

Revista Argentina de  
**LÍPIDOS**

Volumen 7 - Número 2 | AÑO 2023

**Documento de posición de la Sociedad Argentina de Lípidos (SAL) sobre efectos adversos e intolerancia a estatinas**

*Dr. Pablo Corral, Dr. Augusto Lavalle Cobo, Dr. Juan Patricio Nogueira, Dr. Walter Masson, Dr. Carlos Aguilar Salinas, Dr. Rodrigo Alonso Karlezi, Dra. Ada Cuevas, Dr. Santiago Lynch, Dr. Facundo Tornelli, Dra. Ximena Reyes, Dr. Carlos Maiorana, Dr. German Camilo Giraldo, Dr. Matías Arrupe*

**Colesterol remanente y riesgo cardiovascular: ¿dónde estamos parados?**

*Dr. Augusto Lavalle Cobo, Dra. Josefina Destaville, Dr. Pablo Corral*

**Tejido adiposo epicárdico y enfermedad cardiovascular**

*Dra. Gabriela Berg*

**Ptosis palpebral y diplopía en un paciente que recibe estatinas luego de un síndrome coronario agudo**

*Dra. Josefina Destaville, Dr. Augusto Lavalle Cobo, Dr. Pablo Corral*

# 2

Volumen 7  
Año 2023

Revista de la Sociedad Argentina de

# LÍPIDOS

## COMITÉ EDITORIAL

---

*Directores*

Nogueira, Juan Patricio  
Masson, Walter

*Directores asociados*

Berg, Gabriela  
Corral, Pablo  
Elikir, Gerardo  
Graffigna, Mabel

*Comité editorial*

Araujo, María Beatriz  
Aimone, Daniel  
Bañares, Virginia  
Brites, Fernando  
Barchuk, Magali  
Cafferata, Alberto  
Closs, Cecilia  
Cuartas, Silvina  
Lorenzatti, Alberto  
Lozada, Alfredo  
Pérez Torre, Mariel  
Rivas, Juan Carlos  
Schreier, Laura  
Siniawski, Daniel  
Zago, Valeria

*Editores internacionales*

Alonso, Rodrigo (Chile)  
Badimon, Juan José (EE. UU.)  
Cuevas, Ada (Chile)  
Santos, Raúl (Brasil)  
Valero, René (Francia)  
Verges, Bruno (Francia)

**Revista Argentina de Lípidos**

Vol. 7 N° 2, Año 2023

**Propietario Editor Responsable**

Sociedad Argentina de Lípidos

**Directores**

Nogueira, Juan Patricio  
Masson, Walter

**Domicilio legal**

Ambrosio Olmos 820, (X5000JGQ)  
Ciudad de Córdoba, Argentina  
Tel.: 351-400-0000  
E-mail: info@lipidos.org.ar

**ISSN**

2545-837X

**Edición:** julio 2023

Ciudad de Córdoba

**Editada por**

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

[www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)

Todos los derechos reservados. Prohibida la reproducción total o parcial en cualquier forma o por cualquier medio sin previa autorización por escrito de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica.

La veracidad de la información sometida y de los datos es responsabilidad exclusiva de los autores y podría no expresar opinión o información alguna de IVAX Argentina S.A. o las empresas pertenecientes al mismo grupo. Este es un medio informativo solo para los profesionales de la salud. Los datos presentados son meramente informativos, por lo que no deberán ser utilizados para fines diagnósticos ni terapéuticos. Distribución gratuita en la Argentina.

# Índice

---

COMENTARIO DEL EDITOR	29	<b>Dr. Juan Patricio Nogueira</b>
ARTÍCULO ESPECIAL	31	<b>Documento de posición de la Sociedad Argentina de Lípidos (SAL) sobre efectos adversos e intolerancia a estatinas</b> <i>Dr. Pablo Corral, Dr. Augusto Lavalle Cobo, Dr. Juan Patricio Nogueira, Dr. Walter Masson, Dr. Carlos Aguilar Salinas, Dr. Rodrigo Alonso Karlezi, Dra. Ada Cuevas, Dr. Santiago Lynch, Dr. Facundo Tornelli, Dra. Ximena Reyes, Dr. Carlos Maiorana, Dr. German Camilo Giraldo, Dr. Matías Arrupe</i>
REVISIÓN	44	<b>Colesterol remanente y riesgo cardiovascular: ¿dónde estamos parados?</b> <i>Dr. Augusto Lavalle Cobo, Dra. Josefina Destaville, Dr. Pablo Corral</i>
ENTREVISTA CON EXPERTOS	49	<b>Tejido adiposo epicárdico y enfermedad cardiovascular</b> <i>Dra. Gabriela Berg</i>
CASO CLÍNICO	53	<b>Ptois palpebral y diplopía en un paciente que recibe estatinas luego de un síndrome coronario agudo</b> <i>Dra. Josefina Destaville, Dr. Augusto Lavalle Cobo, Dr. Pablo Corral</i>
CARTAS AL EDITOR	56	
REGLAMENTO DE PUBLICACIONES	60	

## Estimados Lectores

---

La segunda edición del séptimo volumen de la *Revista Argentina de Lípidos* incluye una variada cantidad de artículos. En esta ocasión, el cuerpo central de esta edición lo ocupa el documento internacional de posición de intolerancia a las estatinas, en la cual analizamos distintos aspectos de la intolerancia, como ser el caso de los factores no modificables asociados con intolerancia a estatinas, los factores modificables y la intolerancia a estatinas, las estatinas y los síntomas musculares, las estatinas y los nuevos casos de diabetes, las estatinas y los efectos neurocognitivos, las estatinas y el riesgo de hemorragia cerebrovascular, y lógicamente se concluye con un algoritmo de manejo de la intolerancia a las estatinas.

En la revisión contamos con una excelente actualización de los remanentes de colesterol y el riesgo cardiovascular. En él se destaca la importancia de estudiar el colesterol remanente como un factor de riesgo, ya que es uno de los componentes del riesgo residual lipídico en pacientes que alcanzan los objetivos de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc). Se brindan distintas hipótesis que buscan explicar los mecanismos por los cuales el colesterol remanente produce aterosclerosis, así como las estrategias terapéuticas para abordar el colesterol remanente elevado.

Continuamos con la sección de entrevistas con expertos; en esta oportunidad, con la Dra. Gabriela Berg, quien aborda el rol del tejido adiposo epicárdico en la enfermedad cardiovascular, qué efecto tiene este tejido adiposo en el individuo diabético y cuáles podrían ser los posibles objetivos terapéuticos teniendo al tejido adiposo epicárdico como subrogante cardiovascular.

También, presentamos un caso clínico de ptosis palpebral y miopatía por el uso de estatinas. Este caso ilustrativo por la baja frecuencia de esta afección se muestra como un signo de alarma en pacientes que reciben estatinas.

Además, contamos en este volumen de dos cartas al editor.

Les deseo una buena lectura en esta segunda edición del séptimo volumen de la RAL.

**Dr. Juan Patricio Nogueira**  
*MD/PhD*  
*Director de la RAL*



# Documento de posición de la Sociedad Argentina de Lípidos (SAL) sobre efectos adversos e intolerancia a estatinas

## *Position document of the Argentine Lipid Society (SAL) on adverse effects and intolerance to statins*

Dr. Pablo Corral<sup>1</sup>, Dr. Augusto Lavalle Cobo<sup>2</sup>, Dr. Juan Patricio Nogueira<sup>3</sup>, Dr. Walter Masson<sup>4</sup>, Dr. Carlos Aguilar Salinas<sup>5</sup>, Dr. Rodrigo Alonso Karlezi<sup>6</sup>, Dra. Ada Cuevas<sup>6</sup>, Dr. Santiago Lynch<sup>7</sup>, Dr. Facundo Tornelli<sup>8</sup>, Dra. Ximena Reyes<sup>9</sup>, Dr. Carlos Maiorana<sup>10</sup>, Dr. German Camilo Giraldo<sup>11</sup>, Dr. Matías Arrupe<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Cátedra de Farmacología, Departamento Investigación, Universidad FASTA, Instituto Investigaciones Clínicas, Mar del Plata, Argentina

<sup>2</sup>Codirector, Servicio de Cardiología Clínica, OCMI, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup>Centro de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Metabolismo (CIENM), Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Formosa, Formosa, Argentina. Universidad Internacional de las Américas, San José, Costa Rica

<sup>4</sup>Jefe de Prevención Cardiovascular, Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>5</sup>Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; Dirección de Investigación, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Ciudad de México, México. Gilbert and Rose-Marie Chagoury School of Medicine, Lebanese American University, Beirut, Líbano

<sup>6</sup>Centro Avanzado Medicina Metabólica y Nutrición, Santiago; Corporación Grupo Chileno Trabajo en Aterosclerosis, Chile

<sup>7</sup>Instituto Cardiovascular San Isidro, Sanatorio Las Lomas, San Isidro, Argentina

<sup>8</sup>Hospital Parmenio T. Piñeiro, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>9</sup>Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular; Programa Nacional para la atención de Hipercolesterolemia Familiar, Montevideo, Uruguay

<sup>10</sup>Coordinador de la Unidad de Lípidos, Riesgo Cardiometabólico y Obesidad, IMEDIX, Santo Domingo Este, República Dominicana

<sup>11</sup>Médico especialista en medicina interna, Universidad de Caldas; Cardiólogo, Universidad Icesi; Presidente capítulo Eje cafetero, Sociedad Colombiana de Cardiología, Colombia

<sup>12</sup>Codirector área Cardiometabolismo, Penta Medicina Cardiovascular; Staff Servicio de Cardiología, Clínica de Cuyo, Mendoza, Argentina

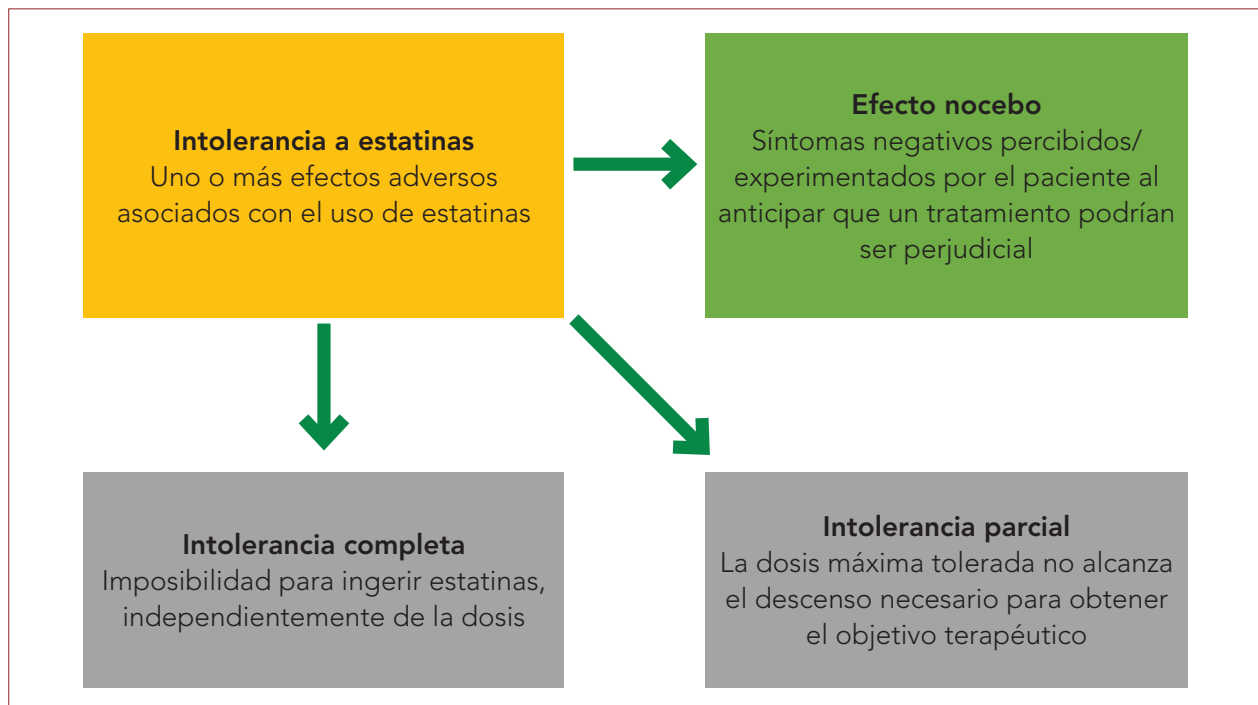
## INTRODUCCIÓN

Las estatinas constituyen una herramienta fundamental en el abordaje no solo de los niveles plasmáticos de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), sino también del riesgo cardiovascular aterosclerótico.

Existe una vasta evidencia en función de la seguridad y la eficacia en prevención de eventos vasculares. Sin embargo, como cualquier otro fármaco, las estatinas son capaces de producir efectos adversos que pueden ocasionar la discontinuación del tratamiento o la intolerancia a las dosis indicadas.

Es por ello que es de suma importancia reconocer y dimensionar estos eventos, con el fin de evitar un daño mayor al beneficio buscado, como también no caer en el sobrediagnóstico de intolerancia ni atribuir reacciones adversas que no tengan relación con el uso de estatinas.

El objetivo de este documento de posición es el de brindar al lector, en forma actualizada, concreta y sobre la base de la mejor evidencia disponible, toda la información necesaria para un correcto abordaje y tratamiento del paciente en relación con los potenciales efectos adversos y la intolerancia a las estatinas.



**Figura 1.** Definición de intolerancia a estatinas (adaptado de National Lipid Association [NLA]).

## DEFINICIÓN

La definición de “intolerancia a estatinas” ha sido y continúa siendo un desafío, tanto por la dificultad en comprobar los síntomas referidos por el paciente como por las consecuencias que este diagnóstico conlleva en función del manejo ulterior.

