

# La Intolerancia Verdadera al Tratamiento con Estatinas es Baja

**European Heart Journal**  
43(34):3213-3223, Sep 2022

**Comentario Crítico**  
Dr. Pablo Corral

# La Intolerancia Verdadera al Tratamiento con Estatinas es Baja

**El tratamiento con estatinas es fundamental en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular. El abandono del tratamiento es frecuente debido a la intolerancia al fármaco; sin embargo, la prevalencia real de esta intolerancia es relativamente baja.**

## Introducción y objetivos

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de morbimortalidad alrededor del mundo, a pesar de la mejora continua en el diagnóstico, en los tratamientos médicos y en el control de los factores de riesgo.

Se ha demostrado claramente que el tratamiento con estatinas genera beneficios significativos, tanto en la prevención primaria como en la prevención secundaria de la ECV; sin embargo, aunque estos fármacos son los agentes prescritos más comúnmente, la falta de adhesión y el abandono del tratamiento representan un problema de salud pública mundial.

La causa principal de abandono del tratamiento son los síntomas musculares asociados con el tratamiento con estatinas (SMAE). La definición de intolerancia a las estatinas (IE) difiere según diversos organismos; por ejemplo, para el *International Lipid Expert Panel* (ILEP) se considera como la inhabilidad para tolerar una dosis de estatinas requerida para reducir suficientemente un riesgo cardiovascular (RCV) individual que limita el tratamiento de pacientes con riesgo o con ECV.

Existe un amplio debate acerca de la prevalencia de IE debido a diversos factores, los cuales influyen sobre este diagnóstico. Los ensayos clínicos controlados (ECC) la estiman en 5% a 7%, mientras que en los estudios de cohorte alcanza un valor aproximado del 30%.

Debido a estos hallazgos incongruentes, este metanálisis procuró estimar la prevalencia global de IE según diversos criterios en diferentes escenarios de enfermedad e identificar posibles factores de riesgo para esta circunstancia.

## Pacientes y métodos

Se siguieron las recomendaciones del grupo Cochrane y los estándares del *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis* (PRISMA 2020) para la elaboración del metanálisis. Se empleó el modelo PECOS (sigla en inglés de: población, exposición, comparación, resultados y diseño del estudio) para dar forma a la pregunta clínica y diseñar la estrategia de búsqueda.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos, en las referencias de los artículos seleccionados y en los resúmenes de congresos de asociaciones científicas relevantes.

Se incluyeron ensayos o estudios de cohorte que informaran la prevalencia de IE en prevención primaria o

secundaria, con al menos 100 participantes, en los que estuvieran disponibles los criterios diagnósticos de IE. Se excluyeron las investigaciones con metodologías confusas, que analizaran estatinas retiradas del mercado, ensayos en proceso, estudios que investigaron únicamente abandono del tratamiento sin especificar la intolerancia y aquellos con seguimiento menor de 6 semanas.

Para determinar el riesgo de sesgo para cada ensayo se utilizó la herramienta Cochrane RoB2 revisada y se clasificó el trabajo en “bajo riesgo”, “alto riesgo” o “poco claro”. En los estudios de cohortes se empleó la escala Newcastle-Ottawa (NOS) y se valoró como “bueno”, “justo” o “escaso”.

El criterio de valoración primario fue la prevalencia global de IE y la prevalencia basada en cada uno de los criterios diagnósticos internacionales según la *National Lipid Association* (NLA), la *European Atherosclerosis Society* (EAS) y el ILEP. Los criterios de valoración secundarios fueron la prevalencia de IE en grupos de pacientes con diferentes enfermedades, y el análisis de la asociación entre esta y posibles cuadros o factores de riesgo.

Para el análisis estadístico se aplicó un modelo de efectos aleatorios para estimar la prevalencia agrupada a través de los estudios, y un método de varianza inversa para establecer el peso de cada trabajo en el metanálisis. Las diferencias entre grupos se investigaron con prueba de significación y se aplicó el estadístico  $I^2$ .

La heterogeneidad entre estudios se valoró por el estadístico  $Q$  de Cochrane y el  $I^2$ , considerándose bajo cuando era menor del 25%, moderado entre 25% y 50%, y elevado si era mayor del 50%. Posteriormente se analizaron por metarregresión potenciales modificadores demográficos, clínicos y farmacológicos de IE. Se informaron tales coeficientes y los valores de  $p$ , considerado como significativo un valor  $< 0.05$ .

## Resultados

Se seleccionaron para el análisis 176 estudios (112 ECC y 64 de cohorte), con un total de 4 143 517 pacientes (195 575 y 3 947 942, respectivamente) y un seguimiento medio de  $19 \pm 7.3$  meses. La edad promedio de los participantes fue de  $60.5 \pm 8.9$  años y eran en un 40.9% mujeres, en su mayoría de raza blanca (81.1%).

