

# Estatinas, drogas de amplio espectro de acción y beneficios

Ildefonso Arocha-Rodulfo

*Fundación Venezolana de Cardiología Preventiva*

**SUMMARY** *Prevention and treatment of dyslipidemia should therefore be considered as an integral part of individual cardiovascular prevention interventions, which should be addressed primarily to those at higher risk who will benefit most. Statins are the most commonly used options for the pharmacologic treatment of dyslipidemia. In recent decades, numerous clinical trials have demonstrated the efficacy of these drugs to reduce cardiovascular mortality and major non-fatal atherothrombotic events in heterogeneous populations through both primary and secondary prevention. This group of drugs is part of the recommendations of both US and European guidelines, and should be prescribed to all patients who have already had a cardiovascular event and have no specific contraindication. However, a large percentage of patients that would benefit from a statin treatment do not receive them, have been prescribed a low dose or for a limited time.*

**Fecha recepción: octubre 2019 | Fecha aceptación: octubre 2019**

## INTRODUCCIÓN

Sin lugar a dudas, existe una estrecha relación entre las cifras elevadas del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) con un mayor riesgo de aterosclerosis y sus diferentes complicaciones clínicas como el infarto del miocardio, la enfermedad arterial coronaria (EAC), la enfermedad vasculo-cerebral (EVC) y la enfermedad arterial periférica (EAP)<sup>(1)</sup>. Como corolario, los estudios clínicos pioneros realizados con drogas hipolipemiantes demostraron una disminución consistente en los eventos clínicos compatibles con el descenso del C-LDL<sup>(2)</sup>.

Esta evidencia se consolidó con el advenimiento de los inhibidores de hidroximetil glutaril Coenzima A (HMG CoA) reductasa o estatinas y la publicación en 1994 del estudio Scandinavian Simvastatin Survival Study<sup>(3)</sup> con sus sorprendentes resultados que transforman radicalmente el manejo de los lípidos sanguíneos, abriendo una nueva era en la terapéutica cardiovascular e impulsando la investigación de la aterosclerosis y de la placa ateromatosa.

En un cuarto siglo de vida, las estatinas han demostrado fehacientemente ser el tratamiento más efectivo en reducir el C-LDL y la morbilidad y mortalidad por eventos vasculares en un amplio

abanico de pacientes: en prevención primaria como secundaria e incluso en los casos de eventos agudos como los síndromes coronarios agudos (SCA) y la intervención coronaria percutánea (ICP) con una relación costo/beneficio sin parangón.

En la mayoría de las guías sobre dislipidemias se insiste en una estrategia individualizada concordante con el nivel de riesgo cardiovascular global (RCVG), estableciendo metas alcanzables con la dosis máxima de estatinas potentes. A pesar de ello, en la vida real, un porcentaje sustancial de pacientes permanece con C-LDL elevado y, por tanto, sin la cobertura terapéutica adecuada.

### Mecanismo de acción

Las estatinas actúan, fundamentalmente a nivel hepático, inhibiendo la HMG CoA reductasa, imprescindible para la síntesis del ácido mevalónico, precursor del colesterol, con lo cual no sólo se reduce su producción, sino también se limita significativamente la elaboración de un gran número de moléculas, en especial isoprenoides que participan en múltiples vías metabólicas y ejercen procesos de regulación, tanto lipídicos como no lipídicos<sup>(4,5)</sup>.

En relación al tiempo de acción, hay que distinguir:

- Los efectos no lipídicos, como la mejora en la recuperación de la función endotelial, se manifiestan tempranamente (entre 24 a 48 horas después de su toma)<sup>(6)</sup>.
- La acción hipolipemiente puede tardar entre 4 a 6 semanas<sup>(4,6)</sup>.
- El beneficio sobre eventos clínicos se ha detectado tan tempranamente como en los primeros 30 días posteriores a la aleatorización en un estudio en SCA<sup>(7)</sup> y en otro de prevención primaria<sup>(8)</sup>.

Entre otros efectos sobre el perfil lipídico, aumentan discretamente la concentración de colesterol unido

a las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y disminuyen la de triglicéridos (TG). Además, modifica el fenotipo de las fracciones pequeñas y densas del C-LDL que son consideradas como las más aterogénicas<sup>(4,9-11)</sup>, transformándolas en grandes y flozantes; sin embargo, es poco o nulo su efecto sobre la lipoproteína(a) [Lp(a)]<sup>(9)</sup> (Figura 1).

El abanico del beneficio de las estatinas se aplica a todo el árbol arterial, aunque con mayor repercusión en la circulación coronaria y cerebral y en menor grado en las arterias periféricas.