Se han propuesto diferentes definiciones para este cuadro, y al día de hoy existen más de 20 formas, provenientes de distintos grupos, de definir a un paciente con “intolerancia a estatinas”. Se han establecidos diferentes pasos (descartar causas secundarias, medición de enzimas musculares, suspender la estatina y reiniciar con una diferente) para poder llegar a un diagnóstico final de este cuadro clínico.<sup>1</sup>

Desde el punto de vista práctico, se han postulado criterios diagnósticos, con puntajes para poder comprobar y llegar a un diagnóstico más preciso.<sup>2</sup> La *National Lipid Association* ha presentado y propuesto una definición práctica, concreta y de fácil aplicabilidad.

Como primer paso establece la necesidad de la presencia de uno o más efectos adversos relacionados con el uso de estatinas, que resuelven al disminuir o suspender el fármaco. En segundo lugar, deben testarse al menos dos estatinas y al menos una de estas con la dosis más baja aprobada para su utilización (Figura 1). Posteriormente, se define como intolerancia total o completa a estatinas cuando se encuentra una incapacidad a tolerar cualquier estatina a cualquier dosis, e intolerancia parcial o incompleta cuando la dosis máxima tolerable no alcanza el objetivo terapéutico buscado o establecido.<sup>3</sup> Esta última distinción entre total/completa o parcial/incompleta conlleva consecuencias, como se describe en el apartado sobre el abordaje del paciente con intolerancia a estatinas.

Resulta de vital importancia destacar el rol del efecto “nocebo” en el complicado mundo de la intolerancia a estatinas. Este se define como: situación en la que un paciente presenta los posibles efectos secundarios o síntomas que produce un medicamento o tratamiento solo porque el



paciente cree que pueden ocurrir. Es fundamental, al momento de la evaluación de nuestro paciente, lograr una diferenciación entre la intolerancia real a las estatinas y este efecto nocebo, con el fin de lograr delinear el mejor abordaje de nuestros pacientes, reduciendo el riesgo de eventos cardiovasculares de vital importancia.

## PREVALENCIA

La prevalencia real de pacientes con intolerancia a estatinas ha sido un gran foco de debate en los últimos años, y poder estimar la verdadera prevalencia de esta entidad ha sido y es difícil. Una de las dificultades más importantes que se presenta es la falta de un consenso internacional para definir la intolerancia a estatinas. Como se mencionó en el apartado previo, la presencia de síntomas musculares no es sinónimo de intolerancia a este grupo farmacológico, y también es ampliamente conocido el efecto nocebo y drucebo que presentan las estatinas, que muchas veces son responsables de la aparición de síntomas musculares.

La prevalencia también varía sobre la base de la fuente de datos que se considere para estimarla. En los ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron el uso de estatinas en distintos escenarios, esta prevalencia es menor del 5%,<sup>4</sup> mientras que en estudios observacionales o epidemiológicos puede rondar el 15% al 20%,<sup>5</sup> e incluso se han reportado cifras más elevadas en otras publicaciones. Estas diferencias se deben no solo al uso de distintas definiciones, sino que también debe mencionarse la subrepresentación de poblaciones con mayor riesgo de manifestar efectos no deseados y la exclusión de los pacientes con antecedentes de efectos secundarios por estatinas en los ensayos clínicos aleatorizados. Recientemente, un metanálisis que incluyó 4 143 517 pacientes que participaron en 176 estudios (112 aleatorizados y 64 de cohorte) informó una prevalencia de intolerancia a estatinas del 9.1% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 8.1 a 10).<sup>6</sup> El mismo estudio identificó variables que incrementan el riesgo de presentar intolerancia a este grupo farmacológico, como sexo femenino, uso de estatinas de alta intensidad, edad > 65 años, hipotiroidismo y diabetes mellitus, entre otras. En este metanálisis también se evaluó si existían diferencias en la prevalencia utilizando distintas

definiciones de intolerancia a estatinas, como el *International Lipid Expert Panel*, la *National Lipid Association* y la *European Atherosclerosis Society*, observándose una prevalencia similar con el uso de cualquiera de las tres definiciones, del 7%, 6.7% y 5.9%, respectivamente.

## FACTORES NO MODIFICABLES ASOCIADOS CON INTOLERANCIA A ESTATINAS

La etiología global de este trastorno sigue siendo poco conocida. La evidencia actual muestra que la asociación de las propiedades farmacológicas de las estatinas (lipofilicidad, vías de excreción) con una base genética subyacente podría aclararnos aún más la intolerancia a estos fármacos.

El sexo femenino es un factor de riesgo conocido para la intolerancia a estatinas. Las mujeres son más propensas a tener intolerancia a estos fármacos, con una razón de probabilidad de 1.92 (IC 95%: 1.15 a 3.19) y, a su vez, menor tasa de adhesión debido a los efectos secundarios, en comparación con los hombres, con una razón de probabilidad ajustada de 1.35 (IC 95%: 1.04 a 1.74).<sup>7</sup>

Tanto hombres como mujeres mayores de 80 años tiene un alto riesgo de morbilidad y mortalidad de causa cardiovascular e indicación de recibir tratamiento con estatinas, pero esta población es particularmente vulnerable a los efectos secundarios musculares ocasionados por estos fármacos, lo que podría deberse a un bajo índice de masa corporal, niveles bajos de albúmina o de filtrado renal glomerular, presencia de polimedicación, entre otros factores.<sup>8</sup>

En relación con la etnia, la ascendencia asiática es un factor de riesgo para la aparición de síntomas musculares asociados con las estatinas. Este grupo étnico tiene un porcentaje cercano al 25% de intolerancia; es por esto que en Japón las dosis máximas aprobadas de todas las estatinas, excepto pitavastatina, son más bajas que las de otros países.<sup>9</sup>

En cuanto a la farmacocinética de las estatinas, en personas de origen asiático oriental la exposición sistémica promedio es dos veces más alta que en las caucásicas. Esta diferencia en los niveles

**Tabla 1.** Factores de riesgo modificables, asociados con la intolerancia a estatinas.

VARIABLE
Hipotiroidismo
Interacciones farmacológicas (ver Tabla 2)
Consumo de alcohol, cocaína o anfetaminas
Ejercicio de alta intensidad o de reciente comienzo
Deficiencia de vitamina D
Obesidad
Diabetes mellitus
Insuficiencia renal
Consumo de grandes cantidades de jugo de pomelo
Efecto nocebo

**Tabla 2.** Interacciones farmacológicas con estatinas.

FÁRMACO O GRUPOS FARMACOLÓGICOS
Fibratos, particularmente gemfibrozil
Niacina
Amiodarona
Warfarina
Ticagrelor
Antagonistas de los canales de calcio: amlodipina, diltiazem, verapamilo
Antimicóticos azólicos: fluconazol, itraconazol, voriconazol
Antibióticos macrólidos: azitromicina, eritromicina, claritromicina
Antipsicóticos: haloperidol, quetiapina, risperidona
Inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, everolimus, sirolimus
Inhibidores de la proteasa: ritonavir, saquinavir, etc.
Colchicina

plasmáticos fue menor, tanto para atorvastatina y simvastatina que para rosuvastatina. Otro de los factores asociados con la intolerancia es la presencia de ciertos polimorfismos genéticos.

Variantes en algunos grupos genéticos que codifican proteínas involucradas en el metabolismo de las estatinas, transportadores de membrana enzimáticos –como *OATP1B1*, *ABCA1*, *MRP* y *CYP3A4*– y síntesis de coenzima Q10, y genes involucrados en

el metabolismo energético muscular (*PYGM*, *GAA*, *CPT2*), son algunos de los actores disparadores de dichas manifestaciones. Los determinantes de este efecto “farmacogenético” de mayor relevancia fueron: el polimorfismo de nucleótido único (SNP, por su sigla en inglés) c.421C y el gen *ABCG2* (transportador de eflujo intestinal y hepático). Por dicha interacción genético-racial surge el límite en el empleo de dosis máxima para estatinas, con una relación 3:1 en asiáticos orientales frente a caucásicos (28% a 35% frente al 11 %).<sup>10</sup>

**Tabla 3.** Puntaje de miopatías de Rosenson.

Índice propuesto para la evaluación de mialgias asociadas con estatinas	
Síntomas clínicos (síntomas musculares inexplicados nuevos o incremento de síntomas previos)	
Distribución regional	
Flexores de cadera simétricos/Dolores en muslo	3
Dolores en pantorrillas simétricos	2
Dolores proximales en miembros superiores simétricos	2
Asimétrico, no específico, intermitente	1
Patrón temporal	
Inicio de los síntomas < 4 semanas	3
Inicio de los síntomas 4 a 12 semanas	2
Inicio de los síntomas > 12 semanas	1
Desafío de suspensión	
Mejora al retirar medicación en < 2 semanas	2
Mejora al retirar medicación en 2-4 semanas	1
No mejora al retirar medicación hasta después de 4 semanas	0
Desafío de reexposición a medicación	
Los mismos síntomas vuelven a ocurrir después de la reexposición en < 4 semanas	3
Los mismos síntomas vuelven a ocurrir después de la reexposición entre las semanas 4 y 12	1
Puntuación del índice clínico de mialgia asociada con estatinas	
<b>Probable</b>	<b>9-11</b>
<b>Posible</b>	<b>7-8</b>
<b>Improbable</b>	<b>&lt; 7</b>

Adaptado de Rosenson et al.<sup>2</sup>

## FACTORES MODIFICABLES E INTOLERANCIA A ESTATINAS

Los factores de riesgo modificables son aquellos cuya corrección puede mitigar los efectos adversos de estos fármacos. Siempre debemos tenerlos presentes al prescribir una estatina o ante la presencia de síntomas sugestivos de intolerancia ya que, en algunos casos, si los abordamos podemos mejorar la tolerancia a estos fármacos.<sup>3</sup>

Los factores más comúnmente asociados con la intolerancia a estatinas son (Tabla 1): el hipotiroidismo no tratado, el uso concomitante de otros fármacos con potenciales interacciones con las estatinas, el ejercicio de alta intensidad o de reciente comienzo, la deficiencia grave de vitamina D, la obesidad, la diabetes y la insuficiencia renal, así como el consumo de alcohol, cocaína o anfetaminas.

Aunque no hay evidencia de una interacción directa entre las estatinas y el alcohol, la ingesta de este último puede afectar la función hepática y predisponer a la hepatotoxicidad. El consumo de grandes cantidades de jugo de pomelo en individuos que toman estatinas metabolizadas por la CYP P450 3A4 (lovastatina, simvastatina y atorvastatina) puede asociarse con niveles sanguíneos más elevados de estatinas, y predisponer a la aparición de efectos adversos.

Por último, es razonable atribuir alguna proporción de los síntomas asociados con el uso de estatinas al efecto nocebo (creencia de que la medicación causará un efecto adverso, que resulta en efectos secundarios percibidos por el paciente); sin embargo, esto no los hace clínicamente menos relevantes.<sup>11,12</sup>

Se han descrito múltiples interacciones farmacológicas con las estatinas. En la Tabla 2 se mencionan los fármacos más comúnmente asociados con estatinas en individuos con enfermedad cardiovascular que podrían incidir en la presencia de efectos adversos.

## **LAS ESTATINAS Y LOS SÍNTOMAS MUSCULARES**

Los síntomas musculares son la manifestación clave para clasificar a un paciente como intolerante a las estatinas. Las mialgias y la debilidad muscular son los síntomas más comúnmente referidos por los pacientes. Las mialgias se definen como dolor o ardor en uno o más grupos musculares, y se presentan en cerca del 7% de los usuarios. Tienen algunas peculiaridades en su presentación que ayuda a distinguirlos de otras etiologías.

El dolor muscular es bilateral, localizado en el tronco o en la región lumbar o en los músculos proximales de las extremidades, y sucede en las primeras semanas o pocos meses después de iniciar el tratamiento. Desaparece pocos días después de suspender el medicamento, reapareciendo en poco tiempo si el paciente es expuesto nuevamente al fármaco. Es improbable que la estatina sea la causa de los síntomas si el dolor es unilateral, se localiza por debajo de los codos o las rodillas o se presenta después de tomar el medicamento por más de un año. La debilidad es otro dato en contra, excepto si se acompaña de elevación de las enzimas musculares.

El inicio del ejercicio puede precipitar la aparición de los síntomas musculares relacionados con las estatinas, y su frecuencia es mayor en los pacientes que reciben dosis altas de este grupo de medicamentos.<sup>13</sup>

Las características específicas de las mialgias por estatinas posibilitaron crear un sistema basado en puntos que permite estimar la probabilidad de que el síntoma sea causado por el medicamento. Si el puntaje es igual o mayor de 9 puntos se considera como probable miopatía por estatinas. Un puntaje entre 7 y 8 es considerado como caso posible. Finalmente, un puntaje menor de 7 se presume como caso no relacionado con las estatinas (Tabla 3). Es opinión del comité que la persistencia del dolor después de la suspensión del medicamento debe

motivar la medición de las enzimas musculares. De persistir altas, debe sospecharse la presencia de miopatía autoinmune asociada con estatinas.<sup>2,14</sup>

La causa más común de dolor muscular durante el uso de estatinas es la desinformación, fenómeno conocido como efecto nocebo. Su frecuencia ha sido medida en estudios en los que los pacientes con síntomas musculares atribuidos a las estatinas son expuestos de manera ciega a un placebo, al medicamento o a un período libre de fármacos. El estudio SAMSON incluyó a 60 participantes los cuales, durante un seguimiento de doce meses, fueron expuestos a una estatina, a un placebo o a ningún medicamento. No se observó diferencia en la frecuencia y magnitud de los síntomas entre los tres períodos de tratamiento. Al término del estudio, después de conocer sus resultados, la mayoría de los participantes reiniciaron y toleraron el tratamiento.<sup>15</sup>

## **ESTATINAS Y HEPATOPATÍA**

El daño hepático se ha señalado como causa frecuente de interrupción del tratamiento con estatinas. Sin embargo, la presencia de un movimiento de transaminasas hepáticas, alanina aminotransferasa (ALT o GPT) o aspartato aminotransferasa (AST o GOT), es esperable y no es relevante desde el punto de vista clínico en ausencia de hiperbilirrubinemia o disfunción hepática. Ocurre de forma temporal y retorna a niveles basales en dos a cuatro semanas.<sup>16</sup> La persistencia de la elevación mayor de tres veces el límite superior normal es dependiente de la dosis y se observa en menos del 1% de los pacientes tratados. La insuficiencia hepática presenta la misma incidencia en personas con o sin tratamiento con estatinas, y el daño hepático grave es idiosincrático y poco frecuente (1/1 000 000), mientras que el uso de estatinas previene un 33% de eventos cardiovasculares graves.

