



REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

ISSN 0034-7000

www.sac.org.ar

**VOL 86 SUPLEMENTO 1
FEBRERO 2018**

Uso apropiado de las estatinas en la Argentina Documento de posición

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

ÁREA DE CONSENSOS Y NORMAS



REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

ORGANO CIENTÍFICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

COMITÉ EDITOR

Director

HERNÁN C. DOVAL
Hospital Italiano de Buenos Aires

Director Adjunto

RAÚL BORRACCI
Universidad Austral

Editor Consultor

CARLOS D. TAJER
Hospital El Cruce

Directores Asociados

JORGE LOWENSTEIN
Cardiognóstico Investigaciones
Médicas de Buenos Aires

LUCIANO LUCAS
Hospital Italiano de Buenos Aires
HORACIO POMÉS IPARRAGUIRRE
IMECC / Clínica Independencia

JORGE TRAININI
Hospital Presidente Perón
JORGE THIERER
CEMIC

Delegado por la SAC

MARCELO BOSCARÓ
Hospital Provincial Magdalena
de Martínez

Editor de Ciencias básicas

BRUNO BUCHHOLZ
Universidad de Buenos Aires

Vocales

ANÍBAL ARIAS
Hospital Italiano de Buenos Aires

DARIO DI TORO
Hospital Gral de Agudos
Dr. Cosme Argerich

MÓNICA DÍAZ
Hospital Pirovano

ALBERTO FERNÁNDEZ
Sanatorio Modelo de Quilmes

RICARDO LEVIN
Universidad de Vanderbilt / Universidad
Abierta Interamericana

JULIO MANUEL LEWKOWICZ
Sanatorio Güemes

RICARDO SARMIENTO
Htal. El Cruce

Consultor en Estadística

JAVIER MARIANI

Coordinación Editorial

PATRICIA LÓPEZ DOWLING
MARIELA ROMANO

COMITÉ HONORARIO

MARCELO V. ELIZARI (ARGENTINA)
GUILLERMO KREUTZER (ARGENTINA)
JOSÉ NAVIA (ARGENTINA)

COMITÉ EDITOR INTERNACIONAL

AMBROSIO, GIUSEPPE (ITALIA)
University of Perugia School of Medicine, Perugia
ANTZELEVITCH, CHARLES (EE.UU.)
Masonic Medical Research Laboratory
BADIMON, JUAN JOSÉ (EE.UU.)
Cardiovascular Institute, The Mount Sinai School of
Medicine
BARANCHUK, ADRIÁN (CANADÁ)
Queen's University, Kingston
BAZAN, MANUEL (CUBA)
INCOR, La Habana
BRUGADA, RAMÓN (ESPAÑA)
Cardiology Department, The Thorax Institute, Hospital
Clinic, University of Barcelona, Barcelona
CAMIM, JOHN (GRAN BRETAÑA)
British Heart Foundation, St. George's University of
London

CHACHQUES, JUAN CARLOS (FRANCIA)
Pompidou Hospital, University of Paris Descartes,
Paris
DEMARIA, ANTHONY N. (EE.UU.)
UCSD Medical Center, San Diego, California
DI CARLI, MARCELO (EE.UU.)
Harvard Medical School, Boston, MA
EZEKOWITZ, MICHAEL (EE.UU.)
Lankenau Medical Center, Medical Science Building,
Wynnewood, PA

FEIGENBAUM, HARVEY (EE.UU.)
Indiana University School of Medicine, Indianapolis
FERRARI, ROBERTO (CANADÁ)
University of Alberta, Edmonton, Alberta
FERRARIO, CARLOS (EE.UU.)
Wake Forest University School of Medicine, Winston-
Salem

FLATHER, MARCUS (GRAN BRETAÑA)
Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust
and Imperial College London

FUSTER, VALENTIN (EE.UU.)
The Mount Sinai Medical Center, New York
HERREROS, JESÚS (ESPAÑA)
Department of Cardiovascular Surgery, Valdecilla
University Hospital, Santander

JUFFÉ STEIN, ALBERTO (ESPAÑA)
Department of Cardiology, A Coruña University
Hospital, La Coruña

KASKI, JUAN CARLOS (GRAN BRETAÑA)
St George's University of London, Cardiovascular
Sciences Research Centre, Cranmer Terrace, London

KHANDERIA, BIJOY (EE.UU.)
Aurora Cardiovascular Services
KRUCOFF, MITCHELL W. (EE.UU.)
Duke University Medical Center, Durham

LÓPEZ SENDÓN, JOSÉ LUIS (ESPAÑA)
Hospital Universitario La Paz, Instituto de
Investigación La Paz, Madrid
LUSCHER, THOMAS (SUÍZA)
European Heart Journal, Zurich Heart House, Zurich,
Switzerland
MARZILLI, MARIO (ITALIA)
Cardiothoracic Department, Division of Cardiology,
University Hospital of Pisa
MAURER, GERALD (AUSTRIA)
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I,
Christian-Doppler-Klinik, Salzburg
MOHR, FRIEDRICH (ALEMANIA)
Herzzentrum Universität Leipzig, Leipzig
MOSS, ARTHUR (EE.UU.)
University of Rochester Medical Center, New York