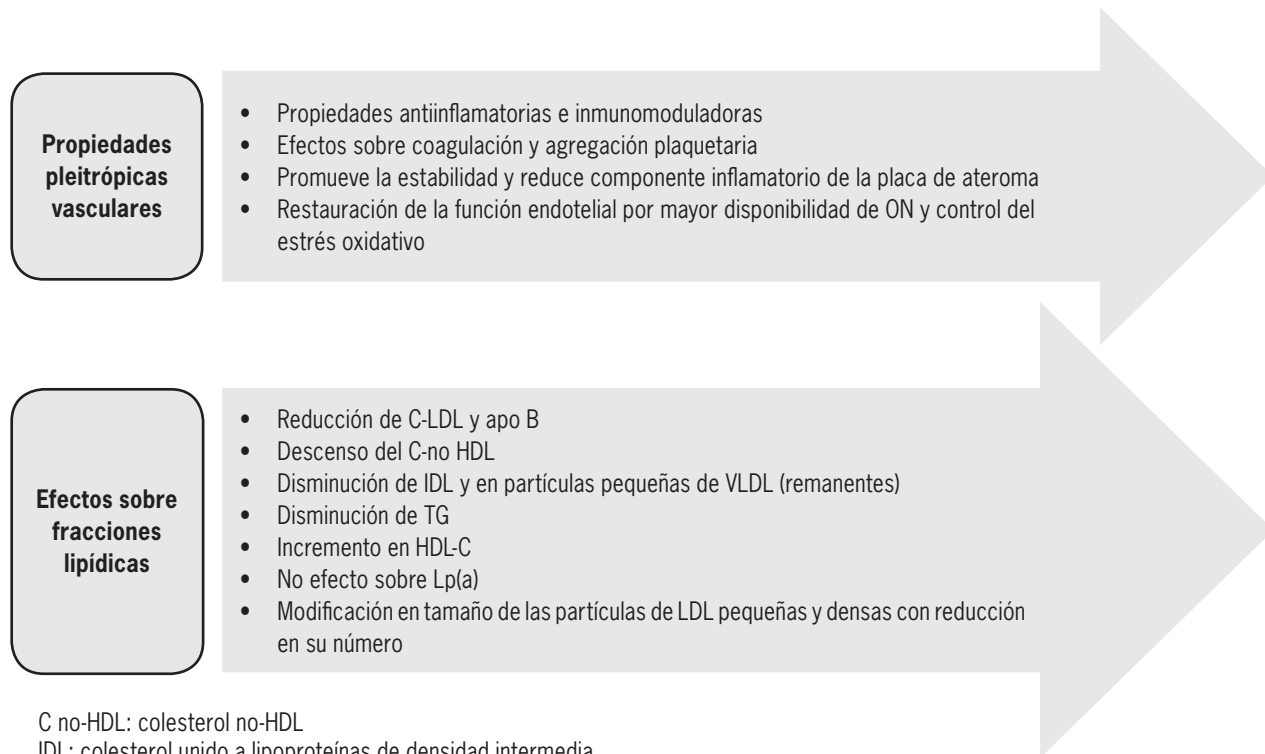
### Potencia y equivalencia

Todas las estatinas reducen el C-LDL en una forma no lineal dependiente de la dosis, lo cual resulta en una menor disminución (apenas el 6%) en la medida que se duplica la dosis<sup>(4,11)</sup>; por tanto, sólo pequeños incrementos en la respuesta van a ser obtenidos con dosis cercanas a la máxima recomendada, una razón de peso para seleccionar una estatina potente al momento de iniciar el tratamiento y a la dosis adecuada (Tabla 1).

A pesar de las diferencias farmacológicas, las estatinas son una clase muy particular de fármacos, siendo la potencia en reducir el C-LDL y la inflamación microvascular determinada por la proteína C reactiva ultrasensible (PCRus), las dos principales características distintivas en el grupo. De allí que los beneficios sean mayores y más consistentes con las estatinas potentes (rosuvastatina y atorvastatina).

Una de las principales diferencias en las pautas europeas<sup>(12)</sup> frente a las guías estadounidenses<sup>(13)</sup> se refiere al control del C-LDL. Mientras que las primeras (Tabla 2) continúan con las metas de C-LDL a alcanzar para la categoría de riesgo, el enfoque estadounidense propone la administración de las estatinas de mayor o menor poder hipolipemiente según la categoría de riesgo sin que fuese necesario seguir

**Figura 1. Modificación del perfil lipídico y efectos pleiotrópicos vasculares de las estatinas**



C no-HDL: colesterol no-HDL

IDL: colesterol unido a lipoproteínas de densidad intermedia

VLDL: colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad

ON: óxido nítrico

**Tabla 1. Descenso porcentual del C-LDL según la dosis de estatina<sup>(11)</sup>**

% descenso de C-LDL		20-23	24-28	29-35	36-41	42-46	47-50	51-54	55-57
Dosis en mg/día	Atorva			5	10	20	40	80	
	Fluva		20	40					
	Lova	10	20	40					
	Pita			1	2	4			
	Prava	10	20	40					
	Rosu				5	10	20	20-40	40
	Simva	5	20	20	40				

**Tabla 2. Categorías de riesgo y meta de C-LDL según las pautas europeas<sup>(12)</sup>**

**Riesgo muy alto** (riesgo a 10 años de muerte cardiovascular >10%): se recomienda reducción  $\geq 50\%$  en comparación con el valor inicial y meta de C-LDL por debajo de 1,4 mmol/L (<55 mg/dL).

**Riesgo alto** (riesgo a 10 años de muerte cardiovascular de 5% a 10%): es deseable reducción de los niveles de C-LDL  $\geq 50\%$  desde el inicio y meta de C-LDL menor de 1,8 mmol/L (<70 mg/dL).

**Riesgo moderado** (riesgo a 10 años de muerte cardiovascular de 1% a 5%): considerar meta de C-LDL < 2,6 mmol/L (<100 mg/dL).