A pesar de esta evidencia, aún existe un 10% a 30% de pacientes que no reciben estatinas por temor a la hepatotoxicidad.<sup>17</sup> Se recomienda realizar determinación de transaminasas hepáticas antes del inicio del tratamiento y al momento del primer seguimiento (cuatro a seis semanas), y luego solo si existe sospecha clínica de toxicidad. Las estatinas son seguras en hepatopatías crónicas compensadas,

como en la esteatosis hepática no alcohólica, la hepatitis crónica y la cirrosis biliar primaria. La esteatosis hepática, que cursa con elevación de enzimas hepáticas, se asocia con enfermedad cardiovascular, fibrosis y cirrosis hepática; gran parte de este incremento del riesgo cardiovascular en pacientes con hígado graso se debe a la dislipidemia, caracterizado por hipersecreción de apolipoproteína B (apoB), hipertrigliceridemia, partículas de LDLc pequeñas y densas y disminución de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc).

Desafortunadamente, existe un preconcepto de que los pacientes con esteatohepatitis (NASH, por su sigla en inglés) tienen mayor riesgo de hepatotoxicidad cuando se prescriben estatinas, e incluso se ha postulado que estos agentes podrían aumentar la acumulación de grasa hepática en pacientes con esteatosis.<sup>18</sup> Esta percepción ha tenido serias repercusiones clínicas porque muchas veces se les niega estatinas a los pacientes con esteatosis hepática. En un informe previo se encontró que solo el 9% de los individuos con esteatosis fueron tratados con estatinas, a pesar de que la mayoría de ellos presentaban dislipidemia.<sup>19</sup>

Diferentes estudios avalan el uso de manera segura de las estatinas en pacientes con NASH, por lo que no se debe negar este tratamiento a estos, que ya tienen un riesgo muy alto de enfermedad cardiovascular. Deben evitarse y considerarse las interacciones farmacológicas o las comorbilidades hepáticas subyacentes, especialmente si surgen elevaciones de bilirrubina o un cuadro colestásico. Del mismo modo, es imprudente complicar el seguimiento y la convalecencia de pacientes que presentan formas agudas de hepatitis u otras enfermedades hepáticas agudas mediante el uso de estatinas.<sup>20</sup> Finalmente, las estatinas parecen proporcionar un beneficio significativo en la prevención de la progresión a NASH y NASH-cirrosis, dado que permiten revertir de manera eficaz la esteatohepatitis y la fibrosis hepática en pacientes con NASH.<sup>21</sup>

## ESTATINAS Y NUEVOS CASOS DE DIABETES

El beneficio cardiovascular de las estatinas ha sido ampliamente demostrado. Sin embargo, se ha

informado un ligero aumento de nuevos casos de diabetes con su uso. Un metanálisis (13 estudios, 91 140 participantes) reportó que el uso de estatinas se asoció con un aumento del 9% en el riesgo de nuevos casos de diabetes (*odds ratio*: 1.09; IC 95%: 1.02 a 1.17).<sup>22</sup> Según estos datos, 255 pacientes deberían tratarse con estatinas por 4 años para obtener un caso adicional de diabetes.

Otro metanálisis (5 estudios, 32 752 participantes) demostró que el riesgo es ligeramente mayor cuando se utilizan estatinas de alta intensidad.<sup>23</sup> Durante un seguimiento de 4.9 años hubo dos casos adicionales de diabetes (cada 1000 años-paciente) en el grupo asignado a dosis intensivas. Esto se contrapone con el marcado beneficio cardiovascular asociado con el uso de estatinas de alta intensidad (6.5 casos menos cada 1000 años-paciente). El número necesario para dañar (casos de diabetes) por año de tratamiento con estatinas de alta intensidad fue de 498, en comparación con el uso de estatinas de moderada intensidad (el número necesario a tratar para evitar un evento cardiovascular fue 155).

Estudios previos demostraron que la pravastatina se asoció con el riesgo más bajo de presentar diabetes, y la rosuvastatina, con el riesgo más alto.<sup>24</sup> El riesgo pareció ser intermedio con la atorvastatina. Asimismo, evidencia reciente sugiere que la pitavastatina se relacionaría con un menor riesgo de diabetes, en comparación con el uso de atorvastatina o rosuvastatina (*hazard ratio* [HR]: 0.72, IC 95%: 0.59 a 0.87).<sup>25</sup>

Sin embargo, debemos ser cautos con estos datos. La mayoría de la información proviene de comparaciones indirectas. Asimismo, las definiciones de “nuevos casos de diabetes” no fueron iguales en los diferentes estudios. Por otro lado, el tipo de población incluida y el tiempo de exposición podrían estar directamente relacionados con los nuevos casos de diabetes, y no tanto el tipo de estatina utilizado. Este es el caso del estudio JUPITER, el cual reportó un aumento del 27% en el riesgo de nuevos casos de diabetes con el uso de rosuvastatina, aunque dicho ensayo incluyó muchos pacientes con obesidad y síndrome metabólico, situaciones clínicas vinculadas directamente con la aparición de diabetes.



Se han propuesto diferentes mecanismos para explicar estos hallazgos.<sup>26</sup>

Las estatinas podrían afectar la expresión del transportador de glucosa tipo 4 y los niveles de leptina. La secreción de insulina podría verse afectada por la inhibición de la señalización del calcio citosólico o por la sobrecarga de colesterol en las células beta. La mejora de la supervivencia o el cambio en el estilo de vida asociado con el uso de estatinas podría promover la aparición de diabetes. Sin embargo, el riesgo de presentar diabetes se ha observado aun en los estudios con tasas de supervivencia similares.

En conclusión, el uso de estatinas se asocia con un riesgo ligeramente mayor de desarrollar nuevos casos de diabetes. No obstante, el riesgo es muy bajo en comparación con el extraordinario beneficio cardiovascular vinculado con el uso de estos fármacos.

## ESTATINAS Y EFECTOS NEUROCOGNITIVOS

La demencia es un síndrome progresivo que comprende un deterioro global de la función mental, y se manifiesta como dificultades en la memoria, el lenguaje y las actividades de la vida diaria, así como trastornos psicosociales y psiquiátricos. La causa más común es la enfermedad de Alzheimer (EA), seguida por la demencia vascular (DV). El colesterol es conocido por su capacidad de depositarse en el hipocampo y se describe como precursor de la proteína amiloide que causa degeneración de las neuronas. Además, la hipercolesterolemia es un factor de riesgo conocido para DV.<sup>27,28</sup> Hasta hace unos años, informes de casos y estudios observacionales con encuestas autoaplicadas vía web vincularon el uso de estatinas con disminución de las funciones cognitivas, evidencia poco sustentada metodológicamente.<sup>29</sup> En realidad, para el masivo uso a nivel mundial de las estatinas, este efecto adverso se ha visto paradójicamente rebasado por un importante cúmulo de evidencia entre ensayos clínicos, cohortes y estudios transversales.<sup>29,30</sup>

Las estatinas se han postulado como aliados para disminuir el deterioro cognitivo en los pacientes que las reciben. En el *Cardiovascular Health*

*Study* las estatinas se asociaron con reducción del deterioro cognitivo en adultos mayores.<sup>30</sup> Diversos metanálisis concluyeron que estos fármacos disminuyen no solo el deterioro cognitivo, sino también la EA; sobre la base de esta evidencia, en el año 2012 la *Food and Drug Administration* (FDA) retiró la alerta de posible compromiso en la función de la memoria. Por otra parte, el tipo de estatina y su potencia en la reducción del LDLc se ha cuestionado como un diferenciador en los resultados de ausencia de daño cerebral, retraso de la aparición de deterioro cognitivo, demencia o EA. Todo esto luego de un estudio realizado por Wu *et al.*, quien concluyó que la potencia en la reducción del LDLc era más importante que el tipo de estatina. En un metanálisis reciente de 46 estudios observacionales se demostró una reducción del 20% del riesgo de demencia y del 32% de EA, tanto en hombres como mujeres.<sup>31</sup> En este estudio, además, el análisis se realizó acorde con el tipo de estatina, lipofílicas e hidrofílicas. Los resultados mostraron que las hidrofílicas también reducen el riesgo de deterioro cognitivo; la diferencia estuvo en que las estatinas de alta potencia redujeron el riesgo un 20%, mientras que las de menor potencia, un 16%.<sup>31</sup> Los mecanismos por los cuales las estatinas podrían tener este desenlace positivo aún no están bien dilucidados. Se postula un efecto directo en el sistema nervioso central del metabolismo del colesterol, la reducción del estrés oxidativo y de la inflamación, y la mayor disponibilidad de óxido nítrico.

Como conclusión, podemos afirmar que el uso de estatinas no se relaciona con una incidencia aumentada de deterioro cognitivo, sino que, por el contrario, se han visto beneficios en la prevención de la aparición de este tipo de manifestaciones.

## ESTATINAS Y RIESGO DE HEMORRAGIA CEREBROVASCULAR

A finales de 1980, el estudio observacional *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) mostró que niveles específicos de LDLc (< 160 mg/dl o < 4.14 mmol/l) se asociaba con mayor riesgo de hemorragia cerebrovascular (hemorragia intracraneal [HIC]), iniciando el debate acerca de cuál será el umbral que deberíamos alcanzar al disminuir los lípidos de los pacientes.<sup>32</sup>

En el año 2008 se publicó el estudio *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels* (SPARCL), en el que se evaluaron más de 4500 pacientes que presentaron un evento cerebrovascular isquémico reciente; los participantes se aleatorizaron en 2 grupos a recibir placebo o atorvastatina 80 mg/día, seguidos por un período de 4.9 años, en el que se mostró que el grupo tratado con dosis alta de estatinas incrementaba el riesgo de presentar HIC (HR: 1.66; IC 95%: 1.08 a 2.55; p = 0.02).<sup>33</sup>

Sin embargo, en un análisis multivariado *post hoc* se demostró que los casos de HIC fueron más frecuentes en pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular hemorrágico (HR: 5.81, IC 95%: 2.91 a 11.60; p = 0.001) o con cifras tensionales elevadas (presión arterial sistólica  $\geq$  160 mm Hg o diastólica  $\geq$  100 mm Hg) (HR: 6.19, IC 95%: 1.47 a 26.11; p = 0.01) y en hombres (HR: 1.77, IC 95%: 1.11 a 2.81; p = 0.02); además, se relacionaba con la edad (incrementos en 10 años, HR: 1.37, IC 95%: 1.12 a 1.69; p = 0.003), distinguiendo que el riesgo de HIC no estaba relacionado con los niveles de LDLc al ingreso, ni durante los años de seguimiento.<sup>34</sup>

En 2015 se presenta el metanálisis *Cholesterol Treatment Trialists* (CTT), con 26 ensayos aleatorizados de más de 174 000 participantes, que expuso que por cada 40 mg/dl o 1.0 mmol/l de disminución de LDLc se observa una reducción del riesgo de cualquier accidente cerebrovascular del 6% (IC 95%: 11 a 21; p = 0.0001), y una disminución de accidente cerebrovascular isquémico del 21% (IC 95 %: 0.74 a 0.85; p < 0.0001), sin cambios significativos en la aparición de ictus hemorrágico (RR: 1.12, IC 95%: 0.93 a 1.35; p = 0.20).<sup>35</sup>

El estudio IMPROVE-IT evaluó la eficacia y seguridad de reducir de forma intensiva el LDLc con simvastatina/ezetimibe, frente a monoterapia con simvastatina, durante 6 años de seguimiento. En más de 18 000 pacientes que presentaron un síndrome coronario agudo se describió una reducción significativa de eventos cardiovasculares graves en aquellos que alcanzaron niveles de LDLc < 30 mg/dl [HR: 0.79; IC 95%: 0.69 a 0.91; p = 0.001], en comparación con 70 mg/dl, sin mostrar diferencias en la tasa de HIC entre los grupos de estudio (HR: 1.38, p = 0.11).<sup>36</sup>

Un metanálisis publicado en 2022 demostró que las terapias hipolipemiantes que incluyen estatinas disminuyen 12% el riesgo de todo tipo de ictus (isquémico y hemorrágico), en pacientes que logran niveles de LDLc < 70 mg/dl o < 1.8 mmol/l; asimismo, las estatinas reducen el riesgo de accidentes cerebrovasculares isquémicos en un 25%, sin apreciarse cambios significativos entre los niveles alcanzados de LDLc y el riesgo de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos (HR: 0.99, IC 95%: 0.77 a 1.28; p = 1.0).<sup>37</sup>

En conclusión, los datos disponibles hasta el momento no muestran mayor riesgo de hemorragia cerebral con el uso de estatinas en prevención primaria, con un riesgo no mayor de sufrir HIC en prevención secundaria en pacientes con antecedente de accidentes cerebrovasculares. Sin embargo, el beneficio en la reducción del accidente cerebrovascular global y otros eventos vasculares, generalmente supera ese riesgo.