NANDA, NAVIN (EE.UU.)
University of Alabama at Birmingham, Birmingham
NILSEN, DENNIS (NORUEGA)
Department of Cardiology, Stavanger University
Hospital, Stavanger
NOVITZKY, DIMITRI (EE.UU.)
James A Haley Veterans Hospital and the University
of South Florida, Tampa, Florida

PALACIOS, IGOR (EE.UU.)
Massachusetts General Hospital
PANZA, JULIO (EE.UU.)
MedStar Washington Hospital Center, Washington, DC

PICANO, EUGENIO (ITALIA)
Institute of Clinical Physiology, CNR, Pisa
PINSKI, SERGIO (EE.UU.)
Cleveland Clinic Florida

RASTAN, ARDAWAN (ALEMANIA)
Universitäts-Herzzentrum Freiburg-Bad Krozingen
SICOURI, SERGE (EE.UU.)
Masonic Medical Research Laboratory, Utica

STOLF, NOEDIR (BRASIL)
Discipline of Cardiovascular Surgery at Faculty of
Medicine of University of São Paulo

THEROUX, PIERRE (CANADÁ)
University of Toronto, Ontario
TOGNONI, GIANNI (ITALIA)
Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro, Chieti

VENTURA, HÉCTOR (EE.UU.)
Ochsner Clinical School-The University of
Louisiana School of Medicine, New Orleans

WIELGOSZ, ANDREAS (CANADÁ)
University of Calgary, Calgary, Alberta
ZANCHETTI, ALBERTO (ITALIA)
Università di Milano, Milan
ZIPES, DOUGLAS (EE.UU.)
Indiana University School of Medicine, Indianapolis

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente

RICARDO A. MIGLIORE

Vicepresidente 1°

ANA M. SALVATI

Vicepresidente 2°

LUIS E. QUINTANA

Secretario

CLAUDIO C. HIGA

Tesorero

PABLO G. STUTZBACH

Prosecretario

SERGIO J. BARATTA

Protesorero

MARIANO L. FALCONI

Vocales Titulares

VERÓNICA I. VOLBERG
MARCELO V. BOSCARÓ
FEDERICO M. CINTORA
GUILLERMO O. MIGLIARO

Vocal Suplentes

FÉLIX L. PINTOR
LILIA B. SCHIAVI
MARIO O. CORTE
RODRIGO A. DE LA FABA

Presidente Anterior

MIGUEL A. GONZÁLEZ

Revista Argentina de Cardiología

La Revista Argentina de Cardiología es propiedad de la Sociedad Argentina de Cardiología.

ISSN 0034-7000 ISSN versión electrónica 1850-3748 - Registro de la Propiedad Intelectual en trámite

Full English text available. Indexada en SciELO, Scopus, Embase, LILACS, Latindex, Redalyc, Dialnet y DOAJ. Incluida en el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas del CONICET.

VOL 86 N° 1 FEBRERO 2018

Dirección Científica y Administración

Azcuénaga 980 - (1115) Buenos Aires / Tel.: 4961-6027/8/9 / Fax: 4961-6020 / e-mail: revista@sac.org.ar / web site: www.sac.org.ar
Atención al público de lunes a viernes de 13 a 20 horas

Producción gráfica y editorial e imprenta

Estudio Sigma S.R.L.: José E. Uriburu 1252 - 8° F - (1114) Buenos Aires / Tel.: 4824-9431 / 4821-2702
e-mail: estsigma@gmail.com / web site: www.estudiosigma.com.ar

Suscripción Anual: \$ 1300 - Socios SAC: \$ 450



Uso apropiado de las estatinas en la Argentina Documento de posición

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

ÁREA DE CONSENSOS Y NORMAS

Director: Dr. Gustavo Giunta^{MTSAC}

Sub-Director: Dr. Maximiliano De Abreu^{MTSAC}

Secretario: Dr. Sebastián Peralta^{MTSAC}

Vocales

Dr. Gastón Procopio

Dr. Mario Cesar Spennato

Dr. Mariano Giorgi^{MTSAC}

Dr. Matías Galli

Dra. Milagros Seijo

Dr. Fernando Garagoli

Comité Asesor

Dr. Ignacio Bluro^{MTSAC}

Dr. Mariano Falconi^{MTSAC}

Dr. Ernesto Duronto^{MTSAC}

Las opiniones, pautas o lineamientos contenidos en los Consensos o Recomendaciones han sido diseñados y planteados en términos genéricos, a partir de la consideración de situaciones concebidas como un modelo teórico. Allí se describen distintas hipótesis alternativas para arribar a un diagnóstico, a la definición de un tratamiento y/o prevención de una determinada patología. De ningún modo puede interpretarse como un instructivo concreto ni como una indicación absoluta. La aplicación específica en el paciente individual de cualquiera de las descripciones generales obrantes en los Consensos o Recomendaciones dependerá del juicio médico del profesional interviniente y de las características y circunstancias que se presenten en torno al caso en cuestión, considerando los antecedentes personales del paciente y las condiciones específicas de la patología por tratar, los medios y recursos disponibles, la necesidad de adoptar medidas adicionales y/o complementarias, etc. La evaluación de estos antecedentes y factores quedará a criterio y responsabilidad del médico interviniente en la decisión clínica final que se adoptará.