**Riesgo bajo** (riesgo a 10 años de muerte cardiovascular <1%): considerar la meta de C-LDL < 3,0 mmol/L (<116 mg/dL).

**Tabla 3. Categorización según la potencia de las estatinas según las pautas ACC/AHA<sup>(13)</sup>**

Alta ↓ C-LDL ≥ 50%	Moderada ↓ C-LDL 30% a 49%	Baja ↓ C-LDL < 30%
<b>Atorvastatina 40 a 80 mg.</b> <b>Rosuvastatina 20 a 40 mg.</b> <b>Simvastatina 20 a 40 mg</b> <b>Pravastatina 40 a 80 mg</b> <b>Lovastatina 40 a 80 mg</b> Fluvastatina XL 80 mg <b>Fluvastatina 40 mg bid</b> Pitavastatina 1 a 4 mg	<b>Atorvastatina 10 a 20 mg</b> <b>Rosuvastatina 5 a 10 mg</b> <b>Lovastatina 20 mg</b> Fluvastatina 20 a 40 mg	Simvastatina 10 mg <b>Pravastatina 10 a 20 mg</b>

Lo resaltado (negrita) indica las estatinas específicas y las dosis en que han sido evaluadas en estudios controlados.

cuantificando el C-LDL (Tabla 3). En su versión 2019, las pautas europeas<sup>(12)</sup> afrontan el reto del “C-LDL mientras más bajo, mejor” un meta hecha realidad gracias a los estudios realizados con los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina-kexina 9 (PCSK9) donde se han obtenido valores tan bajos de C-LDL cercanos a 20 mg/dL sin efecto adverso sobre la salud y por tanto, dichas guías recomiendan valores más bajos según la categoría de riesgo (Tabla 2).

### Impacto de las estatinas sobre los desenlaces clínicos

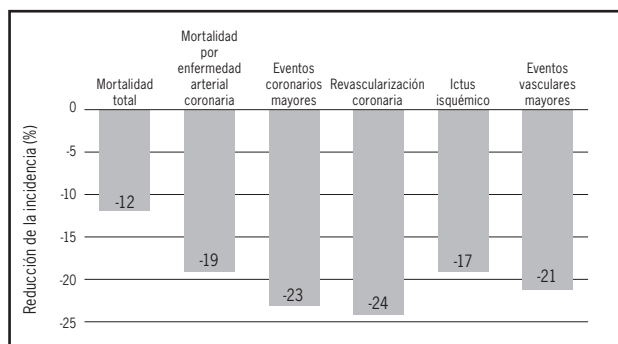
Con el desarrollo de estos fármacos también se ganó un gran impulso en la metodología de la investigación clínica, desarrollándose nuevos modelos e introduciendo avances en la tecnología de imágenes para obtener resultados confiables y veraces.

Es necesario destacar que todos los estudios realizados con esta clase terapéutica han demostrado, sin lugar a dudas, algún grado de beneficio, lo cual quiere decir que en general, todas ellas son eficaces en reducir la probabilidad de eventos (Figura 2), aunque con las más potentes estos son de mayor cuantía al obtenerse un descenso más temprano e importante en el C-LDL<sup>(7,14,15)</sup>.

Las acciones beneficiosas tienen ciertas peculiaridades para resaltar:

- Son proporcionales al nivel de riesgo del paciente, razón por la cual en aquellos con riesgo alto, pero sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) se benefician tanto como el paciente en prevención secundaria<sup>(14-16)</sup>.
- Precocidad en puntos finales, siendo que el tiempo al beneficio se reduce casi a la mitad con las estatinas frente a los hipolipemiantes convencionales (10,3 meses versus 20,0 meses, respectivamente)<sup>(14,17)</sup>.
- Incremento en los beneficios con la duración del tratamiento: mientras más prolongado, mejores resultados<sup>(14)</sup>.

**Figura 2. Beneficios de las estatinas según el meta análisis del Cholesterol Treatment Trialists (CTT)<sup>(14)</sup>**