La prevalencia agrupada de IE fue de 9.1% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 8% a 10%). La prevalencia según los criterios de la NLA fue similar en comparación con las definiciones del ILEP o de la EAS (7% [6% a 8%],  $I^2 = 98\%$ ; 6.7% [5% a 8%],  $I^2 = 98\%$ ; 5.9% [4% a 7%],  $I^2 = 93\%$ , respectivamente). La prevalencia de IE en los ECC fue significativamente menor en comparación

con la registrada en los estudios de cohorte (4.9% [4% a 6%],  $I^2 = 93\%$  frente a 17% [14% a 19%],  $I^2 = 98\%$ ;  $p < 0.001$ ).

En el análisis estratificado por el tipo de prevención aplicada, la IE fue más frecuente en el análisis agrupado de los estudios que incluían pacientes en prevención primaria y secundaria (18% [14% a 21%],  $I^2 = 99\%$ ) que en los trabajos que solo incluían prevención primaria (8.2% [6% a 10%],  $I^2 = 98\%$ ) o prevención secundaria (9.1% [6% a 11%],  $I^2 = 98\%$ ).

En el análisis de subgrupos según el estado de enfermedad, en prevención primaria, se estimó la prevalencia de IE en hipercolesterolemia familiar (9% [6.0% a 13%],  $I^2 = 96\%$ ), hipercolesterolemia (12% [11% a 13%],  $I^2 = 99\%$ ), dislipidemia (13% [7% a 18%],  $I^2 = 98\%$ ) y diabetes mellitus tipo 2 (6% [2% a 10%],  $I^2 = 99\%$ ). En prevención secundaria se valoró en enfermedad coronaria (8% [2% a 18%],  $I^2 = 98\%$ ), síndrome coronario agudo (13% [2% a 24%],  $I^2 = 98\%$ ), infarto de miocardio (13% [2% a 24%],  $I^2 = 98\%$ ), accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio (5.4% [3.9% a 9.1%],  $I^2 = 96\%$ ).

Se comparó, además, la prevalencia de IE en pacientes tratados con estatinas lipofílicas (atorvastatina, simvastatina, lovastatina, fluvastatina y pitavastatina) y con estatinas hidrofílicas (pravastatina y rosuvastatina), pero el resultado fue similar ( $p = 0.33$ ).

La heterogeneidad entre estudios fue importante ( $I^2 \geq 93\%$ ). El sesgo de evaluación de la prueba fue no significativo ( $p > 0.28$ ).

Se observó una asociación significativa entre la edad y el mayor riesgo de IE (*odds ratio* [OR]: 1.33; IC 95%: 1.25 a 1.41;  $p = 0.04$ ). Asimismo, la edad mayor de 65 años (OR: 1.31; IC 95%: 1.22 a 1.45;  $p = 0.04$ ), el sexo femenino (OR: 1.47; IC 95%: 1.38 a 1.53;  $p = 0.007$ ) y el porcentaje de participantes de raza asiática o afroamericana ( $p < 0.05$  en ambos casos) determinaron mayor riesgo, pero no se puso de manifiesto esta relación con los participantes de raza blanca, caucásica o hispana.

Entre los potenciales factores clínicos de interacción se halló asociación entre IE y obesidad (OR: 1.30;  $p = 0.02$ ), diabetes mellitus (OR: 1.26;  $p = 0.02$ ), hipotiroidismo (OR: 1.37;  $p = 0.01$ ), enfermedad hepática crónica (OR: 1.24;  $p = 0.03$ ) y enfermedad renal crónica (OR: 1.25;  $p = 0.03$ ), mientras que la depresión obtuvo una correlación inversa (OR: 0.88;  $p = 0.04$ ). La hipertensión arterial no se relacionó con la IE.

Con respecto al riesgo de sesgo evaluado en los ECC y en los estudios de cohorte, la mayoría de las investigaciones tenían un nivel moderado o alto de calidad para definir los objetivos y los principales resultados.

## Discusión

Según el conocimiento de los autores, este metanálisis es el primero en evaluar la prevalencia global de IE

basada en diferentes criterios diagnósticos o según diversos escenarios de enfermedad.