Uso apropiado de las estatinas en la Argentina

Documento de posición

DIRECTOR

Walter Masson

COMITÉ DE REDACCIÓN

Alberto Cafferata
Pablo Corral
Melina Huerín

Augusto Lavalle-Cobo
Walter Masson
Andrés Rosende

Daniel Siniawski
Mariano Trevisán
Jorge Vilariño

COMITÉ REVISOR

Gustavo Calderón
Gustavo Giunta

Jorge Lerman
Alfredo Losada
Ricardo Rey

METODOLOGÍA

El presente documento de posicionamiento se realizó mediante la combinación de dos métodos de consenso: técnica Delphi y grupos nominales. El documento obtenido por estas técnicas se basó en la evidencia científica y en el juicio y experiencia clínica de un panel de expertos. En este caso se promovió la discusión crítica de varios expertos, mediante la reflexión individual de un cuestionario, y una nueva discusión grupal de los consensos y disensos alcanzados en la reflexión individual, coordinada por un facilitador.

Un total de 9 expertos formaron parte del “comité de redacción” que contestó un grupo de preguntas diseñadas para abordar el adecuado manejo de las estatinas en nuestro país, especificándose los objetivos del documento y la metodología de trabajo. Se analizaron todas las respuestas, agrupándolas según el grado de acuerdo. Las situaciones discordantes fueron motivo de reflexión grupal, hasta alcanzar un consenso entre todos los expertos. Se redactó un documento inicial de recomendaciones.

Un grupo de 5 expertos, independientes del grupo de trabajo que confeccionó el documento inicial, formó el “comité de revisión”, analizó el documento y estableció sugerencias y correcciones que fueron discutidas nuevamente hasta alcanzar un documento de consenso final.

El grado de recomendación y el nivel de evidencia utilizados para las recomendaciones finales se observan en la Tabla 1.

TABLA 1. Grado de recomendación y nivel de evidencia utilizados en este documento

Grado de recomendación	
Clase I	– Condiciones para las cuales hay evidencia y/o acuerdo general en que el tratamiento/procedimiento es beneficioso, útil y eficaz
Clase II	– Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad, eficacia del método, procedimiento y/o tratamiento
IIa	– El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia La utilidad/eficacia está menos establecida
IIb	– Evidencia (o acuerdo general) de que el tratamiento método/procedimiento no es útil/eficaz y en algunos casos puede ser perjudicial
Clase III	– Evidencia (o acuerdo general) de que el tratamiento método/procedimiento no es útil/eficaz y en algunos casos puede ser perjudicial
Nivel de evidencia	
A	– Evidencia sólida, proveniente de estudios clínicos aleatorizados o de cohortes con diseño adecuado para alcanzar conclusiones estadísticamente correctas y biológicamente significativas
B	– Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados
C	– Consenso de opinión de expertos

El documento analiza tres escenarios clínicos: 1) estatinas en prevención secundaria; 2) estatinas en prevención primaria; 3) manejo de los efectos adversos de las estatinas. Cada escenario está encabezado con una introducción en donde se describe la evidencia analizada por los expertos, seguida de las recomendaciones. Estas constan de un grado de recomendación y, en algunos casos, de un comentario adicional.

ESCENARIO I

Estatinas en **PREVENCIÓN SECUNDARIA**. Entendemos por prevención secundaria al paciente con antecedentes de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular (ACV) isquémico o enfermedad vascular periférica **clínica**.

La evidencia

Las estatinas inhiben la enzima HMG-CoA reductasa, bloqueando el paso limitante para la síntesis hepática de colesterol. En contexto de la prevención secundaria, la evidencia proveniente de los grandes ensayos aleatorizados con estatinas demuestra que la disminución del colesterol reduce la mortalidad cardiovascular, la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM), ACV y la necesidad de revascularización. En el estudio CARE, 4159 hombres y mujeres con IAM previo fueron aleatorizados a pravastatina 40 mg vs. placebo. (1) La rama tratada con estatinas mostró una reducción significativa del 24% en el punto final primario muerte coronaria o IAM. El estudio 4S comparó simvastatina vs. placebo en 4444 sujetos con IAM o enfermedad coronaria. (2) La simvastatina produjo un descenso del 30% de la mortalidad en un seguimiento promedio de 5,4 años. El ensayo LIPID asignó en forma aleatoria 9014 pacientes a pravastatina 40 mg vs. placebo, con un seguimiento promedio de 6,1 años. (3) La rama tratamiento mostró una reducción del 24% en la mortalidad cardiovascular y del 14,1%