## MANEJO DE LA INTOLERANCIA A ESTATINAS

Cuando un paciente en tratamiento con estatinas refiere síntomas musculares (SMAE), es necesario determinar si los síntomas son causados por estos fármacos, evaluando la relación temporal con la aparición de los síntomas, los factores de riesgo asociados y otras causas posibles de la sintomatología.

Además, es muy importante educar al paciente acerca del beneficio del tratamiento con estatinas y del aumento del riesgo cardiovascular cuando estas se suspenden.<sup>38</sup>

Se han evaluado distintas estrategias nutricionales para el abordaje de la intolerancia a estatinas, incluyendo el uso de nutraceuticos como la fibra viscosa, la levadura de arroz rojo y los esteroides/estanoles vegetales, los cuales reducen los niveles de LDLc entre un 12% y un 25%, con un perfil de seguridad aceptable.<sup>39</sup> Sin embargo, faltan estudios a largo plazo y de beneficio cardiovascular de los nutraceuticos en pacientes con SMAE. El uso de vitamina D y coenzima Q10 no deben recomendarse porque no existe evidencia que su uso prevenga o reduzca los síntomas musculares.<sup>38,40</sup>

**Consejos generales:**

- Evaluar indicación de estatinas y no contraindicación a su uso.
- Explicar beneficio del tratamiento.
- Evaluar factores de riesgo de SMAE (edad, fragilidad, medicamentos, alcohol excesivo, ejercicio excesivo, enfermedades metabólicas y endocrinas, etc.).
- Discutir alternativas farmacológicas para reducir el colesterol.
- Reforzar hábitos de alimentación. Posible uso de nutraceuticos (estanoles, etc.).

**Aproximaciones basadas en el tratamiento con estatinas:**

- Reducir la dosis de la estatina y combinar con opciones no estatinas.
- Uso intermitente (días alternos fijos o 1-2 días en la semana).
- Discontinuar temporalmente y reintroducir después de 4 semanas la misma estatina y dosis. Evaluar síntomas.
- Cambio a otra estatina.

**Aproximaciones con tratamientos no estatínicos (monoterapia o combinada con dosis bajas de estatinas toleradas):**

- Ezetimibe.
- Resinas.
- Fibratos (fenofibrato, ciprofibrato, no bezafibrato).
- Inhibidores de la PCSK9 (anticuerpos monoclonales, ARN de interferencia).
- Ácido bempedoico.

Vitamina D: no hay evidencia del beneficio en prevenir o disminuir SMAE.

Coenzima Q10: no hay evidencia del beneficio.

### *Estrategias basadas en estatinas*

Existen diferentes aproximaciones para manejar los SMAE, como reducir la dosis o frecuencia (dosis intermitente) de la estatina, discontinuar y reintroducir la misma estatina posteriormente, o cambiar de estatina.<sup>38,40</sup> Con la dosis de inicio de las estatinas se consigue dos tercios del efecto máximo reductor de LDLc, y cuando se combina con ezetimibe la reducción es mayor y la tasa de discontinuación es menor que con el uso de dosis altas de la misma estatina. Si el nuevo esquema de tratamiento es tolerado, la dosis puede titularse lentamente. Por el contrario, si el paciente persiste con molestias a pesar del uso de dosis bajas, se puede usar el tratamiento intermitente en días alternos (idealmente días fijos) o 1-2 días por semana, lo cual mejora la tolerancia, aunque la reducción del LDLc sea inferior.

El cambio de una estatina por otra que tenga una metabolización diferente o que sea menos lipofílica es también una opción para mejorar la tolerancia. Se debe explicar al paciente que la reexposición a estatinas no tiene por qué causar los mismos síntomas, sobre todo si se ha reducido la dosis o se ha cambiado a otra estatina.<sup>38,40,41</sup>

### *Estrategias farmacológicas no estatínicas*

Si las estatinas no son toleradas, pueden recomendarse otros hipolipemiantes, ya sea en monoterapia o en combinación. La primera opción es el ezetimibe, que es bien tolerado y ha demostrado beneficio cardiovascular. El ezetimibe reduce el LDLc en un 20% a 25% en monoterapia o adicional cuando se combina con dosis bajas de estatinas. En algunos pacientes, el uso de fenofibrato o ciprofibrato puede reducir el LDLc un 10% a un 15%; sin embargo, no se ha demostrado que disminuyan el riesgo cardiovascular.<sup>41</sup>

Los anticuerpos monoclonales evolocumab y alirocumab han sido aprobados para su uso en pacientes con SMAE. Ambos fármacos han demostrado beneficio cardiovascular y reducen el LDLc entre un 50% y un 60% en pacientes con intolerancia a estatinas, con un perfil de seguridad y tolerancia aceptables. Por otra parte, el inclisiran, una molécula pequeña de ARN de interferencia para PCSK9, podría contribuir a una mejor adhesión al tratamiento hipolipemiante crónico en pacientes intolerantes a estatinas, por sus propiedades farmacológicas, que permiten su administración cada 6 meses, y su eficacia (50% de reducción del



LDLc), aunque todavía no hay estudios sobre la intolerancia a estatinas.<sup>42</sup>

Por último, el ácido bempedoico, un profármaco que actúa inhibiendo la ATP-citrato liasa (misma vía que las estatinas, pero un paso metabólico antes), cuya activación se produce a nivel hepático, ha demostrado reducir significativamente los niveles de LDLc y de proteína C-reactiva, con menor incidencia de eventos adversos a nivel muscular, tanto en monoterapia (180 mg/día) como combinado con ezetimibe.

El estudio CLEAR *Outcomes* evaluó el impacto del ácido bempedoico en 13 970 pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica o alto riesgo cardiovascular e intolerancia a estatinas.

Los participantes fueron aleatorizados a recibir 180 mg/día de ácido bempedoico o placebo. Luego de una media de 40.6 meses de seguimiento, el uso de ácido bempedoico se asoció con una reducción del criterio de valoración primario (MACE + revascularización coronaria) del 13% (HR: 0.87, IC 95%: 0.79 a 0.96; p = 0.004) y de los criterios de valoración secundarios (MACE) del 15% (HR: 0.76 a 0.96; p = 0.006), infarto fatal o no fatal del 23% (HR: 0.77, IC 95%: 0.66 a 0.91; p = 0.002), revascularización coronaria del 19% (HR: 0.81, IC 95%: 0.72 a 0.92; p = 0.001), sin impacto significativo en cuanto a la reducción de la mortalidad.<sup>43</sup>

Un subanálisis del estudio CLEAR *Outcomes*, que incluyó 4206 pacientes sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, puso en evidencia que la reducción de eventos cardiovasculares se mantienen en este grupo de pacientes.<sup>44</sup> Finalmente, luego del estudio CLEAR *Outcomes*, el ácido bempedoico se posiciona como una opción válida y una alternativa de primera línea para pacientes con intolerancia a estatinas o efectos adversos relacionados con el uso de estos fármacos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Meza-Contreras A, Wenczenovicz C, Ruiz-Arellanos K, Vesely EAK, Mogollon R, Montori VM. Statin intolerance management: a systematic review. *Endocrine* 79(3):430-436, 2023.
2. Rosenson RS, Miller K, Bayliss M, Sanchez RJ, Baccara-Dinet MT, Chibedi-De-Roche D, *et al.* The Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI): Revision for clinical use, content validation, and inter-rater reliability. *Cardiovasc Drugs Ther* 31(2):179-186, 2017.
3. Cheeley MK, Saseen JJ, Agarwala A, Ravilla S, Ciffone N, Jacobson TA, *et al.* NLA scientific statement on statin intolerance: a new definition and key considerations for ASCVD risk reduction in the statin intolerant patient. *J Clin Lipidol* 16(4):361-375, 2022.
4. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data-2005. *Am J Cardiol* 97(8A):6C-26C, 2006.
5. Banach M, Aronow WS, Serban C, Sahabkar A, Rysz J, Voroneanu L, *et al.* Lipids, blood pressure and kidney update 2014. *Pharmacol Res* 95-96:111-125, 2015.
6. Bytyçi I, Penson PE, Mikhailidis DP, Wong ND, Hernandez AV, Sahebkar A, *et al.* Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J* 43(34):3213-3223, 2022.
7. Zopf Y, Rabe C, Neubert A, Gassmann KG, Rascher W, Hahn EG, *et al.* Women encounter ADRs more often than do men. *Eur J Clin Pharmacol* 64(10):999-1004, 2008.
8. Bhardwaj S, Selvarajah S, Schneider EB. Muscular effects of statins in the elderly female: a review. *Clin Interv Aging* 8:47-59, 2013.
9. Tomlinson B, Chan P, Liu ZM. Statin intolerance- An Asian perspective. *J Atheroscler Thromb* 27(5):485-488, 2020.
10. Vrablik M, Zlatohlavek M, Stulc M, Adamkova V, Rusikova M, Schwarzova L., *et al.* Statin-associated myopathy: From genetic predisposition to clinical management. *Physiol Res* 63(Suppl.):S327-S334, 2014.
11. Orringer CE, Grant JK, Tokgozoglul L. A Review of statin intolerance: a focus on statin-attributed muscle symptoms. *Curr Atheroscler Rep* 24(11):839-847, 2022.
12. Grundy SM, Vega GL. Statin intolerance and noncompliance: An empiric approach. *Am J Med* 135(3):318-323, 2022.

13. Sinzinger H, Wolfram R, Peskar BA. Muscular side effects of statins. *J Cardiovasc Pharmacol* 40(2):163-171, 2002.
14. Taylor BA, Sanchez RJ, Jacobson TA, Chibedi-De-Roche D, Manvelian G, Baccara-Dinet MT, *et al.* Application of the statin-associated muscle symptoms-clinical index to a randomized trial on statin myopathy. *J Am Coll Cardiol* 70(13):1680-1681, 2017.
15. Penson PE, Banach M. Nocebo/drucebo effect in statin-intolerant patients: an attempt at recommendations. *Eur Heart J* 42(47):4787-4788, 2021.
16. Toth PP, Patti AM, Giglio RV, Nikolic D, Castellino G, Rizzo M, *et al.* Management of statin intolerance in 2018: Still more questions than answers. *Am J Cardiovasc Drugs* 18:157-173, 2018.
17. Alsheikh-Ali AA, Maddukuri PV, Han H, Karas RH. 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* 50(5):409-418, 2007.
18. Argo CK, Loria P, Caldwell SH, Lonardo A. Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither? *Hepatology* 48(2):662-669, 2008.
19. Browning JD. Statins and hepatic steatosis: perspectives from the Dallas Heart Study. *Hepatology* 44(2):466-471, 2006.
20. Mancini GB, 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* 32(7 Suppl):S35-65, 2016.
21. Fatima K, Moeed A, Waqar E, Atif AR, Kamran A, Rizvi H, *et al.* Efficacy of statins in treatment and development of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 46(4):101816, 2022.
22. 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* 375(9716):735-742, 2010.
23. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, *et al.* Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 305(24):2556-2564, 2011.
24. Navarese EP, Bufon A, Andreotti F, Kozinski M, Welton N, Fabiszak T, *et al.* Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 111(8):1123-1130, 2013.
25. Seo WW, Seo SI, Kim Y, Yoo JJ, Shin WG, Kim J, *et al.* Impact of pitavastatin on new-onset diabetes mellitus compared to atorvastatin and rosuvastatin: a distributed network analysis of 10 real-world databases. *Cardiovasc Diabetol* 21(1):82, 2022.
26. Khan SU, Rahman H, Okunrintemi V, Riaz H, Khan MS, Sattur S, *et al.* Association of lowering low-density lipoprotein cholesterol with contemporary lipid-lowering therapies and risk of diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 8(7):e011581, 2029.
27. Lee JW, Choi EA, Kim YS, Kim Y, You HS, Han YE, *et al.* Statin exposure and the risk of dementia in individuals with hypercholesterolaemia. *J Intern Med* 288(6):689-698, 2020.
28. Zhou Z, Ryan J, Ernst ME, Zoungas S, Tonkin AM, Woods RL, *et al.*; ASPREE Investigator Group. Effect of statin therapy on cognitive decline and incident dementia in older adults. *J Am Coll Cardiol* 77(25):3145-3156, 2021.
29. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-associated side effects. *J Am Coll Cardiol* 67(20):2395-2410, 2016.
30. Appleton JP, Scutt P, Sprigg N, Bath PM. Hypercholesterolaemia and vascular dementia. *Clin Sci (Lond)* 131(14):1561-1578, 2017.
31. Olmastroni E, Molari G, De Beni N, Colpani O, Galimberti F, Gazzotti M, *et al.* Statin use and risk of dementia or Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Prev Cardiol* 29(5):804-814, 2022.

32. Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 320:904-910, 1989.
33. Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, Callahan A 3rd, Hennerici M, Sillesen H, *et al.* Hemorrhagic stroke in the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels study. *Neurology* 70:2364-2370, 2008.
34. Hackam DG, Austin PC, Huang A, Juurlink DN, Mamdani MM, Paterson JM, *et al.* Statins and intracerebral hemorrhage: A retrospective cohort study. *Arch Neurol* 69(1):39-45, 2012.
35. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, *et al.* Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials. *Lancet* 376:1670-1681, 2010.
36. Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA, De Ferrari GM, Park J-G, Murphy SA, *et al.* Long-term safety and efficacy of achieving very low levels of low-density lipoprotein cholesterol: a prespecified analysis of the IMPROVE-IT trial. *JAMA Cardiol* 2:547-555, 2017.
37. Banach M, Shekoohi N, Mikhailidis DP, Lip GY, Hernandez AV, Mazidi M. Relationship between low-density lipoprotein cholesterol, lipid lowering agents and the risk of stroke: a meta-analysis of observational studies (n=355,591) and randomized controlled trials (n=165,988). *Arch Med Sci* 18(4):912-929, 2022.
38. Warden B, Guyton J, Kovacs A, Durham JA, Jones LK, Dixon DL, *et al.* Assessment and management of statin-associated muscle symptoms (SAMS): A clinical perspective from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 17:19-39, 2023.
39. Banach M, Patti AM, Giglio RV, Cicero AFG, Atanasov AG, Bajraktari G, *et al.*; International Lipid Expert Panel (ILEP). The role of nutraceuticals in statin intolerant patients. *J Am Coll Cardiol* 72:96-118, 2018.
40. Sposito A, Rocha Faria J, de Carvalho L, Lorenzatti A, Cafferata A, Elikir G, *et al.*; on behalf of the Luso-Latin American Consortium on Statin-Associated Muscle Symptoms. Statin-associated muscle symptoms: position paper from the Luso-Latin America Consortium. *Curr Med Res Opin* 33:239-251, 2017.
41. Alonso R, Cuevas A; Caferatta A. Diagnosis and management of statin intolerance. *J Atheroscler Thromb* 26:207-215, 2019.
42. Bosco G, Di Giacomo F, Spapinato S, Lanzafame L, Di Pino A, Piro S, *et al.* Management of statin intolerant patients in the era of novel lipid lowering therapies: A critical approach in clinical practice. *J Clin Med* 12:2444, 2023.
43. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, *et al.*; CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 388(15):1353-1364, 2023.
44. Nissen SE, Menon V, Nicholls SJ, Brennan D, Laffin L, Ridker P, *et al.* Bempedoic acid for primary prevention of cardiovascular events in statin-intolerant patients. *JAMA* 330(2):131-140, 2023.

# Colesterol remanente y riesgo cardiovascular: ¿dónde estamos parados?

## Remnant cholesterol and cardiovascular risk: where are we standing?

Dr. Augusto Lavalle Cobo<sup>1</sup>, Dra. Josefina Destaville<sup>2</sup>, Dr. Pablo Corral<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cardiología Clínica, OCMI, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup>Servicio de Cardiología, Centro Médico KYNET, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup>Cátedra de Farmacología, Departamento Investigación, Universidad FASTA; Instituto de Investigaciones Clínicas, Mar del Plata, Argentina

### Resumen

Esta revisión aborda la importancia del colesterol remanente en la salud cardiovascular. Se destaca la importancia de estudiar el colesterol remanente como un factor de riesgo, ya que es uno de los componentes del riesgo residual lipídico en pacientes que alcanzan los objetivos de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc). Comienza con la definición y medición del colesterol remanente, con el informe de la evidencia que demuestra su asociación con el mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Posteriormente, se explican distintas hipótesis que buscan determinar los mecanismos por los cuales el colesterol remanente produce aterosclerosis. Las estrategias terapéuticas para abordar el colesterol remanente elevado incluyen estatinas, inhibidores de la PCSK9 y tratamiento con ácidos grasos omega-3. El artículo concluye enfatizando la relevancia de la estimación del colesterol remanente en la evaluación del riesgo cardiovascular y la necesidad de más investigación para identificar opciones de tratamiento efectivas.

**PALABRAS CLAVE:** colesterol remanente, aterosclerosis, riesgo cardiovascular

### Abstract

This review addresses the importance of remnant cholesterol in cardiovascular health. It highlights the significance of studying remnant cholesterol as a risk factor, especially in patients achieving LDL cholesterol goals, contributing to residual lipid risk. The review begins with the definition and measurement of remnant cholesterol, presenting evidence of its association with an increased risk of cardiovascular events. Subsequently, various hypotheses are explored, seeking to explain the mechanisms by which remnant cholesterol promotes atherosclerosis. Therapeutic strategies to address elevated remnant cholesterol include statins, PCSK9 inhibitors, and omega-3 fatty acid treatment. In conclusion, the article emphasizes the relevance of estimating remnant cholesterol to assess cardiovascular risk and the need for further research to identify effective treatment options.

**KEYWORDS:** remnant cholesterol, atherosclerosis, cardiovascular risk

## INTRODUCCIÓN

A raíz de los cambios observados en las causas de mortalidad en el mundo, en la década del 30 comienzan a realizarse estudios epidemiológicos buscando identificar lo que hoy conocemos como factores de riesgo cardiovascular. En el año 1953, Ancel Keys publica un artículo relacionando niveles elevados de colesterol plasmático con mortalidad por enfermedad coronaria,<sup>1</sup> asociación que fue posteriormente confirmada en el estudio

Framingham.<sup>2</sup> Una vez identificada esta asociación causal, que fue complementada por otros tipos de estudios (investigación básica, aleatorización mendeliana, entre otros), comenzaron a desarrollarse una gran cantidad de ensayos clínicos con el fin de evaluar distintas estrategias dirigidas a evaluar el impacto cardiovascular mediante la disminución del colesterol; en la actualidad, la reducción de los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) es la principal estrategia para reducir eventos cardiovasculares



en todo el espectro de riesgo cardiovascular.<sup>3,4</sup> Sin embargo, aún en estudios clínicos que incluyen pacientes que alcanzan los objetivos de LDLc propuestos por las distintas guías de práctica clínica, se observa la aparición de eventos cardiovasculares. Es en este escenario que el colesterol remanente (CR) ha cobrado, en los últimos años, especial atención. El objetivo de esta revisión es evaluar algunos puntos de interés respecto de la relación entre CR y riesgo cardiovascular.

## ¿QUÉ ES EL COLESTEROL REMANENTE?

El colesterol circula en el torrente sanguíneo unido a distintas apolipoproteínas (apo), de las cuales las apoB y A son las proteínas constitutivas de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de alta densidad (HDL), respectivamente. Sin embargo, no son las únicas lipoproteínas en las que el colesterol es transportado, ya que también circula unido a apoB en otras moléculas, denominadas partículas ricas en triglicéridos (TG), ya que el contenido de TG es mayor que el del colesterol, y el cual no es considerado cuando se determina el LDLc. Estas lipoproteínas son las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y, en condiciones posprandiales, los remanentes de quilomicrones (QM).<sup>5</sup> Al colesterol que circula unido a estas partículas ricas en TG se lo denomina colesterol remanente, o remanentes de colesterol, en forma indistinta. Balling *et al.* realizaron mediciones de las distintas subclases lipídicas por medio de espectroscopia por resonancia magnética nuclear, en 9293 individuos del *Copenhagen General Population Study*. Dicha investigación permitió estimar que un tercio del colesterol circulante (no determinado en estado de ayunas) se encuentra presente dentro de las partículas de IDL y VLDL (CR).<sup>6</sup>

## ¿CÓMO PUEDO DETERMINAR LOS NIVELES DE COLESTEROL REMANENTE?

El CR puede ser medido (directamente) o estimado (indirectamente). Si bien existen distintas pruebas para medir esta fracción lipídica, si tenemos en cuenta la definición es fácil de interpretar que se trata del colesterol que circula no unido a HDL ni a LDL, pudiéndose estimar su valor en forma simple, rápida y económica a través de la siguiente fórmula:

$$\text{CR} = \text{Colesterol Total} - \text{HDLc} - \text{LDLc}$$

El uso de esta fórmula para estimar los valores presenta la desventaja de que, en la mayoría de los laboratorios, el LDLc también es estimado (a través de Friedwald) y no medido, lo cual puede hacer más inexacta aún su estimación. Varbo y Nordestgaard realizaron un estudio en el que compararon, en 16 207 participantes del *Copenhagen General Population Study*, si la medición directa del CR podía mejorar la identificación de pacientes con riesgo cardiovascular elevado, respecto de la estimación de estas partículas por la fórmula descrita previamente. Observaron que la medición directa permitió reclasificar a un 5% de la población con niveles definidos como normales, calculados por estimación indirecta.<sup>7</sup>

## ¿EXISTE ASOCIACIÓN ENTRE NIVELES ELEVADOS DE COLESTEROL REMANENTE E INCREMENTO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR?

Para responder esta pregunta nuevamente vamos a empezar citando un trabajo del grupo de Nordestgaard. Evaluaron 73 513 sujetos de Copenhague, de los cuales 11 984 tenían diagnóstico de enfermedad coronaria, entre los años 1976 y 2010. Observaron que las personas que presentaban niveles de remanentes en el quintil superior (> 1.1 mmol/l o 43 mg/dl) tenían riesgo de cardiopatía isquémica 2.3 (1.7-3.1) veces más elevado que aquellas que se encontraban en el quintil inferior.<sup>8</sup> En el mismo estudio se evaluaron variables genéticas asociadas con niveles elevados de CR y de LDLc, y niveles bajos de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc). La presencia de 3 a 6 alelos relacionados con niveles elevados de CR se asoció con un incremento del 15% del riesgo de cardiopatía isquémica, frente a la presencia de 0 a 1 alelo. También se analizó la potencial asociación causal entre las distintas lipoproteínas y el riesgo de enfermedad coronaria, mediante un análisis de variables instrumentales. Este arrojó que por cada incremento genético de 39 mg/dl (1 mmol/l) de CR, el riesgo fue de 2.8 veces (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.9 a 4.2), con el correspondiente *hazard ratio* (HR) de 1.4 (IC 95%: 1.3 a 1.5).<sup>8</sup>

Otro estudio del mismo grupo analizó, en 25 480 participantes del *Copenhagen General Population Study* sin enfermedad coronaria ni tratamiento hipolipemiente al ingreso del estudio, si el colesterol asociado con VLDL (VLDLc) explicaba parte del riesgo de infarto atribuido a las lipoproteínas que contienen apoB. En un seguimiento medio de 11 años en el que hubo 1816 diagnósticos de infarto agudo de miocardio, el análisis multivariado puso de manifiesto que, por cada incremento de 39 mg/dl, el riesgo de infarto atribuido al VLDLc fue de 2.07 (IC 95%: 1.81 a 2.36), mientras que para el LDLc fue de 1.86 (1.62-2.34). Los autores concluyeron que el incremento del VLDLc podría explicar la mitad del riesgo de infarto atribuido a las lipoproteínas con apoB.<sup>9</sup> El estudio PREvención con DIeta MEDiterránea (PREMEDI) incluyó pacientes en prevención primaria de alto riesgo cardiovascular; la media del índice de masa corporal (IMC) fue de 30 kg/m<sup>2</sup> y el 48% presentaba diabetes, ambas características vinculadas con mayores niveles plasmáticos de CR. Castañer *et al.* realizaron un subanálisis de este estudio, en el que evaluaron la asociación entre el CR y la incidencia de eventos cardiovasculares graves (MACE, por su sigla en inglés). Del análisis multivariado se desprende un incremento del riesgo de MACE por cada 10 mg/dl de CR (HR: 1.21, IC 95%: 1.10 a 1.33).<sup>10</sup>

También se evaluó el papel del CR en el riesgo de MACE recurrentes. Langsted *et al.* analizaron este tema en 2973 pacientes daneses con antecedentes de infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico. La incidencia de MACE/1000 años-personas fue de 10 en el grupo de pacientes con valores de CR < 19 mg/dl, y de 31 para aquellos con valores  $\geq$  58 mg/dl.<sup>11</sup>

La evidencia mencionada permite concluir que existe asociación entre niveles elevados de CR y la aparición de MACE.

### **¿POR QUÉ EL COLESTEROL REMANENTE ES MÁS ATEROGÉNICO QUE EL LDLc?**

En primer lugar, podemos decir que si se tiene en cuenta el proteoma (apoB) de estas partículas, es fácil inferir la relación causal con la aterosclerosis ya que pueden ingresar a la íntima arterial al igual que ocurre con el LDLc. Sin embargo, el mecanismo

aterogénico del CR no se encuentra aclarado del todo. Se han propuesto otros mecanismos diferentes a lo que ocurre con el LDLc. Por un lado, la existencia de fenómenos inflamatorios desencadenados tras la liberación de ácidos grasos por medio de la hidrólisis de TG (componente fundamental de estas partículas).<sup>12</sup> Por otro lado, se han asociado niveles elevados de CR con un estado de inflamación de bajo grado.<sup>13</sup> El tamaño de la partícula también es importante, por eso los QM no tienen el mismo potencial aterogénico que sus remanentes y que el VLDLc y el IDLc.<sup>14</sup> Otra cuestión que diferencia el LDLc del CR es que el primero necesita ser modificado para ingresar al macrófago y así formar las células espumosas que luego se depositaran en la íntima, mientras que los últimos ingresan directamente al macrófago sin mediar la necesidad de ninguna modificación.<sup>15</sup>

### **¿QUÉ ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS DEBEMOS UTILIZAR EN PACIENTES CON CR ELEVADO?**

El estudio PROMINENT demostró que si no hay reducción de la apoB, la reducción de los TG no presenta beneficio en términos de disminución de eventos cardiovasculares, ante lo cual el uso de fibratos no es una estrategia que debemos considerar como de primera línea en esta población.<sup>16</sup>

Actualmente, el foco debe estar dirigido a la reducción de la apoB y, en este escenario, las estatinas son la piedra angular del tratamiento. En lo que respecta al impacto de las estatinas en los niveles de CR, existe evidencia de la reducción de los niveles plasmáticos, e incluso de la regresión, de ateromas a nivel coronario.<sup>17,18</sup>