Aunque en la literatura se informa una prevalencia de IE amplia que se extiende desde 2% hasta más del 50%, la prevalencia global observada en este metanálisis fue de 9.1% (8% a 10%), independientemente de la definición aplicada, y se hallaron factores que se asociaron con mayor riesgo. En los ECC, la prevalencia fue menor que en los estudios de cohorte, probablemente por las dificultades para corregir el diagnóstico de IE en la práctica clínica y por la metodología empleada. Esto sugiere, además, que la prevalencia de IE es sobrestimada en la vida real, aunque probablemente los ECC también subestimen información al excluir pacientes de edad avanzada o con ciertas comorbilidades.

En estudios previos se han observado menores tasas de adhesión en prevención primaria, en comparación con los pacientes que tuvieron ECV; sin embargo, la investigación actual no halló tal diferencia, aunque sí lo hizo en los estudios observacionales de cohorte que incluyeron tanto prevención primaria como secundaria, probablemente porque magnifican el efecto. Tampoco se encontró variación en el análisis de subgrupos entre aquellos con diferentes enfermedades de ambos niveles ni entre el empleo de estatinas lipofílicas e hidrofílicas.

Para predecir el riesgo de IE es necesario conocer los factores de riesgo y las condiciones que podrían aumentar la posibilidad de padecerla.

Como limitaciones se destacan la presencia de heterogeneidad entre estudios, el análisis dependiente de los datos informados en los trabajos publicados y la imprecisión de algunos factores de riesgo, como la cantidad de ejercicio realizado o de alcohol consumido. No se examinó el efecto nocebo/drucebo que, en cierta medida, podría distorsionar los resultados finales. Tampoco se evaluaron otros factores como el uso de fármacos o la gravedad de las enfermedades que podrían favorecer la IE.

## Conclusiones

Sobre la base de los datos obtenidos de más de cuatro millones de pacientes, se demostró que la prevalencia global de IE es relativamente baja, en especial cuando la IE es determinada de manera objetiva al emplear las definiciones reconocidas internacionalmente. Estos hallazgos apoyan el concepto de que la prevalencia de IE es, con frecuencia, sobrestimada, y destaca la necesidad de una valoración cuidadosa de los pacientes con IE para disminuir el riesgo de abandono innecesario del tratamiento y la terapia hipolipemiante subóptima. Los médicos deben utilizar estos resultados para fomentar la adhesión a la terapia con estatinas en sus pacientes.

**Título:** Prevalence of Statin Intolerance: A Meta-analysis

**Autores:** Bytyçi I, Penson P, Banach M y colaboradores

**Fuente:** European Heart Journal 43(34):3213-3223, Sep 2022

# Qué sabemos hoy de la intolerancia a estatinas y cómo debemos actuar



## Dr. Pablo Corral

Especialista en medicina interna, Lipidólogo. Presidente de la Sociedad Argentina de Lípidos. Docente, Cátedra de Farmacología, Carrera de Medicina, Universidad FASTA, Mar del Plata, Argentina

La enfermedad vascular aterosclerótica es considerada la principal causa de morbilidad a nivel mundial; esta situación, según recientes estimaciones, no sufrirá variación en las próximas décadas, por lo que representa tanto un objetivo central para la salud pública, como un desafío para el médico en su tarea cotidiana frente al paciente.

Las estatinas han demostrado, desde hace más de tres décadas, ser fármacos extremadamente seguros y eficaces en la reducción del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), así como en su objetivo fundamental de prevenir eventos cardiovasculares vinculados con el fenómeno de aterosclerosis, tanto en pacientes de alto riesgo cardiovascular en prevención primaria como en aquellos en prevención secundaria.

Estos fármacos, como cualquier otro, poseen claras indicaciones, dosificación, contraindicaciones y efectos adversos; en referencia a este último aspecto, es sabido que las estati-

nas cargan con un descrédito importante entre la población general, y un temor, en la mayoría de las veces infundado, en cuanto a los potenciales efectos adversos y las consecuencias asociadas. La indicación precisa de estatinas en pacientes tanto en prevención secundaria como en prevención primaria, con alto o muy alto riesgo cardiovascular, debe ir acompañada con una clara y detallada explicación al paciente por parte del médico del porqué de su prescripción, así como de los potenciales efectos adversos. El profesional, luego de evaluar y decidir su indicación, deberá revisar los cuadros clínicos asociados del paciente que, potencialmente, pudiesen generar intolerancia medicamentosa como efectos adversos. Es de destacar que las interacciones potenciales con otros fármacos deberán ser revisadas y considerarse otros factores que podrían verse vinculados con intolerancia o efectos indeseados, como el hipotiroidismo no tratado, el déficit de vitamina D, el ejercicio extremo, el bajo peso corporal y la obesidad, entre otros.