en la mortalidad total. En el estudio HPS, 20.536 pacientes con enfermedad coronaria, enfermedad vascular en otro territorio o diabetes fueron asignados a tratamiento con simvastatina 40 mg o placebo durante un período promedio de 5 años. (4) Los pacientes tratados con estatinas tuvieron una reducción significativa de la mortalidad total (12,9% vs. 14,7%; $p = 0,0003$), que se debía fundamentalmente a una reducción de la mortalidad coronaria del 18%, altamente significativa (5,7% vs. 6,9%; $p = 0,0005$). La simvastatina redujo también en forma significativa la tasa de muerte coronaria e IAM no mortal (8,7% vs. 11,8%; $p = 0,0001$), la tasa de ictus mortal y no mortal (4,3% vs. 5,7%; $p < 0,0001$) y la tasa de revascularización (9,1% vs. 11,7%; $p < 0,0001$). El ensayo PROSPER aleatorizó a 5804 sujetos de entre 70 y 84 años a pravastatina 40 mg vs. placebo. (5) La pravastatina redujo significativamente un 15% la incidencia del punto final primario de muerte coronaria, IAM o ACV. Finalmente, en los últimos años, se diseñaron estudios para analizar la hipótesis de que con un tratamiento más intensivo con estatinas se podría lograr un beneficio mayor. El estudio PROVE-IT incluyó 4162 pacientes con síndrome coronario agudo, que fueron aleatorizados a una estrategia "intensiva" (atorvastatina 80 mg) vs. una estrategia "estándar" (pravastatina 40 mg). (6) El punto final primario a 2 años compuesto por muerte, IAM, angina inestable, ACV o revascularización disminuyó significativamente un 16% en la rama intensiva. El ensayo A to Z aleatorizó 4497 sujetos con síndrome coronario agudo a simvastatina 40 mg en el primer mes y luego 80 mg vs. placebo los primeros 4 meses seguido de simvastatina 20 mg. (7) Luego de 2 años hubo una reducción no significativa del punto final primario de muerte cardiovascular, IAM, ACV o readmisión por síndrome coronario del 11%, con una disminución significativa del 25% en la muerte cardiovascular en la rama intensiva. El estudio TNT incluyó 10.001 pacientes con enfermedad coronaria crónica que fueron asignados en forma aleatoria a atorvastatina 10 mg vs. atorvastatina 80 mg. (8) El punto final primario para un evento cardiovascular mayor fue menor en el grupo tratado con dosis altas de estatinas (8,7% vs. 10,9%, RRR 22%; $p < 0,001$). Finalmente, el ensayo clínico IDEAL aleatorizó 8888 sujetos con antecedente de IAM a una estrategia de simvastatina 20/40 mg vs. atorvastatina 80 mg. (9) Con una media de seguimiento de 4,8 años, el punto final primario de muerte coronaria, paro cardíaco resucitado y IAM ocurrió menos frecuentemente, aunque en forma no significativa, en la estrategia más intensiva. Sin embargo, hubo una reducción significativa del 13% en los eventos cardiovasculares mayores a favor de la rama que utilizó estatinas en dosis altas. Un metaanálisis que incluyó estos cuatro últimos ensayos mostró que el C-LDL promedio de 130 mg/dL se redujo a 101 mg/dL en el tratamiento "convencional" y a 75 mg/dL con el tratamiento "intensivo". (10) Esta diferencia se asoció con una reducción significativa del 16% en el punto final muerte cardiovascular o IAM, con un descenso también significativo en la incidencia de IAM y de ACV.

Las recomendaciones

1) Todos los pacientes deberían recibir inicialmente estatinas de alta potencia o eficacia. **Nivel de recomendación: I A**

Comentario: se consideran estatinas de alta potencia o eficacia la atorvastatina 40-80 mg/día y la rosuvastatina 20-40 mg/día. La indicación debería realizarse tempranamente (en la internación) en los casos de los pacientes que cursan un evento agudo.

2) El objetivo de C-LDL debería ser < 70 mg/dL o una reducción del 50%. *#

*Es razonable buscar un valor más bajo de C-LDL (< 55 mg/dL) en pacientes con riesgo extremo:

- Enfermedad coronaria y diabetes.
- Enfermedad coronaria e hipercolesterolemia familiar.
- Enfermedad coronaria progresiva a pesar del tratamiento.
- Enfermedad coronaria y antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular temprana.

El objetivo de buscar una reducción de al menos el 50% es más relevante cuando el paciente tiene un valor basal de C-LDL entre 70 y 135 mg/dL. **Nivel de recomendación: I B**

Comentario: los ensayos clínicos aleatorizados que compararon estatinas contra placebo, o altas dosis vs. bajas dosis de estatinas, no guiaron el tratamiento basándose en "metas" de colesterol plasmático. Esto generó que una reciente guía norteamericana se muestre a favor de la estrategia "Fire and Forget", indicando estatinas de alta intensidad (aunque no todas las estatinas/dosis recomendadas por dichas guías fueron evaluadas en ensayos aleatorizados en prevención secundaria), justificada por el respaldo de la evidencia, porque simplificaba la administración de estatinas y porque fortalecía la indicación de estatinas de alta potencia por sobre otros hipolipemiantes con menos evidencia en ese momento histórico. (11) Establecer metas en prevención secundaria puede ocasionar, además, que muchos pacientes reciban incorrectamente dosis moderadas o bajas de estatinas si su C-LDL cumple con el objetivo terapéutico (por ejemplo pacientes diabéticos tipo 2, los cuales característicamente tienen niveles de C-LDL no tan elevados, pero cuyo riesgo de eventos se encuentra muy incrementado).