En el registro LIPID-REAL se evaluó, en 14 hospitales españoles, el efecto de los inhibidores de la PCSK9 en el riesgo residual lipídico (el CR fue uno de los puntos analizados). En dicho estudio se incluyeron 652 pacientes, con una media de edad de 60 años. Luego de una mediana de 187.5 días entre las dos determinaciones lipídicas analizadas, se observó una reducción del 55% de los niveles de LDLc, así como una disminución significativa de los valores de CR, la cual fue más importante en los pacientes que al inicio del tratamiento presentaban niveles de CR > 30 mg/dl.<sup>19</sup>

Un análisis exploratorio de los estudios MARINE Y ANCHOR, ambos efectuados en pacientes con TG  $\geq$  200 mg/dl, evaluó el efecto del ácido eicosapentaenoico (EPA) sobre los niveles de CR. Luego de 12 semanas de tratamiento, la administración de 4 g/día, comparada con placebo, redujo en forma significativa los niveles de CR (medidos directamente), en un 29.8% en el primer estudio y en un 25.8% en el segundo.<sup>20</sup> Esta misma formulación fue evaluada en el estudio REDUCE-IT, en pacientes con enfermedad cardiovascular o con diabetes y otros factores de riesgo, y valores de TG entre 135 y 499 mg/dl, observándose una reducción de eventos cardiovasculares.<sup>21</sup>

Por último, se encuentran en estudio distintas moléculas que actúan en vías fisiopatológicas vinculadas al metabolismo del CR, como el obicetrapib, un inhibidor oral de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP). En el estudio ROSE, a las 8 semanas se observó, en pacientes tratados con estatinas de alta intensidad, una reducción del 51% en los niveles de LDLc, del 30% de los de apoB y dl 44% en los de colesterol no HDL, mientras que se informó un incremento de las concentraciones de HDLc del 165%.<sup>22</sup> En la misma línea se encontraron los resultados del estudio ROSE-2 que, a diferencia de la investigación anterior, comparó la combinación de obicetrapib con ezetimibe frente a monoterapia con obicetrapib en pacientes que reciben dosis altas de estatinas.<sup>23</sup>

## CONCLUSIÓN

- La estimación del CR es simple, sencilla y económica, y puede ayudar a identificar pacientes con mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares, e incluso ser una variable secundaria para evaluar el tratamiento hipolipemiante.
- Existe asociación entre los valores elevados de CR y la incidencia de MACE.
- El tratamiento debe estar dirigido a reducir los niveles de LDLc y de apoB. Posiblemente, en los próximos años puedan considerarse nuevas moléculas para su tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Keys A. Atherosclerosis: a problem in newer Public Health. *J Mt Sinai Hosp* 20(2):118-139, 1953.
2. Dawber TR, Meadors GF, Moore FEJ. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health* 41:279-286, 1951.
3. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, *et al.* Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 38(32):2459-2472, 2017.
4. Elikir G, Cúneo C, Lorenzatti A, Aimone D, Berg G, Corral P. Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre Diagnóstico y Tratamiento de las Dislipemias en Adultos 2019, 1ª edición. Sociedad Argentina de Lípidos; 2019.
5. Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, Mora S, Remaley AT, Ros E, *et al.* European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins: Current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL cholesterol. A Consensus Statement from EAS and EFLM. *Clin Chem* 64(7):1006-1033, 2018.
6. Balling M, Langsted A, Afzal S, Varbo A, Davey Smith G, Nordestgaard BG. A third of nonfasting plasma cholesterol is in remnant lipoproteins: Lipoprotein subclass profiling in 9293 individuals. *Atherosclerosis* 286:97-104, 2019.
7. Varbo A, Nordestgaard BG. Directly measured vs. calculated remnant cholesterol identifies additional overlooked individuals in the general population at higher risk of myocardial infarction. *Eur Heart J* 42:4833-4843, 2021.

8. Varbo A, Benn M, Tybjærg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 61(4):427-436, 2013.
9. Balling M, Afzal S, Varbo A, Langsted A, Davey Smith G, Nordestgaard BG. VLDL cholesterol accounts for one-half of the risk of myocardial infarction associated with apoB-containing lipoproteins. *J Am Coll Cardiol* 76(23):2725-2735, 2020.
10. Castañer O, Pintó X, Subirana I, Amor AJ, Ros E, Hernáez Á, *et al.* Remnant cholesterol, not LDL cholesterol, is associated with incident cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 76(23):2712-2724, 2020.
11. Langsted A, Madsen CM, Nordestgaard BG. Contribution of remnant cholesterol to cardiovascular risk. *J Intern Med* 288(1):116-127, 2020.
12. Shaikh M, Wootton R, Nordestgaard BG, Baskerville P, Lumley JS, La Ville AE, *et al.* Quantitative studies of transfer in vivo of low density, Sf 12-60, and Sf 60-400 lipoproteins between plasma and arterial intima in humans. *Arterioscler Thromb* 11(3):569-577, 1991.
13. Varbo A, Benn M, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation. *Circulation* 128(12):1298-1309, 2013.
14. Nordestgaard BG, Stender S, Kjeldsen K. Reduced atherogenesis in cholesterol-fed diabetic rabbits. Giant lipoproteins do not enter the arterial wall. *Arteriosclerosis* 8:421-428, 1988.
15. Goldberg IJ, Eckel RH, McPherson R. Triglycerides and heart disease: still a hypothesis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31(8):1716-1725, 2011.
16. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM, *et al.* Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk. *N Engl J Med* 387(21):1923-1934, 2022.
17. Puri R, Nissen SE, Shao M, Elshazly MB, Kataoka Y, Kapadia SR, *et al.* Non-HDL cholesterol and triglycerides: Implications for coronary atheroma progression and clinical events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 36(11):2220-2228, 2016.
18. Tsujita K, Yamanaga K, Komura N, Sakamoto K, Sugiyama S, Sumida H, *et al.*; PRECISE-IVUS Investigators. Lipid profile associated with coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome: Subanalysis of PRECISE-IVUS trial. *Atherosclerosis* 251:367-372, 2016.
19. Cordero A, Fernández Olmo MR, Cortez Quiroga GA, Romero-Menor C, Fácila L, Seijas-Amigo J, *et al.* Effect of PCSK9 inhibitors on remnant cholesterol and lipid residual risk: The LIPID-REAL registry. *Eur J Clin Invest* 52(12):e13863, 2022.
20. Ballantyne CM, Bays HE, Philip S, Doyle RT Jr, Braeckman RA, Stirtan WG, *et al.* Icosapent ethyl (eicosapentaenoic acid ethyl ester): Effects on remnant-like particle cholesterol from the MARINE and ANCHOR studies. *Atherosclerosis* 253:81-87, 2016.
21. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, *et al.* Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 380(1):11-22, 2019.
22. Nicholls SJ, Ditmarsch M, Kastelein JJ, Rigby SP, Kling D, Curcio DL, *et al.* Lipid lowering effects of the CETP inhibitor obicetrapib in combination with high-intensity statins: a randomized phase 2 trial. *Nat Med* 28(8):1672-1678, 2022.
23. Ballantyne CM, Ditmarsch M, Kastelein JJ, Nelson AJ, Kling D, Hsieh A, *et al.* Obicetrapib plus ezetimibe as an adjunct to high-intensity statin therapy: A randomized phase 2 trial. *J Clin Lipidol* S1933-2874(23)00186-1, 2023.



# Tejido adiposo epicárdico y enfermedad cardiovascular

## *Epicardial adipose tissue and cardiovascular disease*

Dra. Gabriela Berg

CONICET; Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Bioquímica Clínica, Cátedra de Bioquímica Clínica I, Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis; Facultad de Farmacia y Bioquímica, Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC), Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

### ¿CUÁL ES EL ROL DEL TEJIDO ADIPOSO EPICÁRDICO EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR?

El tejido adiposo epicárdico (TAE) es un tejido adiposo visceral que rodea e infiltra al miocardio y a las arterias coronarias, sin fascia de separación, lo que permite un intercambio muy activo entre el TAE y las estructuras adyacentes. Históricamente era considerado un simple depósito de energía, capaz almacenar y regular el suministro de ácidos grasos (AG) circulantes, protegiendo el miocardio de daño lipotóxico por niveles altos de AG. Además, en condiciones fisiológicas, el TAE muestra funciones protectoras, como la amortiguación mecánica contra la torsión de ondas arteriales y la defensa contra la hipotermia.

Sin embargo, en los últimos años el TAE ha sido identificado como un tejido metabólicamente activo, capaz de producir y secretar una enorme variedad de adipocitoquinas que podrían ser protectoras o dañinas, según el microambiente local.<sup>1,2</sup>

En situaciones patológicas, ante un proceso de expansión, como en la obesidad o la diabetes tipo 2, el TAE perdería su capacidad protectora adquiriendo un perfil proinflamatorio y proaterogénico, con secreción de adipocitoquinas injuriantes (factor de necrosis tumoral [TNF], interleuquina [IL]-6 y proteína quimioatrayente de monocitos tipo 1 [MCP-1], entre muchas otras). Estas citoquinas pueden interactuar con las estructuras adyacentes, con la consiguiente amplificación de la inflamación vascular e inestabilidad de la placa por medio

de la apoptosis y la neovascularización. A su vez, puede generarse un flujo de AG y lípidos bioactivos hacia el miocardio, causando daño mediado por lipotoxicidad y modulando negativamente la función cardíaca y de las arterias coronarias.<sup>3</sup> Mazurek *et al.* describieron por primera vez el perfil de secreción de adipocitoquinas del TAE en pacientes con enfermedad coronaria (EC), con aumento de la expresión de la MCP-1 y mayor proceso inflamatorio.<sup>4</sup>

Hoy día, numerosos estudios han demostrado la participación del TAE en la aparición y la progresión de la enfermedad aterosclerótica coronaria.<sup>5,6</sup> Además, se lo asocia con fibrilación auricular y disfunción ventricular diastólica.<sup>7</sup>

### ¿QUÉ UTILIDAD CLÍNICA TIENE LA MEDICIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO EPICÁRDICO?

Esta es una pregunta interesante, dado que deberíamos pensar, ¿qué información adicional aporta la medida del TAE sobre otros marcadores de obesidad, como el índice de masa corporal (IMC) o la circunferencia de cintura? ¿En qué pacientes tiene sentido medir el TAE? Más aún, ¿cómo medirlo?

El TAE es un tejido difícil de estudiar, por su ubicación y porque los animales que se utilizan con frecuencia en el laboratorio (rata, ratón) prácticamente no lo desarrollan, por lo que la mayoría de las investigaciones se han basado en su cuantificación mediante métodos no invasivos, como el ecocardiograma transtorácico, la resonancia magnética (RM), la tomografía computarizada (TC) y la tomografía por emisión de positrones (PET).

El estudio Framingham demostró que el TAE contribuye más significativamente al proceso de aterosclerosis coronaria y al infarto agudo de miocardio que la obesidad abdominal.<sup>8</sup> Una gran cantidad de estudios demostraron una asociación entre el TAE y algunos marcadores de aterosclerosis, así como con la carga de placa aterosclerótica coronaria y extracoronaria, independientemente de los factores de riesgo cardiovascular (FRC).<sup>9</sup> En el *Heinz Nixdorf Recall Study*, que incluyó 4093 individuos sin enfermedad cardiovascular conocida, los sujetos con TAE en el cuartil superior presentaron un riesgo significativamente mayor de eventos cardiovasculares tras un seguimiento medio de 8 años, incluso tras el ajuste por otros FRC (*hazard ratio* [HR]: 1.54; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.09 a 2.19) y del puntaje de calcio coronario (HR: 1.50; IC 95% 1.07-2.11).<sup>10</sup> En el *Rancho Bernardo Study*, una investigación de menor tamaño con seguimiento a 12 años, los pacientes con volumen de TAE en el tercil superior presentaron un riesgo de mortalidad global 2.6 veces mayor que aquellos en el tercil inferior, independientemente de los FRC.<sup>11</sup> Asimismo, el estudio MESA encontró una asociación significativa entre el volumen de TAE y el riesgo de eventos coronarios, de manera independiente de los FRC y del IMC (HR: 1.26; IC 95%: 1.01 a 1.59), mientras que no se reportó una correlación significativa entre los eventos y el IMC o la circunferencia abdominal.<sup>12</sup> Finalmente, otro estudio demostró que el volumen del TAE fue un predictor independiente de mortalidad por todas las causas.<sup>13</sup>

Por lo tanto, la evaluación de la extensión del TAE podría mejorar y personalizar la estratificación de riesgo, identificando pacientes con riesgo residual elevado vinculado con la inflamación. La TC probablemente sea la modalidad más apropiada por disponibilidad, precisión, costo y valoración cualitativa.

### **¿QUÉ IMPACTO TIENE TEJIDO ADIPOSO EPICÁRDICO SOBRE EL PERFIL LIPÍDICO, O VICEVERSA?**

Si bien la obesidad visceral en general se correlaciona con la presencia de la dislipidemia aterogénica, caracterizada por el aumento de triglicéridos, disminución del colesterol asociado con

lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y presencia de lipoproteína de baja densidad (LDL) pequeñas y densas, el impacto del TAE sobre el perfil lipídico es más complejo. En nuestro laboratorio hemos estudiado detenidamente este tejido, y encontramos que hay un aumento en la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL), enzima encargada del catabolismo de los triglicéridos contenidos en quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), así como de su regulador positivo (GPIHBP1), y disminución de su regulador negativo (ANGPTL4). Este comportamiento metabólico justifica el mayor depósito de triglicéridos en el interior del TAE y explica uno de los mecanismos de su expansión,<sup>14</sup> señalando un comportamiento paradójico del TAE en un contexto de insulinoresistencia. Llamativamente, este perfil no se correspondió con los niveles de la enzima y de sus reguladores en circulación,<sup>15</sup> probablemente por el menor aporte que el TAE representa en comparación con otros tejidos adiposos. Más aún, el lipidoma de las lipoproteínas no predice el lipidoma del tejido.<sup>16</sup> A su vez, hemos detectado la presencia de lípidos bioactivos, como niveles más altos de ceramidas (Cer18:2/18:0, Cer18:1/18:0 y Cer18:1/24:1) y esfingomiélin. La importancia de nuestros resultados radica en que estos marcadores han sido propuestos en la circulación como predictores de riesgo cardiovascular.<sup>17</sup>

Poder encontrar biomarcadores séricos del metabolismo del TAE es un desafío aún no resuelto. Futuras investigaciones permitirán establecer el riesgo que este tejido implica a la salud cardiovascular en cada paciente.