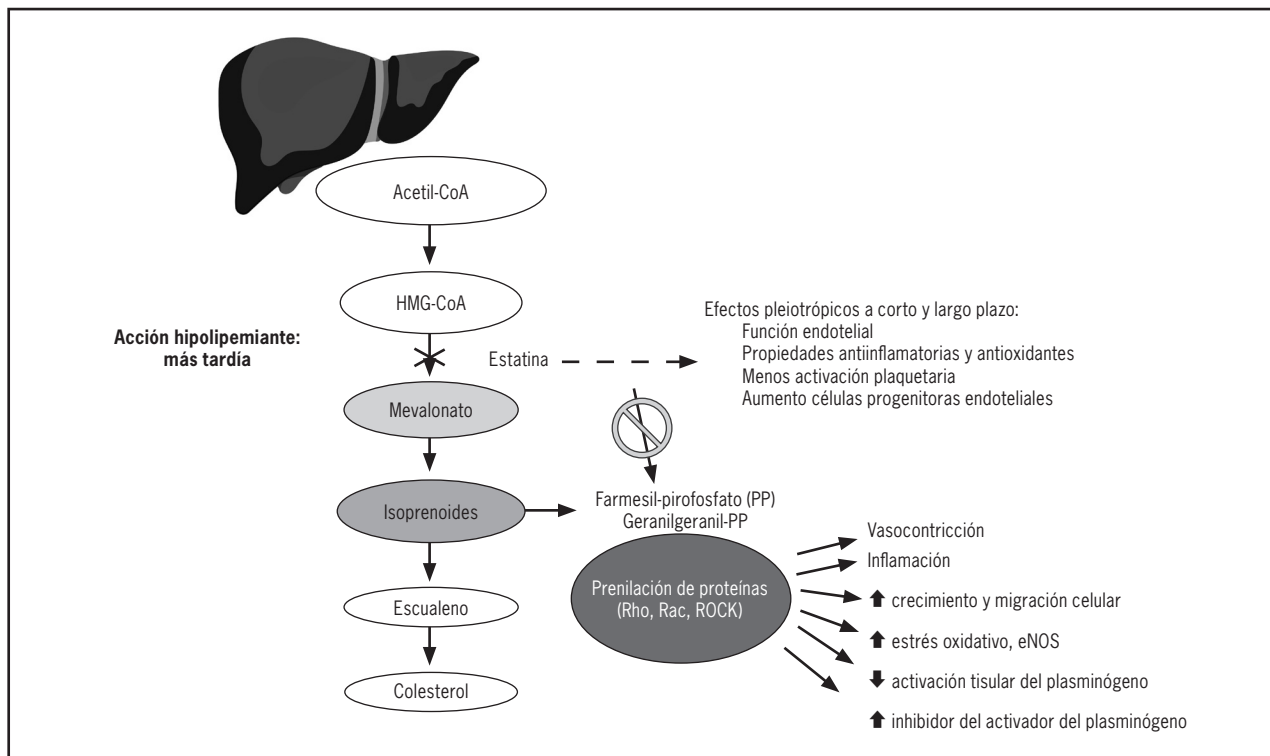


- En varios estudios se obtuvo un beneficio significativo precoz en el análisis interino, motivando así la suspensión del mismo<sup>(8,18)</sup>.
- Comparando los estudios con estatinas frente a no estatinas, cada mmol/L (38,6 mg/dL) de reducción en el C-LDL se corresponde con una disminución del 9% de eventos cardiovasculares en el primer año y, del 22 al 28% en los años subsecuentes<sup>(17)</sup>.
- Se ha podido demostrar que un inicio temprano en la vida del tratamiento con una estatina conlleva un mayor beneficio y esto es particularmente importante en los jóvenes con C-LDL elevado y RCVG bajo en virtud que en la medida que avanzamos en edad, lejos de disminuir, aumenta el RCVG<sup>(19)</sup>.

### Propiedades pleiotrópicas de las estatinas

Se definen como acciones no lipídicas y muchas de ellas han sido comprobadas y otras son motivo de investigación. A través de estas propiedades, las estatinas están directamente involucradas en restaurar o mejorar la función endotelial, incrementar la biodisponibilidad de óxido nítrico, como antioxidantes, atenuar el remodelado vascular, inhibir la respuesta inflamatoria vascular y estabilizar la placa aterosclerótica<sup>(20)</sup>. Estos efectos independientes de la acción hipolipemiante se deben predominantemente a la capacidad de inhibir la síntesis de isoprenoides, productos importantes para las moléculas de señalización intracelular, tales como Rho, Rac y Cdc42<sup>(4,20)</sup> (Figura 3).

Figura 3. Mecanismo de las propiedades pleiotrópicas de las estatinas



En cuanto a la biología vascular, son numerosos los beneficios de estas drogas, resumidos en<sup>(20-26)</sup>:

#### **a. Estabilidad de la placa aterosclerótica**

La vulnerabilidad de una placa de ateroma está condicionada por factores tales como el núcleo lipídico rico en colesterol y de consistencia pastosa con una baja proporción de células del músculo liso vascular y una cubierta fibrosa delgada y débil y en la presencia de un intenso componente inflamatorio.

El tratamiento regular con estatinas hace estas lesiones menos vulnerables y con mayor estabilidad al disminuir el contenido de colesterol, consolidar la cubierta fibrosa, reducir el proceso inflamatorio con una discreta disminución en su volumen. Esto se ha demostrado tanto en estudios experimentales como en ensayos clínicos controlados.

#### **b. Modificación y/o reversión de la disfunción endotelial**

Los diversos mecanismos responsables se resumen en:

- Aumento en la expresión y la actividad de la sintasa endotelial de óxido nítrico (eNOS), incrementando su biodisponibilidad.
- Atenúa la degradación del óxido nítrico (ON) mediante la reducción del estrés oxidativo.
- Modificación de la susceptibilidad del C-LDL a la oxidación haciéndolas más resistentes.

#### **c. Regresión de la placa aterosclerótica**

Gracias a la histología virtual, la tomografía de coherencia óptica y resonancia magnética vascular se ha logrado demostrar la reducción del volumen porcentual del ateroma (VPA) en las arterias coronarias (culpables o no) con estatinas potentes, debido a la reducción del núcleo necrótico, disminución del proceso inflamatorio, mejora en función endotelial, engrosamiento de la cobertura de la placa y mayor proporción de colágeno.

#### **d. Efecto antiinflamatorio**

La evidencia señala el papel pivote de la inflamación sobre el inicio y exacerbación de la aterosclerosis. Los marcadores de inflamación como la PCRus y moléculas de adhesión están elevados en los pacientes con ECVA y se utilizan como marcadores de pronóstico. Las estatinas reducen significativamente las concentraciones circulantes de estos biomarcadores y, en consecuencia, retrasan o detienen el proceso inflamatorio.