Sin embargo, una asociación lineal entre los valores de C-LDL y el riesgo de enfermedad cardiovascular fue informada sistemáticamente por múltiples estudios de aleatorización mendeliana, estudios epidemiológicos de cohorte y ensayos clínicos. (12) Del mismo modo, al observar ciertos análisis secundarios de algunos ensayos clínicos y metaanálisis, la evidencia muestra una relación directa entre los valores de C-LDL alcanzados y los eventos clínicos, sin encontrar un valor mínimo de colesterol C-LDL por debajo del cual el descenso de sus niveles

no traiga aparejado un descenso del riesgo. (13-15) Esto último se vuelve a observar (y con valores más bajos aún de C-LDL) en los últimos ensayos clínicos que agregaron fármacos no estatínicos a pacientes en prevención secundaria medicados con estatinas (ezetimibe e inhibidores de la PCSK9) (16-18) La teoría de “cuanto más bajo mejor”, en cuanto a los niveles de C-LDL, cobra nuevamente relevancia. De hecho, la mayoría de las guías actuales a nivel mundial recomiendan seguir una meta u objetivo terapéutico de C-LDL. (19-21) Asimismo, a favor de “Treat to target”, existe evidencia de que mejora la adherencia de los pacientes a las estatinas. (22)

Finalmente, algunas guías más recientes sugieren una nueva categoría de riesgo: riesgo extremo. (23) Dentro de esta categoría se encuentran muchos de los pacientes en prevención secundaria, para los que se recomienda una meta de C-LDL más exigente (< 55 mg/dL). La sugerencia de considerar esta nueva categoría de riesgo surge a partir de los resultados del estudio IMPROVE-IT, ensayo que no estaba finalizado al escribirse las controvertidas guías norteamericanas del año 2013.

Por lo tanto, la recomendación de este panel de expertos es, en primer lugar, indicar dosis de estatinas de alta eficacia en todos los casos y, en forma secundaria, buscar y asegurar que los objetivos terapéuticos se cumplan.

3) El objetivo de colesterol no HDL (C-no HDL) debería ser < 100 mg/dL.

Nivel de recomendación: IIa B

Comentario: al igual que respecto del C-LDL, no se diseñaron trabajos clínicos aleatorizados con el objetivo de buscar metas terapéuticas de C-no HDL. Sin embargo, varios estudios muestran que el C-no HDL fue un excelente marcador de partículas aterogénicas y mejor predictor de eventos vasculares en comparación con el C-LDL. (24-26) Esto último es más relevante en pacientes con triglicéridos elevados.

Asimismo, muchos datos provenientes de estudios epidemiológicos y de ensayos clínicos muestran una asociación lineal entre los niveles de C-no HDL alcanzados y los eventos clínicos, sin encontrar un nivel crítico en el cual los eventos cardiovasculares no sigan disminuyendo. (24,27) Por último, múltiples guías han sugerido utilizar el C-no HDL como objetivo secundario, fundamentalmente en pacientes con triglicéridos elevados. (19-21)

Por lo tanto, la recomendación de este panel de expertos es, en primer lugar, indicar dosis de estatinas de alta eficacia en todos los casos y, en forma secundaria, buscar y asegurar que los objetivos terapéuticos se cumplan, siendo el valor de C-LDL el objetivo primario y el nivel de C-no HDL el objetivo secundario.

4) En los casos de intolerancia a las estatinas de alta intensidad recomendamos intentar utilizar la máxima dosis tolerada, incluyendo otras estatinas (tipo y dosis) de potencia leve-moderada y eventualmente asociar otro hipolipemiente para alcanzar la meta de C-LDL.

Nivel de recomendación: IIa A

Comentario: en prevención secundaria, los primeros estudios clínicos que evaluaron dosis leves o moderadas de estatinas demostraron beneficio clínico significativo cuando se obtuvieron reducciones del C-LDL acordes con la dosis utilizada (1-5). El empleo de estatinas de menor potencia y el uso de dosis más bajas son estrategias válidas para intentar reducir el riesgo del paciente que queda identificado como “intolerante” a las dosis de estatinas de alta intensidad recomendadas como primera opción por este consenso. Asimismo, el ezetimibe y los inhibidores de la PCSK9 serían alternativas terapéuticas respaldadas por ensayos clínicos recientes (16-17) y pueden utilizarse en los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular que no toleran las estatinas de alta intensidad y, como consecuencia, no alcanzan las metas recomendadas.

5) Una vez indicada, deberíamos mantener la dosis de estatinas de alta potencia indefinidamente.

Nivel de recomendación: I B

Comentario: la mayoría de los estudios clínicos que compararon estatinas vs. placebo en prevención secundaria tuvieron un seguimiento promedio cercano a los 5 años y demostraron un beneficio incremental con el correr del tiempo.