### **¿QUÉ ROL TIENE EL TEJIDO ADIPOSO EPICÁRDICO EN LA DIABETES?**

Numerosos trabajos han informado el aumento del volumen o del área del TAE en pacientes con insulinoresistencia o diabetes, en comparación con sujetos sanos. Un metanálisis que incluyó 13 estudios con 1102 pacientes con diabetes y 813 controles demostró que la diabetes se asocia con aumento del TAE, independientemente del control metabólico y del método utilizado para evaluar el volumen del tejido.<sup>18</sup> El rol del TAE en la predicción de la aterosclerosis temprana en individuos con riesgo alto de enfermedad cardiovascular

aterosclerótica también se ha confirmado en pacientes con diabetes asintomáticos. La mayor aterogenicidad del TAE en los sujetos con diabetes puede estar relacionada con una alta concentración de AG insaturados, esfingolípidos y ceramidas en el TAE,<sup>16</sup> considerando el efecto que tienen estos lípidos bioactivos en interferir en la cadena de señalización de la insulina. Se conoce que, si bien la lipogénesis está aumentada, la absorción de glucosa es extremadamente baja en el TAE, con niveles más bajos del transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4), en comparación con otros tejidos adiposos. En consecuencia, este tejido puede contribuir a la insulinoresistencia local en las arterias coronarias. La mayor lipogénesis característica del TAE no se ve interferida por la insulinoresistencia, sino más bien incrementada, como lo demuestra el aumento de LPL en el TAE de pacientes con diabetes.<sup>19</sup> Además, los pacientes con diabetes muestran mayor volumen del TAE, con un perfil metabólicamente más activo y proinflamatorio, de manera independiente de los otros FRC.<sup>14,20</sup>

### ¿QUÉ TERAPIA ACTUAL MODULA EL TEJIDO ADIPOSO EPICÁRDICO?

El TAE es un FRC modificable y un posible objetivo terapéutico, debido a su capacidad de respuesta a fármacos con efectos pleiotrópicos como los agonistas del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y los inhibidores del transportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2). La evidencia actual demuestra que estos fármacos reducen la incidencia de los principales eventos cardiovasculares, a través de mecanismos independientes del control glucémico. La reducción de la grasa visceral se ha sugerido como uno de los efectos no glucémicos del agonista del GLP-1 liraglutida.<sup>21</sup> En pacientes con diabetes tipo 2 y obesidad, los agonistas del GLP-1, como la liraglutida (dosis diaria), la semaglutida (dosis semanal) y la dulaglutida (dosis semanal), reducen el espesor del TAE en mayor medida que la pérdida de peso total.<sup>19,21</sup> La activación del TAE por estos agonistas puede reducir la adipogénesis local, mejorar la utilización de grasas, inducir la diferenciación hacia una mayor expresión de genes del tejido adiposo marrón y modular el sistema renina-angiotensina. Estos cambios metabólicos podrían contribuir a los efectos beneficiosos de los agonistas del GLP-1 en el sistema cardiovascular.

Asimismo, el beneficio cardiovascular de los inhibidores del SGLT2 podría estar relacionado, en parte, con su efecto sobre el TAE, ya que su utilización se asocia con un efecto antiinflamatorio, con aumento de la oxidación de AG y mayor lipólisis.

En algunos estudios se ha informado una reducción en el espesor del TAE inducida por estatinas, probablemente por su acción sobre los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR).<sup>22</sup> La activación de PPAR $\alpha$  y PPAR $\gamma$  puede mejorar la sensibilidad a la insulina del TAE y la captación de glucosa. Sin embargo, las estatinas tienen menos efectos sobre el TAE que los agonistas del GLP-1 y los inhibidores del SGLT2.

Finalmente, otros fármacos con acción antiinflamatoria utilizados en la insulinoresistencia, como la metformina y las tiazolidindionas, también se han informado en la reducción del volumen del TAE.<sup>22</sup>

### BIBLIOGRAFÍA

1. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol* 11:363-371, 2015.
2. Berg G, Miksztowicz V, Morales C, Barchuk M. Epicardial adipose tissue in cardiovascular disease. *Adv Exp Med Biol* 1127:131-143, 2019.
3. Bornachea O, Veá A, Llorente-Cortés V. Interplay between epicardial adipose tissue, metabolic and cardiovascular diseases. *Clin Investig Arterioscler* 30:230-239, 2018.
4. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, *et al.* Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 108:2460-2466, 2003.
5. Hwang IC, Park HE, Choi SY. Epicardial adipose tissue contributes to the development of non-calcified coronary plaque: A 5-year computed tomography follow-up study. *J Atheroscler Thrombosis* 24:262-274, 2017.
6. Rodríguez-Granillo GA, Carrascosa P, Deviggiano A, Capunay C, De Zan MC,

- Goldsmith A, *et al.* Pericardial fat volume is related to atherosclerotic plaque burden rather than to lesion severity. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 18:795-801, 2017.
7. Nakamori S, Nezafat M, Ngo LH, Manning WJ, Nezafat R. Left atrial epicardial fat volume is associated with atrial fibrillation: A prospective cardiovascular magnetic resonance 3D Dixon Study. *J Am Heart Assoc* 7:e008232, 2018.
  8. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, Levy D, Murabito J, Wolf P, *et al.* Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J* 30:850-856, 2009.
  9. Rodríguez-Granillo GA, Reynoso E, Capunay C, Carpio J, Carrascosa P. Pericardial and visceral, but not total body fat, are related to global coronary and extra-coronary atherosclerotic plaque burden. *Int J Cardiol* 260:204-210, 2018.
  10. Mahabadi AA, Berg MH, Lehmann N, Kalsch H, Bauer M, Kara K, *et al.* Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol* 61:1388-1395, 2013.
  11. Larsen BA, Laughlin GA, Saad SD, Barrett-Connor E, Allison MA, Wassel CL. Pericardial fat is associated with all-cause mortality but not incident CVD: the Rancho Bernardo Study. *Atherosclerosis* 239:470-475, 2015.
  12. Ding J, Hsu FC, Harris TB, Liu Y, Kritchevsky SB, Szklo M, *et al.* The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr* 90:499-504, 2009.
  13. Rodríguez-Granillo GA, Reynoso E, Capunay C, Antoniades C, Shaw LJ, Carrascosa P. Prognostic value of vascular calcifications and regional fat depots derived from conventional chest computed tomography. *J Thoracic Imaging* 34:33-40, 2019.
  14. Barchuk M, Schreier L, Lopez G, Cevey A, Baldi J, Fernandez Tome MDC, *et al.* Glycosylphosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein-binding protein 1 and angiopoietin-like protein 4 are associated with the increase of lipoprotein lipase activity in epicardial adipose tissue from diabetic patients. *Atherosclerosis* 288:51e9, 2019.
  15. Barchuk M, Nagasawa T, Murakami M, López G, Baldi J, Miksztowicz V, *et al.* The antagonistic behavior of GPIHBP1 between EAT and circulation does not reflect lipolytic enzymes levels in the tissue and serum from coronary patients. *Clin Chim Acta* 510:423-429, 2020.
  16. Barchuk M, Dutour A, Ancel P, Svilar L, Miksztowicz V, Lopez G, *et al.* Untargeted lipidomics reveals a specific enrichment in plasmalogens in epicardial adipose tissue and a specific signature in coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 40:986e1000, 2020.
  17. Leiberer A, Mündlein A, Laaksonen R, Lääperi M, Jylhä A, Fraunberger P, Drexel H. Comparison of recent ceramide-based coronary risk prediction scores in cardiovascular disease patients. *Eur J Prev Cardiol* 6;29(6):947-956, 2022.
  18. Li Y, Liu B, Li Y, Jing X, Deng S, Yan Y, She Q. Epicardial fat tissue in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 18:3, 2019.
  19. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nat Rev Cardiol* 19(9):593-606, 2022.
  20. Gaborit B, Kober F, Jacquier A, Moro PJ, Cuisset T, Boullu S, *et al.* Assessment of epicardial fat volume and myocardial triglyceride content in severely obese subjects: relationship to metabolic profile, cardiac function and visceral fat. *Int J Obes (Lond)* 36(3):422-430, 2012.
  21. Berg G, Barchuk M, Lobo M, Nogueira JP. Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues on epicardial adipose tissue: A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* 16(7):102562, 2022.
  22. Konwerski M, Gąsecka A, Opolski G, Grabowski M, Mazurek T. Role of epicardial adipose tissue in cardiovascular diseases: A review. *Biology* 11(3):355, 2022.



# Ptosis palpebral y diplopía en un paciente que recibe estatinas luego de un síndrome coronario agudo

## *Ptosis and diplopia in a patient receiving statins after acute coronary syndrome*

Dra. Josefina Destaville<sup>1</sup>, Dr. Augusto Lavalle Cobo<sup>2</sup>, Dr. Pablo Corral<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cardiología, Centro Médico KYNET, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup>Servicio de Cardiología Clínica, OCMI, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup>Cátedra de Farmacología, Departamento de Investigación, Universidad FASTA; Instituto de Investigaciones Clínicas, Mar del Plata, Argentina

### CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un paciente de 55 años, con antecedentes de hipercolesterolemia familiar y enfermedad cardiovascular prematura (padre con cirugía de revascularización miocárdica a los 50 años). A los 49 años presentó un síndrome coronario agudo, por lo que requirió angioplastia con *stent* a la arteria descendente anterior, y en segundo tiempo a la arteria coronaria derecha. Luego de dicho evento refiere intolerancia parcial a estatinas (recibió atorvastatina y rosuvastatina, incluso a dosis bajas), manifestada por síntomas musculares en la región proximal de los miembros inferiores, por lo que se encontraba medicado con atorvastatina 10 mg/día y ácido acetil salicílico 100 mg/día. Practica ejercicio regularmente y mantiene una alimentación saludable. A los 55 años presenta un nuevo síndrome coronario agudo y, en esta oportunidad, se le realiza angioplastia a la arteria coronaria derecha, con dos *stents* farmacológicos. El paciente es externado a las 96 horas de ingresado, con indicación de 80 mg/día de atorvastatina como tratamiento hipolipemiante. A los 10 días de externado presenta disminución de la agudeza visual del ojo derecho, motivo por el cual decide consultar a un centro oftalmológico. En dicha evaluación se observa ptosis palpebral

homolateral, con restricción en la movilidad ocular, salvo en abducción, con reflejos pupilares normales. Se realiza un fondo de ojo en el que no se ponen de manifiesto alteraciones patológicas. Los hallazgos oftalmológicos eran congruentes con parálisis del III par craneal, y ante la sospecha de posible etiología embólica, se solicitan estudios complementarios: eco-Doppler arterial de vasos del cuello, resonancia magnética de cerebro con y sin contraste, y angiorresonancia de vasos intracerebrales. En el eco-Doppler de vasos del cuello se observa ateromatosis leve a nivel de la arteria carótida interna derecha, sin ningún hallazgo patológico en el resto de los estudios solicitados. En la siguiente consulta, y sin mejoría sintomática, se decide suspender la atorvastatina, con lo que desaparecen los síntomas por completo a las 72 horas de retirado el fármaco. Por dicho motivo, se consideró que la parálisis del tercer par podría ser secundaria al tratamiento con dosis altas de estatinas. Adjunta un análisis de laboratorio, sin medicación hipolipemiante, en el que se observa: colesterol total, 367 mg/dl; colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), 63 mg/dl; colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), 214 mg/dl; triglicéridos, 342 mg/dl; apolipoproteína B, 194 mg/dl, lipoproteína (a) [Lp(a)], 67 nmol/l. Con dicho laboratorio, en el contexto del cuadro clínico,

se inicia tratamiento con atorvastatina 10 mg/día, ezetimibe 10 mg/día y evolocumab 140 mg 2 veces/mes (subcutáneo). A las 4 semanas de iniciado el tratamiento el paciente se encuentra asintomático a nivel muscular y no presenta trastornos del aparato oculomotor. En un laboratorio de control presenta: LDLc, 147 mg/dl, HDLc, 55 mg/dl; triglicéridos, 394 mg/dl; apolipoproteína B, 143 mg/dl.