### **Enfermedad vasculo-cerebral (ECV) isquémica**

La expresión clínica principal de la EVC es el ictus o apoplejía, mal llamado accidente cerebrovascular (ACV), el que puede ocurrir como isquémico (más frecuente), hemorrágico o bajo la forma de ictus transitorio o ataque de isquemia transitoria.

En numerosos estudios con estatinas, la reducción significativa en el riesgo de ictus ha sido un denominador común. De hecho, en un metaanálisis se ha revelado que 1 mmol/L (38,7 mg/dL) de descenso en la concentración de C-LDL se acompaña de una reducción de riesgo relativo de ictus del 17%<sup>(14)</sup>. Por tal razón, las estatinas son recomendadas para la prevención primaria del ictus isquémico en pacientes con riesgo elevado, para la disminución de la recurrencia de ictus y en pacientes con ictus isquémico o ictus isquémico transitorio presumiblemente de origen aterosclerótico o con ECVA<sup>(27)</sup>.

### **Enfermedad arterial de miembros inferiores (EAMI)**

Al evaluar la respuesta dilatadora inducida por flujo se ha comprobado que las estatinas mejoran la función endotelial en la circulación periférica<sup>(28)</sup>. También parece que su acción reguladora de la producción de moléculas de adhesión celular reduciría la carga aterosclerótica en los diferentes

territorios arteriales e incluso una cuestionada protección a los pacientes con aneurisma de aorta abdominal cuando detienen su expansión gracias a su efecto en las metaloproteasas de la matriz celular que evitan el remodelado negativo de la pared arterial<sup>(28,29)</sup>.

Con las estatinas se ha demostrado consistentemente un incremento en la distancia caminada junto con una menor declinación en la funcionalidad de las extremidades inferiores<sup>(29)</sup>. En otros estudios clínicos, el uso de estatinas ha estado asociado con una frecuencia significativamente más baja de desenlaces adversos en las extremidades como agravamiento de los síntomas, revascularización periférica y amputaciones isquémicas<sup>(30)</sup>.

Aunque la reducción global del riesgo conferida por las estatinas es significativa en la EAMI, generalmente es subutilizada y se describe que apenas un tercio de los pacientes con EAMI severa la recibe<sup>(31)</sup>.

### **Estatinas en intervención coronaria percutánea (ICP)**

El incremento de las enzimas cardíacas como expresión de necrosis miocárdica luego de una ICP está asociado con un aumento en la mortalidad durante el seguimiento y la cantidad de marcadores cardíacos liberados es proporcional al tamaño de la necrosis y relacionada con una incidencia significativamente mayor de eventos cardíacos adversos<sup>(32)</sup>. Hoy se conoce que la administración temprana de una estatina antes del procedimiento reduce significativamente la ocurrencia de eventos coronarios post ICP en un lapso de 30 días<sup>(33)</sup>.

Varios estudios en prevención secundaria abrieron el camino de la investigación en el área de los procedimientos de revascularización<sup>(33-35)</sup> y sus resultados sustentan la recomendación de una dosis de

carga de una estatina potente en los pacientes que no reciben estatina o dosis de recarga en los pacientes que ya reciben este tipo de droga.

### **Estatinas y protección renal**

El impacto de la dislipidemia sobre la función renal es mejor conocido a partir de los estudios clínicos con estatinas, donde los pacientes que recibieron estos fármacos mostraron un retardo en la progresión del deterioro de la función renal en comparación al grupo bajo tratamiento con placebo<sup>(36)</sup>. Estas acciones nefroprotectoras aún no han sido comprobadas en estudios clínicos controlados y las evidencias provienen de análisis posteriores de ensayos clínicos<sup>(36,37)</sup>, siendo que los hallazgos corresponden a pacientes con EAC y dislipidemia con deterioro de la función renal basal, donde el tratamiento con una estatina retardó la progresión y mejoró el pronóstico. Un reciente análisis fármaco-económico reveló que en paciente con enfermedad renal crónica (ERC) no dependiente de diálisis la terapia hipolipemiente es un tratamiento efectivo por costo para reducir el riesgo de ECV<sup>(38)</sup>.

En contadas situaciones, el uso de estos hipolipemiantes han demostrado un efecto favorable consistente como en los pacientes en hemodiálisis, sometidos a trasplante renal y la prevención de la nefropatía inducida por contraste<sup>(39)</sup>.

En cuanto a la ERC, las pautas de la National Kidney Foundation la identifican como equivalente de riesgo de EAC<sup>(40)</sup>.

### **Inconvenientes y limitaciones en el uso de las estatinas**

Si bien estas drogas son bien toleradas en la mayoría de los casos, su amplio uso universal ha permitido conocer algunas acciones no deseables resumidas a continuación<sup>(41)</sup>:

### ***Efectos adversos musculares***

Son los más comúnmente informados, afectando hasta un 30% de la población de pacientes<sup>(42)</sup> y son causa frecuente de no adherencia o suspensión del tratamiento. Clínicamente estos síntomas pueden ser definidos como mialgia, miopatía, miositis, mionecrosis y rabdomiólisis.

La incidencia reportada de estos eventos es consistentemente más baja en los estudios controlados con placebo que en los de observación, lo cual fuertemente sugiere que no son siempre debidos a los efectos farmacológicos de las estatinas<sup>(43)</sup>.

La rabdomiólisis, una complicación amenazadora de la vida, sucede en solo 2 por 10.000 personas-años de tratamiento<sup>(43)</sup>.