Luego de observar que las personas que tienen niveles más bajos de C-LDL durante toda la vida (dado por mutaciones genéticas involucradas en el metabolismo del colesterol) muestran menos eventos cardiovasculares, Brown y Goldstein propusieron que no solo es relevante cuán bajo es el nivel de C-LDL, sino cuánto tiempo se mantiene dicha situación favorable. (28)

Una reciente publicación mostró que el tratamiento con estatinas en prevención primaria durante cinco años se asoció con una mejoría en la sobrevivencia y con una disminución de la incidencia de enfermedad cardiovascular a los 20 años. (29) Si bien no contamos con otros ensayos clínicos con seguimientos muy prolongados, las consideraciones comentadas anteriormente sugieren que deberíamos mantener la dosis de estatinas indefinidamente en este grupo de pacientes.

6) La recomendación sobre el uso de estatinas de alta potencia, en principio, sería independiente de la edad del paciente (edad adulta).

Nivel de recomendación: IIa B

Comentario: el cúmulo de evidencia disponible demuestra un beneficio contundente del tratamiento con estatinas, independientemente de factores como sexo y edad. Sin embargo, la población añosa (> 75 años) está

subrepresentada en los ensayos clínicos. Uno de los principales estudios que incorporó pacientes de mayor edad fue el PROSPER, (5) que incluyó más de 5000 sujetos en prevención primaria de alto riesgo y en prevención secundaria, entre 70 y 82 años. En el HPS (4) (más de 20.000 individuos en prevención primaria y secundaria) se incluyeron pacientes de hasta 80 años (más de 5000 pacientes tenían más de 70 años). Estos estudios incluyeron sujetos que al terminar el seguimiento tenían incluso hasta 85 años (PROSPER incluyó sujetos de hasta 82 años y el seguimiento fue de 3 años y HPS incluyó sujetos de hasta 80 años y el seguimiento fue de 5 años). Sin embargo, estos dos estudios emplearon estatinas de moderada intensidad (pravastatina 40 mg/día y simvastatina 40 mg/día). Por lo tanto, en la población añosa, cada paciente deberá ser evaluado en forma personalizada considerando sus comorbilidades y tratamientos concomitantes. Ante pacientes de muy alto riesgo con buena tolerancia parece razonable indicar estatinas de alta intensidad, aunque podrían considerarse también en este escenario, estatinas de intensidad moderada.

ESCENARIO II

Estatinas en **PREVENCIÓN PRIMARIA**. Entendemos por prevención primaria al paciente **SIN** antecedentes de enfermedad coronaria, AVC isquémico o enfermedad vascular periférica **clínica**. Se incluyen en esta sección los pacientes diabéticos o renales crónicos sin antecedentes vasculares, aunque con un riesgo cardiovascular mayor y, en muchos casos, similar al de los sujetos en prevención secundaria.

La evidencia

Varios ensayos evaluaron el impacto de las estatinas en sujetos sin antecedentes cardiovasculares previos. El estudio WOSCOPS demostró en 6595 hombres hipercolesterolémicos que el tratamiento con pravastatina 40 mg por 5 años redujo un 31% la incidencia de IAM y muerte cardiovascular, un 31% la aparición de IAM y un 28% la ocurrencia de muerte por enfermedad coronaria en comparación con el grupo placebo. (30) El ensayo AFCAPS/TexCAPS, que comparó lovastatina vs. placebo en 6605 hombres y mujeres con niveles de colesterol promedio, demostró una reducción significativa del punto final primario (IAM, angina inestable o muerte súbita) en un 37% en el grupo medicado con estatinas. (31) El estudio ALLHAT-LLT comparó pravastatina 40 mg vs. tratamiento habitual en 10355 sujetos con C-LDL entre 120 y 189 mg/dL y al menos un factor de riesgo adicional. (32) Este estudio no encontró diferencias en el punto final primario de mortalidad y mostró una tendencia no significativa en la reducción del punto final secundario de mortalidad de origen coronario o IAM (RRR 9%), aunque presentó debilidades metodológicas y una reducción de solo el 17% en el grupo tratado farmacológicamente. El ensayo clínico ASCOT-LLA aleatorizó 10297 pacientes con al menos tres factores de riesgo a atorvastatina 10 mg vs. placebo. Debió suspenderse tempranamente (mediana de seguimiento de 3,3 años) al encontrar una reducción significativa del 38% en el punto final primario de muerte por enfermedad coronaria y IAM. (33) El estudio japonés MEGA asignó en forma aleatoria 7832 pacientes a pravastatina 10-20 mg vs. placebo por un período de 5 años. El punto final primario, compuesto por muerte cardíaca, IAM, angina inestable o revascularización, disminuyó significativamente el 33% en el grupo de sujetos tratados con estatinas. (34) El estudio JUPITER comparó el efecto de la rosuvastatina 20 mg vs. placebo en 17.802 sujetos con C-LDL considerado "normal" (< 130 mg/dL) con proteína C reactiva (PCR) ≥ 2 mg/L. (35) El punto final primario fue una combinación de muerte cardiovascular, IAM, ACV, revascularización y hospitalización por angina inestable. El estudio se suspendió tras un seguimiento medio de 1,9 años al detectarse una reducción significativa del punto final primario del 44%, una reducción del 54% en la ocurrencia de IAM, una disminución del 48% en la aparición de ACV y una reducción del 20% en la mortalidad. Finalmente, el estudio HOPE-3 incluyó 12705 pacientes sin enfermedad cardiovascular y con riesgo cardiovascular intermedio. (36) Los sujetos fueron aleatorizados en un diseño factorial 2 x 2 a candesartan/hidroclorotiazida o placebo y rosuvastatina 10 mg o placebo. El punto final primario (muerte cardiovascular, IAM, ACV) se observó en el 3,7% en el grupo rosuvastatina y en el 4,8% en el grupo placebo (RR 26% (IC 95% 9%-36%), p = 0,002). Una revisión sistemática, que incluyó 5634 sujetos en prevención primaria, mostró que las estatinas en comparación con placebo reducen los eventos cardiovasculares un 25% (RR 0,75; IC 95% 0,70-0,81); los eventos coronarios un 27% (RR 0,73; IC 95% 0,67-0,80), los ACV un 22% (RR 0,78; IC 95% 0,68-0,89) y la revascularización un 38% (RR 0,62; IC 95% 0,54-0,72). (37)

