart J.* 2013 May;34(17):1279-91.
11. Group TAS. **Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus.** *N Engl J Med.* 2010; Epub ahead of print, March 14, 2010.
12. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, Couture P, et al. **2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult.** *Can J Cardiol.* 2013 Feb;29(2):151-67.
13. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. **Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial.** *Lancet.* 2012 Aug 11;380(9841):565-71.
14. Kennedy SP, Barnas GP, Schmidt MJ, Glisczinski MS, Paniagua AC. **Efficacy and tolerability of once-weekly rosuvastatin in patients with previous statin intolerance.** *J Clin Lipidol.* 2011 Jul-Aug;5(4):308-15.