Desde ya hace varios años no existe la necesidad sistemática de realizar un seguimiento con hepatograma y enzimas musculares luego de la indicación de estatinas, en pacientes que no refieran síntomas o presenten signos asociados con estos potenciales efectos adversos; en caso que el paciente manifieste dolor o molestia muscular, se debe solicitar la determinación de enzimas musculares (creatina fosfoquinasa

**Tabla 1.** Factores modificables a evaluar en el contexto de la intolerancia a las estatinas, cuadros clínicos asociados y potencial interacción farmacológica.

<b>Cuadros clínicos</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Hipotiroidismo</li><li>○ Consumo de alcohol</li><li>○ Ejercicio extremo</li><li>○ Deficiencia de vitamina D</li><li>○ Obesidad</li><li>○ Diabetes</li></ul>
<b>Fármacos (CYP3A4)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Gemfibrozil</li><li>○ Sildenafil</li><li>○ Digoxina</li><li>○ Niacina</li><li>○ IP (VIH/VHC)</li><li>○ Amiodarona</li><li>○ Bloqueantes de los canales de calcio</li><li>○ Antifúngicos azólicos</li><li>○ Macrólidos</li><li>○ Colchicina</li><li>○ Quinolonas</li><li>○ Inmunosupresores</li><li>○ Midalozam</li></ul>

IP, inhibidores de la proteasa; VHC, virus de la hepatitis C; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.  
Fuente: Elaboración del autor.

[CPK], aldolasa) y evaluar si el individuo presenta mialgias o miositis (en este último caso con elevación de las enzimas anteriormente citadas). El incremento extremo de los niveles de CPK, junto a la presencia de mioglobinuria o de insuficiencia renal aguda, indican diagnóstico de rabdomiólisis, complicación extremadamente infrecuente en la práctica cotidiana y muy pocas veces descripta. Por otro lado, la elevación leve a moderada de las enzimas musculares puede hacer descartar factores asociados agravantes (como los anteriormente descriptos), y evaluar el cambio a una estatina de otro grupo (hidrofílica o lipofílica, según sea el caso), con inicio en dosis más bajas.

La elevación de las transaminasas es un escenario muy poco frecuente, y puede vincularse con la utilización de estatinas; incluso existe evidencia favorable en el uso de estos fármacos en el contexto de pacientes con hígado graso no alcohólico o con hepatopatías crónicas compensadas, como infecciones crónicas por hepatitis B y C. Entonces, no debería ser una contraindicación, por ejemplo, encontrar un paciente con hígado graso no alcohólico y elevación leve de las transaminasas; si finalmente tiene indicación de recibir estatinas, la evidencia avala no solo la seguridad sino también la eficacia en este contexto.

Párrafo aparte merece la asociación puesta de manifiesto entre el uso de estatinas y los nuevos casos de diabetes. Esta relación existe y se ha comprobado, fundamentalmente con

la utilización de dosis altas de estatinas potentes. En relación con el grupo de pacientes principalmente afectados, debemos destacar que son personas con obesidad central, pre-diabetes y síndrome metabólico de base.

El riesgo de nuevos casos de diabetes se sitúa en el 9%, porcentaje significativo, a pesar de que se debe resaltar que este potencial perjuicio es sumamente inferior al beneficio demostrado con la utilización de estatinas en prevención cardiovascular, destacando que se deberían tratar 225 pacientes con estos fármacos durante 4 años para que se presente un nuevo caso de diabetes, y ser cinco veces superior el beneficio en términos de prevención de un evento vascular.

Para concluir, podemos afirmar que la intolerancia a las estatinas existe, aunque su prevalencia es menor de lo sospechado o reportado previamente. Definir "intolerancia a estatinas" es un desafío y, a veces, una tarea compleja, por lo que identificar posibles causas reversibles es fundamental en este contexto. El abordaje de un paciente que refiera intolerancia a estatinas conlleva tiempo y diferentes pasos establecidos y normalizados.

Finalmente, es fundamental transmitir el concepto de la importancia de la necesidad del uso de estatinas en función a la vasta evidencia que existe a favor de su utilización, remarcando que no solo son fármacos eficaces, sino también seguros, en el paciente indicado.

#### Bibliografía recomendada

• Bosco G, Barbagallo F, Scicali S et al. Management of Statin Intolerant Patients in the Era of Novel Lipid Lowering Thera-

pies: A Critical Approach in Clinical Practice. *J Clin Med.* 12(6):2444, Mar 2023.  
• Meza-Contreras A, Wenczenovicz C,

Montori VM et al. Statin Intolerance Management: A Systematic Review. *Endocrine.* 79(3):430-436. Mar 2023.

• Tsushima Y, Hatipoglu B. Statin Intolerance: A Review and Update. *Endocr Pract.* S1530-891X(23)00067-8, Mar 2023.