Las recomendaciones

1) En la Tabla 2 se observan los grupos de pacientes en prevención primaria en los cuales recomendamos iniciar estatinas y los niveles de C-LDL y C-no HDL propuestos como metas terapéuticas en cada caso.

Comentario: estimar el riesgo cardiovascular con los puntajes de riesgo tradicionales no es apropiado en los pacientes con hipercolesterolemia familiar. Además, el riesgo elevado relacionado con dicha patología puede ser sustancialmente mejorado por el tratamiento temprano con estatinas. Recomendamos en estos pacientes administrar dosis de estatinas de alta intensidad y evaluar la combinación de fármacos hipolipemiantes cuando los objetivos terapéuticos propuestos no se cumplan.

TABLA 2. Indicación de estatinas en prevención primaria

Grupo de pacientes	Tipo de estatinas [#]	Nivel de recomendación	Nivel de C-LDL (mg/dL) sugerido como meta	Nivel de C-noHDL (mg/dL) sugerido como meta
Hipercolesterolemia familiar	Alta intensidad	I C	< 100 o 50% de reducción	< 130
IRC moderada (TFG 30- 59 mL/min/1,73 m ²) o severa (TFG < 30 mL/min/1,73m ²) sin hemodiálisis	Moderada intensidad	I B	< 100 o 50% de reducción*	< 130
Diabético con 1 o más FR o daño de órgano blanco	Alta intensidad	I A	< 70 o 50% de reducción*	< 100
Diabético sin otros FR o daño de órgano blanco	Moderada intensidad	Ila A	< 100 o 50% de reducción* Razonable < 70 mg/dL o 50% de reducción*	< 130 Razonable: < 100
C-LDL > 190 mg/dL	Alta intensidad	I B	< 100 o 50% de reducción	< 130
Riesgo cardiovascular alto o muy alto por puntaje de riesgo (≥ 20%)	Moderada a alta intensidad	I B	< 100 o 50% de reducción* Razonable: < 70 o 50% de reducción*	< 130 Razonable: < 100
Riesgo cardiovascular moderado por puntaje de riesgo (10-19%) con 1 o más FR o PCR > 2 mg/L	Moderada a alta intensidad	Ila B	< 100 o 50% de reducción*	< 130
Ateromatosis subclínica: – Placa arterial periférica significativa (carotídea, femoral o aórtica) – Score (puntaje)de calcio coronario > percentil 75 o > 300 unidades Agatston – Placa coronaria en angiotomografía	Moderada a alta intensidad	Ila C	< 70 o 50% de reducción*	< 100

Estatinas de alta intensidad: atorvastatina 40-80 mg, rosuvastatina 20-40 mg. Estatinas de moderada intensidad: atorvastatina 10-20 mg, rosuvastatina 5-10 mg, simvastatina 20-40 mg, fluvastatina XL 80 mg.

* El objetivo de buscar una reducción de al menos el 50% es más relevante cuando el paciente tiene un valor basal de C-LDL entre 70 y 135 mg/dL.
IRC: insuficiencia renal crónica; TFG: tasa de filtrado glomerular; FR: factores de riesgo; PCR: proteína C reactiva.

Un reciente subanálisis del estudio WOSCOPS demostró que, en los pacientes en prevención primaria con un C-LDL basal ≥ 190 mg/dL, la administración de pravastatina en comparación con el placebo redujo el riesgo de eventos cardiovasculares mayores un 25% ($p = 0,037$) durante el seguimiento del ensayo original y disminuyó el riesgo de muerte cardiovascular y muerte de cualquier causa un 25% ($p = 0,009$) y 18% ($p = 0,004$), respectivamente, en el seguimiento observacional posterior al estudio a 20 años . (38)