Condiciones asociadas a un mayor riesgo de miopatía<sup>(42,43)</sup>:

- Edad (mayores de 80 años)
- Masa corporal pequeña o fragilidad evidente
- Compromiso de varios órganos (por ejemplo, insuficiencia renal crónica)
- Polimedicación
- Período perioperatorio
- Consumo de ciertos medicamentos, como: fibratos (mayor riesgo a mayor dosis de ambos grupos de fármacos, especialmente con gemfibrozilo), niacina (raro), ciclosporina, antimicóticos azólicos orales, macrólidos, inhibidores de proteasa del VIH, verapamil, amiodarona, ingesta excesiva de jugo de toronja y abuso del alcohol.

Muchas de estas situaciones son frecuentes en la práctica clínica, por lo que se impone el juicio de la relación riesgo/beneficio con la interrupción temporal de la estatina mientras dure la situación de mayor riesgo.

### ***Recomendaciones para la prevención de la miopatía<sup>(42,43)</sup>***

- Comenzar siempre con la dosis más baja de la estatina a utilizar, salvo que la situación clínica sugiera lo contrario.
- En caso de requerir un fibrato, la elección es fenofibrato o ciprofibrato a la dosis estándar.
- Informar al paciente sobre la sintomatología muscular y si algo ocurriera, suspender el tratamiento y comunicarse con su médico tratante.
- Debido a que el hipotiroidismo predispone a la miopatía, es recomendable solicitar la determinación de los niveles de la hormona tiroestimulante ultrasensible (TSH) en cualquier paciente con síntomas musculares.

### ***Metabolismo hidrogenocarbonado***

En la década pasada, diversos ensayos clínicos informaron del riesgo de aparición de DM2 asociado al uso de estatinas, aunque con ciertos condicionantes, circunscritos a pacientes con una mayor probabilidad a desarrollar tal condición, como<sup>(44,45)</sup>:

- Glucemia en ayunas elevada (entre 100 a 125 mg/dL) antes de iniciar el tratamiento con estatinas
- Historia de hipertensión arterial
- Triglicéridos elevados
- Mayor índice de masa corporal

El incremento en la incidencia de DM2 en los pacientes de mayor riesgo se calcula en la aparición de 1 caso adicional por cada 1.000 personas-año de tratamiento, lo que representa 1 nuevo caso por cada 255 pacientes tratados durante 4 años. Con esta misma exposición a estatinas se evitarían 5,4 muertes o infartos de miocardio, además del mismo número de ictus o revascularizaciones coronarias<sup>(41,44)</sup>. Por lo tanto, la proporción estimada es de 9 a 1 a favor del beneficio cardiovascular.



En resumen, el balance riesgo/beneficio se mantiene favorable a las estatinas, incluyendo aquellos con riesgo de aparición de DM2 o con DM2 diagnosticada al inicio del tratamiento

### ***No respuesta a las estatinas***

La acción hipolipemiente de una estatina varía ampliamente: desde un 5% hasta un 55% de reducción en C-LDL. Los llamados resistentes no alcanzan la cifra meta deseada de C-LDL a pesar de emplear dosis máxima de las estatinas potentes. Esta resistencia es debida a numerosos mecanismos incluyendo polimorfismos en los genes involucrados en la síntesis y metabolismo del colesterol, en el receptor de LDL y aquellos asociados con la farmacocinética de las estatinas<sup>(46)</sup>.

Recién se ha podido esclarecer la interacción entre las estatinas con la PCSK9, ya que la disminución intracelular hepática del colesterol resulta en un aumento en los valores de PCSK9 y el receptor LDL (RLDL)<sup>(47)</sup>. Este incremento en PCSK9 se une al RLDL y lo direcciona hacia su degradación en el lisosoma, interrumpiendo su reciclaje normal, limitando la eficacia liporredutora de las estatinas y explican la “regla del 6%”. Esta coyuntura es una razón importante para iniciar con una estatina potente en aquellos pacientes con mayor RCVG y elevación del C-LDL que ameritan una pronta reducción > 50%.

### ***Intolerancia a las estatinas***

Estos pacientes exhiben una mayor sensibilidad en los síntomas musculares o en la actividad de las enzimas hepática y debe incluir alguno de los siguientes criterios<sup>(48)</sup>:

- Incapacidad para tolerar al menos dos estatinas diferentes, una de ellas a dosis baja recomendada de inicio y la otra, a cualquier dosis.
- Asociada con efectos adversos intolerables, vinculados a la estatina o anormalidades significativas de laboratorio.

- Resolución de síntomas o de las anormalidades de laboratorio o mejora significativa tras la reducción de la dosis o suspensión de la estatina.
- Síntomas o anormalidades de laboratorio no atribuibles a otras causas, tales como interacciones farmacológicas o situaciones que aumenten el riesgo de intolerancia.

Es necesario destacar la necesidad de reintentar la administración de la estatina a menor dosis o cambiar a otra distinta. Zhang y colaboradores<sup>(49)</sup> informaron que después de un eventos adverso cerca del 30% no reciben más estatinas, pero en aquellos que continúan la terapia muestran una reducción de riesgo de un episodio vascular entre el 10 a 20%. En suma, el criterio médico es fundamental para continuarlas y garantizar al paciente una máxima cobertura terapéutica.