## DISCUSIÓN

Los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica son una población de alto riesgo cardiovascular. El tratamiento con dosis elevadas de estatinas de alta potencia es la piedra angular del tratamiento hipolipemiante en pacientes luego de un síndrome coronario agudo, independientemente del valor de LDLc basal, y su uso es recomendado por todas las guías de práctica clínica. El objetivo de LDLc a alcanzar en estos pacientes es de valores < 55 mg/dl, con una reducción  $\geq 50\%$  respecto del LDLc basal. A su vez, en caso de no lograr dicho objetivo se indica el uso de otros fármacos que reducen el LDLc, como ezetimibe o inhibidores de la PCSK9.<sup>2</sup> En el caso presentado, al paciente se le indicó, al momento de externarse, atorvastatina 80 mg/día; dicho fármaco y dosis fueron evaluados en el estudio PROVE-IT y se asoció con reducción de los eventos cardiovasculares.<sup>3</sup> En la mayor parte de los casos, las estatinas son bien toleradas; sin embargo, existe un grupo de pacientes que no puede recibir las (intolerancia completa) o que no puede recibir la dosis adecuada para alcanzar la meta de LDLc (intolerancia parcial), por aparición de síntomas adversos. La principal causa de discontinuación de estatinas es la aparición de síntomas musculares asociados con estatinas (SAMS, por su sigla en inglés), y dentro de este grupo de síntomas, las mialgias sin evidencia de daño muscular.<sup>4</sup> En un metanálisis que incluyó más de 4 millones de pacientes, la prevalencia de intolerancia a estatinas fue de 9.1% (intervalo de confianzas del 95% [IC 95%]: 8 a 10).<sup>5</sup> En el mismo estudio, el uso de estatinas de alta intensidad se asoció con un 37% de aumento del riesgo de presentar intolerancia (*odds ratio* [OR]: 1.37, IC 95%: 1.25 a 1.55;  $p = 0.03$ ). La miopatía por estatinas presenta ciertas características, como el compromiso de músculos de las regiones proximales, lo cual permite que esta afección sea sospechada clínicamente. Ninguna

de esas características incluye alteraciones en la visión, como ocurrió en el paciente presentado. Se desconoce la prevalencia de compromiso de los músculos oculares o de los pares craneales por estatinas, ya que su aparición es poco frecuente. Existen en la literatura informes de casos aislados. En 2015, Mizranita *et al.* reportaron que el 1.8% de los eventos asociados con estatinas documentados por la *Food and Drug Administration* (FDA) eran secundarios a eventos oculares, y la atorvastatina fue la estatina que más relación tuvo con la aparición de estos cuadros.<sup>6</sup> La diplopía por estatinas parecería estar correlacionada con miositis de los músculos extraoculares o con disfunción mitocondrial. En el caso del paciente presentado, se observó el compromiso del grupo muscular inervado por el III par craneal (motor ocular común). También se ha informado la afección de pares craneales. Se han descrito, por ejemplo, casos de parálisis de Bell vinculada con el uso de estatinas, cuyo mecanismo fisiopatogénico no es bien conocido, pero se ha propuesto que estos fármacos podrían alterar el crecimiento y la regeneración neuronales, y modular respuestas inmunológicas desencadenando fenómenos autoinmunes.<sup>7</sup> En lo que respecta a la parálisis del tercer par craneal, es uno de los cuadros más frecuentes en servicios de neurooftalmología; la principal etiología es la isquémica, seguida por la diabetes mellitus tipo 2 y la causa traumática.<sup>8</sup> Al momento no se han comunicado casos de compromiso de dicho par craneal asociado con la utilización de estatinas, por lo que el caso presentado es tal vez el primer reporte. La aparición de este efecto no deseado motivó el uso de dosis más bajas de estatinas que las recomendadas, debiendo agregarse otros fármacos hipolipemiantes no estatínicos para buscar la meta de LDLc acorde con el riesgo cardiovascular del paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Uso apropiado de las estatinas en la Argentina. Documento de posición. Área de Consensos y Normas. *Rev Argent Cardiol* 86 (Suplemento 1):1-13, 2018.
2. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting

without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 42(14):1289-1367, 2021.

3. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, *et al.*; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 350(15):1495-1504, 2004.
4. Nguyen KA, Li L, Lu D, Yazdanparast A, Wang L, Kreutz RP, *et al.* A comprehensive review and meta-analysis of risk factors for statin-induced myopathy. *Eur J Clin Pharmacol* 74(9):1099-1109, 2018.
5. Bytçi I, Penson PE, Mikhailidis DP, Wong ND, Hernandez AV, Sahebkar A, *et al.* Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J* 43(34):3213-3223, 2022.
6. Mizranita V, Pratisto EH. Statin-associated ocular disorders: the FDA and ADRAC data. *Int J Clin Pharm* 37:844-850, 2015.
7. Hung SH, Wang LH, Lin HC, Chung SD. Association between statin use and Bell's palsy: A population-based study. *Drug Saf* 37:735-742, 2014.
8. Kim K, Noh SR, Kang MS, Jin KH. Clinical course and prognostic factors of acquired third, fourth, and sixth cranial nerve palsy in Korean patients. *Korean J Ophthalmol* 32(3):221-227, 2018.

## ESTIMADOS EDITORES:

Hemos leído con mucho interés el artículo “Colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad: ¿mucho es demasiado?”, escrito por el Dr. Santiago Lynch (Vol. 7, Nro. 1, 2023). Resulta en verdad interesante cómo el autor plantea la importancia de considerar el colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) más allá de un marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular.

Como lo menciona el Dr. Lynch, de manera clásica, fueron consideradas las observaciones de asociación inversa entre los niveles de HDLc y el riesgo cardiovascular. El hallazgo de que un nivel muy alto de HDLc puede estar vinculado con mayor riesgo clínico es un desafío para la práctica clínica y la estratificación de riesgo de los pacientes.

Además, el aumento en los niveles de HDLc que se logra farmacológicamente, como sucede con los fibratos, la niacina o los inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol, no logró reducir la enfermedad cardiovascular en varios ensayos clínicos.

Por lo tanto, el HDLc se considera actualmente como un biomarcador de enfermedad cardiovascular y no un factor de riesgo. De manera interesante, algunos estudios mostraron que los sujetos con niveles muy bajos y muy altos de HDLc tenían mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares (curva en U). Esta controversia podría

explicarse, en parte, por la manera en que realizamos habitualmente la estimación del HDLc. El resultado de la medición cruda del colesterol total contenido en la partícula de HDL no es lo mismo que considerar algunas características de su estructura y función.

En otras palabras, podría observarse un deterioro en la funcionalidad de la molécula de HDL en los niveles muy altos. También deberíamos considerar otros factores asociados con las moléculas de HDLc de gran tamaño. Por ejemplo, el impacto de otros factores confundidores como el tabaquismo, el consumo de alcohol, el nivel de ejercicio y las modificaciones hormonales en los niveles de estrógenos y andrógenos (todos ellos podrían mediar la relación entre el HDLc y la función endotelial). Asimismo, la diabetes y la hipertensión arterial podrían actuar como confundidores en la evaluación del HDLc.

Es sabido que las HDL tienen efectos beneficiosos sobre la oxidación del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), ya que disminuyen el estrés oxidativo, favorecen la salida de colesterol de los tejidos periféricos, previenen la apoptosis de las células endoteliales, estimulan los procesos de reparación endotelial y favorecen la liberación de óxido nítrico.

Todas estas funciones no se evalúan al medir la “cantidad” de HDLc. Finalmente, también deben

ser consideradas las mutaciones genéticas que pueden alterar la funcionalidad de la molécula de HDLc.

Todos los factores mencionados, más allá de la valoración del HDLc sérico, debe llevar a replantearnos la manera de estratificar y evaluar la evolución de los tratamientos en nuestros pacientes con riesgo cardiovascular aumentado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Abedi F, Sadeghi M, Omidkhoda N, *et al.* HDL-cholesterol concentration and its association with coronary artery calcification: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis* 22:60, 2023.
2. Aghasizadeh M, Samadi S, Sahebkar A, *et al.* Serum HDL cholesterol uptake capacity in subjects from the MASHAD cohort study: Its value in determining the risk of cardiovascular endpoints *J Clin Lab Anal* 35:e23770, 2021.
3. Barter PJ, Rye K-A. HDL cholesterol concentration or HDL function: which matters? *Eur Heart J* 38:2487-2489, 2017.
4. Higashi Y. Endothelial function in dyslipidemia: Roles of LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides. *Cells* 12:1293, 2023.
5. Marco-Benedí V, Jarauta E, Laclaustra M, *et al.* Carga de enfermedad. Cálculo del riesgo cardiovascular y objetivos terapéuticos. *Clin Investig Arterioscler* 33:10-16, 2021.



6. Nicholls SJ, Fujino M. HDL cholesterol and cardiovascular risk: teasing the answer from the complexity Eur J Prev Cardiol 30:644-645, 2023.

#### **Dra. Graciela Beatriz Molinero**

*Médica especialista en medicina interna y diagnóstico por imágenes; miembro titular de la Sociedad Argentina de Cardiología, Ciudad de Buenos Aires, Argentina*

#### **Dr. Lorenzo Martín Lobo**

*Médico cardiólogo, Hospital Militar Campo de Mayo; miembro titular de la Sociedad Argentina de Cardiología; Miembro de la Sociedad Argentina de Lípidos, Ciudad de Buenos Aires, Argentina*

### **ESTIMADOS EDITORES:**

He leído con atención el excelente trabajo de la Dra. María Florencia Pérez, publicado en la *Revista Argentina de Lípidos*, Vol. 7, Nro. 1, 2023, que analiza las creencias e impresiones de los pacientes en nuestro medio, acerca del valor de la utilización de medicamentos de uso corriente en medicina cardiovascular (CV).

Son varios los puntos que quisiera destacar del citado estudio. En primer lugar, más del 50% de los participantes habían tenido un evento CV o habían sido revascularizados, dejando muy en claro que se trata de una población de muy alto riesgo, en la que el uso crónico de medicamentos para la prevención CV secundaria resulta inexcusable.

En este contexto, la cuarta parte de los entrevistados consideró que sus médicos utilizan demasiados medicamentos, lo que subraya la realidad de la polifarmacia en cardiología, dejándonos como primer mensaje la necesidad de

simplificar los tratamientos para mejorar la adhesión, quizás con estrategias como las polipíldoras o las combinaciones a dosis fijas.

Por otro lado, 1 de cada 3 piensa que si le dedicasen más tiempo a la atención de cada paciente, los médicos prescribirían menos fármacos. Esto último desnuda una realidad que no escapa a la percepción de los pacientes, como ser las falencias de los sistemas de salud, en nuestro medio, como también la sobrecarga de tareas (incluyendo la cantidad de consultas) asignadas a cada profesional.

Llamativamente, el 43% de los pacientes consideró que los médicos “confiaban demasiado” en los medicamentos. En este aspecto, y como segundo mensaje, sería muy importante que los médicos adoptemos definitivamente el enfoque de “decisiones compartidas con el paciente”. Las decisiones compartidas con el paciente son una conducta de colaboración en la toma de decisiones entre el médico y el paciente. En esta estrategia se prioriza la comunicación abierta y respetuosa entre el profesional y el sujeto para evaluar opciones de tratamiento, teniendo en cuenta las preferencias, los valores y el contexto del paciente.

El profesional de la salud debe brindar información clara y comprensible sobre las opciones de tratamiento disponibles, los beneficios y riesgos asociados, y las posibles alternativas. Todo lo contrario a la toma de decisiones unilaterales y la indicación de un tratamiento sin mucha discusión. El enfoque de decisiones compartidas ayudaría

a descartar percepciones erróneas –como claramente han quedado de manifiesto en el trabajo de la Dra. Pérez–, convirtiendo al paciente en un actor operativo en el cuidado de su propia salud.

Otra parte importante del estudio son las percepciones acerca de la utilización de estatinas. Si bien la mitad de los entrevistados consideró que las estatinas evitan que su enfermedad progrese, y un tercio se halla convencido de que su salud depende de dichos fármacos, mientras que otro tercio manifestó su preocupación por el uso prolongado de estos. Esto último pone de manifiesto, una vez más, concepciones erróneas sobre las estatinas y los malos comentarios que abundan en internet.

Precisamente, en un estudio reciente de Somani *et al.*, se analizó mediante inteligencia artificial temas y opiniones relacionados con las estatinas en las redes sociales, observando que de 10 233 debates, el 30.8% tuvo un sentimiento negativo, un 66.6% neutral, y solo el 2.6% representó comentarios positivos.

De manera similar, en otro estudio que incluyó 5693 adultos a los que se les indicó tratamiento con estatinas (*Registro Patient and Provider Assessment of Lipid Management [PALM]*), los pacientes evaluaron las razones para rechazar o suspender las estatinas y las creencias sobre su rol en el riesgo de enfermedad CV. Aquí, la preocupación por los efectos secundarios fue el principal motivo de rechazo o interrupción del tratamiento con estatinas.

Finalmente, no es de sorprender la valoración positiva sobre la aspirina (AAS) que duplica en ese aspecto a las estatinas. Ello puede deberse a múltiples aspectos; en primer lugar, la generalización del concepto de que la AAS previene el infarto de miocardio, algo que no ha sido asimilado de igual modo con las estatinas. Asimismo, la venta libre de AAS de 81 y 100 mg en la mayoría de los países, cosa que –por suerte– no sucede con las estatinas, contribuye a una mayor familiarización con dichos fármacos, entre otros motivos.

En conclusión, el estudio de la Dra. Pérez pone en evidencia aspectos importantes acerca de

cómo piensan y sienten nuestros pacientes, y que deberíamos tener muy en cuenta en nuestra relación con ellos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bradley CK, Wang TY, Li S, *et al.* Patient-reported reasons for declining or discontinuing statin therapy: Insights from the PALM Registry. *J Am Heart Assoc* 8(7):e011765, 2019.
2. Mehran A, Tracy ME, Thomas WF, *et al.* Polypharmacy in cardiovascular medicine: Problems and promises! *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 15(1)31-39, 2017.
3. Pagidipati N, Peterson E. Should cardiovascular preventive therapy be over-the-counter? *J Am Coll Cardiol* 78(11):1124-1126, 2021.
4. Somani S, van Buchem MM, Sarraju A, *et al.* Artificial intelligence-enabled analysis of statin-related topics and sentiments on social media. *JAMA Netw Open* 6(4):e239747, 2023.

### Dr. Alberto Lorenzatti

*Codirector del Instituto Médico DAMIC, Fundación Rusculleda de Investigación en Medicina, Córdoba; presidente electo de la Sociedad Internacional de Farmacoterapia Cardiovascular (ISCP); cofundador y ex presidente de la Sociedad Argentina de Lípidos, Argentina*