Ninguna de estas acciones adversas derivadas del tratamiento con estatinas es amenazadora para la vida, salvo la rhabdomiólisis que es un evento muy raro; pero sí pueden modificar la actitud del paciente e inclinar la balanza hacia la no adherencia<sup>(50)</sup>.

### **¿En quiénes no usar estatinas?**

En ciertas condiciones su uso empleo depende del juicio clínico<sup>(12,13,43,47,48,50)</sup>:

- Diabéticos < 40 años sin FRCV. Sin embargo, siempre debe considerarse el RCVG a largo plazo.
- Pacientes con prediabetes aún si coexisten con otros FRCV, más bien insistir con los cambios terapéuticos del estilo de vida (CTEV) y, de ser necesario, emplear ezetimiba, fibrato (cipro o fenofibrato) o ácidos grasos omega-3 si hay elevación importante de TG.
- En el adulto mayor de 75 años
- En pacientes con enfermedad terminal o deterioro cognitivo avanzado

## **Campaña contra las estatinas**

El culto de la negación de los beneficios de las estatinas, común en páginas del ciberespacio, es una campaña con resultados fatales para quienes siguen el consejo empírico y suspenden el tratamiento. Ciertamente, todo fármaco tiene un efecto adverso que para algunos pacientes puede ser molesto y hasta peligroso, pero no así para la mayoría que lo utiliza. Este riesgo es insignificante cuando se compara con los beneficios derivados de su uso persistente. El médico debe advertir a los pacientes sobre las consecuencias fatales de atender la información publicada por personas con poca o nula experticia científica<sup>(50)</sup>.

### **CONCLUSIONES**

Las estatinas se han consolidado como uno de los pilares más sólidos en la terapéutica cardiovascular y su empleo, dentro de los cánones recomendados,

se traduce en innumerables beneficios, siempre y cuando se utilicen en concierto con los CTEV y observando que:

- El logro de la meta de C-LDL no significa la eliminación del problema, sino más bien su control.
- Alcanzada la meta, se puede reducir la dosis siempre y cuando se mantenga el C-LDL dentro o más bajo de la cifra establecida para el riesgo.
- La atorvastatina y la rosuvastatina pueden ser ingeridas a cualquier hora; las demás, solo en la noche.
- El resultado del tratamiento hipolipemiente con estatinas rinde mayores beneficios, cuando se:
  - Inicia tempranamente utilizando una estatina potente.
  - Obtiene una reducción mayor del C-LDL en el tiempo más corto posible.
  - Administra por tiempo prolongado.

## REFERENCIAS

1. Libby P, Bornfeldt KE, Tall AR. Atherosclerosis. Successes, Surprises, and Future Challenges. *Circ Res* 2016;118:531-4.
2. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984;251:365-74.
3. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994;344:1383-9.
4. Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res* 2014;88:3-11.
5. Yeganeh B, Wiechec E, Ande SR, Sharma P, Moghadam RA, Post M *et al.* Targeting the mevalonate cascade as a new therapeutic approach in heart disease, cancer and pulmonary disease. *Pharmacol Ther* 2014;143:87-110.
6. Takagi A, Tsurumi Y, Ishizuka N, Omori H, Arai K, Hagiwara N *et al.* Single administration of cerivastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, improves the coronary flow velocity reserve: a transthoracic Doppler echocardiography study. *Heart Vessels* 2006;21:298-301.
7. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R *et al.* Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
8. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M *et al.* Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
9. Gencer B, Mach F. Lipoprotein(a): the perpetual supporting actor. *Eur Heart J* 2018;39:2597-9.
10. Galve E, Oristrell G, García-Dorado D. Estatinas en pacientes con síndrome coronario agudo. Más allá de las lipoproteínas de baja densidad. *Rev Esp Cardiol Supl* 2015;15(A):28-33.
11. García-Ríos A, Delgado-Lista J, Pérez Martínez P, Fuentes-Jiménez F, Pérez-Jiménez F, López-Miranda J *et al.* Eficacia de las estatinas en el manejo de la dislipemia. Un paso adelante. *Rev Esp Cardiol Supl* 2011;11(B):14-20.
12. Mach F, Baigent C, Catapano AAL, Koskinas KC, Casula L, Badimon L *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2019, Aug 31.
13. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS *et al.* 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. *Circulation* 2018;73:3168-209.
14. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants

- in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
15. Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, Virani SS, Lin S, Heidenreich PA. Association between intensity of statin therapy and mortality in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol* 2017;2:47-54.
  16. Abdullah SM, Defina LF, Leonard D, Barlow CE, Radford NB, Willis BL *et al.* Long-Term association of low-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in individuals at low 10-year risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation* 2018;138:2315-25.
  17. Barter PJ, Waters DD. Variations in time to benefit among clinical trials of cholesterol-lowering drugs. *J Clin Lipidol* 2018;12:857-62;
  18. Ray KK, Cannon CP. Time to benefit: an emerging concept for assessing the efficacy of statin therapy in cardiovascular disease. *Crit Pathways in Cardiol* 2005;4:43-5.
  19. Thanassoulis G, Sniderman AD, Pencina MJ. A long-term benefit approach vs standard risk-based approaches for statin eligibility in primary prevention. *JAMA Cardiol* 2018;3:1090-5.
  20. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ Res* 2017;120:229-43.
  21. Hattori K, Ozaki Y, Ismail TF, Okumura M, Naruse H, Kan S *et al.* Impact of statin therapy on plaque characteristics as assessed by serial OCT, grayscale and integrated backscatter-IVUS. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:169-77.
  22. Oesterle A, Liao JK. The pleiotropic effects of statins - from coronary artery disease and stroke to atrial fibrillation and ventricular tachyarrhythmia. *Curr Vasc Pharmacol* 2019;17:222-32.
  23. Psarros C, Economou EK, Koutsilieris M, Antoniadou C. Statins as pleiotropic modifiers of vascular oxidative stress and inflammation. *J Crit Care Med (Targu Mures)* 2015;1:43-54.
  24. Drakopoulou M, Toutouzas K, Michelongona A, Tousoulis D. Statins and vulnerable plaque. *Curr Pharm De* 2017, Oct 19.
  25. Banach M, Serban C, Sahebkar A, Mikhailidis DP, Ursoniu S, Ray KK *et al.* Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Impact of statin therapy on coronary plaque composition: a systematic review and meta-analysis of virtual histology intravascular ultrasound studies. *BMC Med* 2015;13:229.
  26. Vogiatzi G, Oikonomou E, Siasos G, Tsalamandris S, Briasoulis A, Androulakis E *et al.* Statins and inflammation in cardiovascular disease. *Curr Pharm Des* 2017, Oct 9.
  27. Castilla-Guerra L, Fernandez-Moreno MDC, Leon-Jimenez D, Rico-Corral MA. Statins in ischemic stroke prevention: what have we learned in the post-sparcl (the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels) decade? *Curr Treat Options Neurol* 2019;21:22.
  28. Markel A. Statins and peripheral arterial disease. *Int Angiol* 2015;34:416-27.
  29. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T *et al*; ESC Scientific Document Group . 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. *Eur Heart J* 2018;39:763-816.

30. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC Jr, Goto S et al; on behalf of the REACH Registry Investigators. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J* 2014;35:2864-72.
31. Writing Committee Members, Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE *et al.* 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients with Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary. *Vasc Med* 2017;22:NP1-NP43.
32. Jinnouchi H, Sakakura K, Fujita H. Peri-procedural myocardial infarction is all the same? *J Thorac Dis* 2018 Sep;10(Suppl 26):S3176-S3181.
33. Navarese EP, Kowalewski M, Andreotti F, van Wely M, Camaro C, Kolodziejczak M *et al.* Meta-Analysis of Time-Related Benefits of Statin Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2014;113:1753-64.
34. Antoniou GA, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Vallabhaneni SR, Brennan JA, Torella F. Meta-analysis of the effects of statins on perioperative outcomes in vascular and endovascular surgery. *J Vasc Surg* 2015;61:519-532.e1.
35. Katsiki N, Triposkiadis F, Giannoukas AD, Mikhailidis DP. Statin loading in cardiovascular surgery: never too early to treat. *Curr Opin Cardiol* 2018;33:436-43.
36. Major RW, Cheung CK, Gray LJ, Brunskill NJ. Statins and cardiovascular primary prevention in CKD: A Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:732-9.
37. Idzerda NMA, Pena MJ, Parving HH, de Zeeuw D, Heerspink HJL. Proteinuria and cholesterol reduction are independently associated with less renal function decline in statin-treated patients; a post hoc analysis of the PLANET trials. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:1699-706.
38. Schlackow I, Kent S, Herrington W, Emberson J, Haynes R, Reith C et al; SHARP Collaborative Group. Cost-effectiveness of lipid lowering with statins and ezetimibe in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2019;96:170-9.
39. Li H, Wang C, Liu C, Li R, Zou M, Cheng G. Efficacy of short-term statin treatment for the prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography/percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of 21 randomized controlled trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2016;16:201-19.
40. Wanner C, Tonelli M; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int* 2014;85:1303-9.
41. Mach F, Ray KK, Wiklund O, Corsini A, Catapano AL, Bruckert E et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J* 2018;39:2526-39.
42. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel.

- Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015;36:1012–22.
43. Taylor BA, Thompson PD. Statin-associated muscle disease: advances in diagnosis and management. *Neurotherapeutics* 2018;15:1006-17.
44. Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L. How do we know that statins are diabetogenic, and why? Is it an important issue in the clinical practice? *Kardiol Pol.* 2018;76:1217-23.
45. 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* 2010; 375:735–42.
46. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:1057-66.
47. Nozue T. Lipid Lowering Therapy and Circulating PCSK9 Concentration. *J Atheroscler Thromb* 2017;24:895-907.
48. Stulc T, Ceška R, Gotto Jr AM. Statin Intolerance: the Clinician's Perspective. *Curr Atheroscler Rep* 2015;17:69.
49. Zhang H, Plutzky J, Shubina M, Turchin A. Continued statin prescriptions after adverse reactions and patients outcomes: a cohort study. *Ann Int Med* 2017;167:221-7.
50. Arocha-Rodulfo JI. Abordaje práctico para el manejo de dislipidemias. Actualización en lípidos al alcance de todos. Editorial Amolca. Actualidades Médicas. Caracas, Medellín 2018.

#### **CORRESPONDENCIA**



Dr. J. Ildelfonso Arocha-Rodulfo  
Sociedad Venezolana de Cardiología  
Av. Mohedano, cruce con calle Los Chaguaramos,  
Edificio Centro Gerencial Mohedano, piso 4, oficina  
4d, Urbanización La Castellana, Caracas, Venezuela  
Fono: 58 212 4141256582  
E-mail: jiarocha@gmail.com