Desafortunadamente, los pacientes con insuficiencia renal, en especial los cuadros más avanzados, fueron generalmente excluidos de los ensayos clínicos. Como consecuencia, el impacto de las estatinas en esta población surge de análisis *post hoc*. Una excepción es el estudio SHARP, el cual mostró una reducción de los eventos cardiovasculares del 17% (RR 0,83, IC 95% 0,74-0,94; $p = 0,0021$) con la combinación de simvastatina y ezetimibe en comparación con el placebo, en una población de pacientes con insuficiencia renal crónica sin antecedentes de enfermedad coronaria. (39) Asimismo, una reciente revisión sistemática mostró que las estatinas disminuyeron la muerte y los eventos cardiovasculares mayores un 20% en pacientes con insuficiencia renal sin hemodiálisis (40). Sin embargo, dos ensayos clínicos no pudieron demostrar el beneficio de las estatinas en los pacientes en hemodiálisis (enfermedad en fase terminal). (41,42)

Múltiples estudios epidemiológicos demostraron que la presencia de ateromatosis subclínica se asoció con un alto o muy alto riesgo cardiovascular (43-45). No contamos con grandes estudios clínicos específicamente diseña-

dos para evaluar el impacto de las estatinas en pacientes con ateromatosis subclínica. En un estudio aleatorizado de menores dimensiones, Arad y cols. evaluaron el efecto de administrar atorvastatina 20 mg más vitaminas C y E vs. placebo en una población en prevención primaria ($n = 1005$) con un puntaje (*score*) de calcio elevado ($>$ percentil 80). (46) Luego de 4,3 años de seguimiento promedio, el grupo tratado con estatinas mostró una tendencia estadísticamente no significativa a tener menos eventos cardiovasculares (6,9% vs. 9,9%, $p = 0,08$). En el subgrupo de pacientes con un *score* de calcio más elevado (> 400 UA), la administración de atorvastatina se asoció con una reducción significativa de los eventos cardiovasculares del 42% (8,7% vs. 15%, $p = 0,04$). Es importante remarcar que dicho estudio presentó algunas limitaciones metodológicas, falta de poder para demostrar una asociación significativa en la población total y usó concomitantemente suplementos vitamínicos que, a la fecha, no han mostrado beneficio en la prevención cardiovascular. Por otro lado, al menos evaluando el *score* de calcio coronario, algunos estudios revelaron que, en la población de riesgo intermedio, basarse en dicho marcador para indicar las estatinas fue costo-efectivo. (47,48)

En lo que respecta a los diabéticos, el estudio CARDS demostró que la administración de atorvastatina 10 mg/día en pacientes diabéticos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, redujo significativamente los eventos cardiovasculares mayores. (49) Un metaanálisis que incluyó solo pacientes con diabetes (14 ensayos clínicos aleatorizados, 18.686 pacientes) demostró que la terapia con estatinas redujo 9% la mortalidad de cualquier causa y un 21% los eventos cardiovasculares mayores. (50) La reducción en términos porcentuales se observó de forma similar en los sujetos con eventos cardiovasculares previos o sin ellos.

2) Una vez indicado, deberíamos mantener el tratamiento en forma indefinida, salvo ante la aparición de algún efecto adverso relevante que lo justifique.

Nivel de recomendación: I B

Comentario: diversos estudios de aleatorización mendeliana demostraron la reducción del riesgo cardiovascular con la exposición a niveles bajos de colesterol desde el nacimiento (12). El concepto propuesto por Brown y Goldstein acerca de que “no solo importa cuán bajo es el nivel de C-LDL sino por cuánto tiempo” apoya dichos hallazgos. (28) Estos resultados se alinean con el beneficio incremental observado en estudios clínicos con estatinas que extendieron el seguimiento por un lapso prolongado. Por ejemplo, un estudio con estatinas en prevención primaria demuestra que el beneficio de las estatinas administradas durante 5 años se mantuvo a largo plazo (20 años). (29) Si bien no contamos con otros ensayos clínicos con seguimientos muy prolongados, las consideraciones comentadas anteriormente sugieren que deberíamos mantener la dosis de estatinas indefinidamente una vez indicadas.

3) La recomendación, en principio, sería independientemente de la edad.

Nivel de recomendación: IIa C

Comentario: la población añosa (> 75 años) está subrepresentada en los ensayos clínicos. Uno de los principales estudios fue el PROSPER (5), que incluyó más 5000 sujetos en prevención primaria de alto riesgo y en prevención secundaria, entre 70 y 82 años. En el HPS (4) (más de 20000 individuos en prevención primaria y secundaria) se incluyeron pacientes de hasta 80 años (más de 5000 pacientes tenían más de 70 años). Estos estudios incluyeron sujetos que al terminar el seguimiento tenían incluso hasta 85 años (PROSPER incluyó sujetos de hasta 82 años y el seguimiento fue de 3 años y HPS incluyó sujetos de hasta 80 años y el seguimiento fue de 5 años). Un reciente meta-análisis que evaluó a los sujetos > 65 años en prevención primaria (24.674 pacientes de 8 estudios) demostró que las estatinas redujeron la incidencia de IAM y ACV sin impacto en la mortalidad. (51)

Es probable que, en este subgrupo de pacientes añosos, el puntaje de riesgo calculado sea elevado e indique el uso de estatinas (básicamente por la propia edad). Sin embargo, el hecho de que hayan pasado la mayor parte de su vida sin un evento vascular sugiere un “genio benigno” y, por lo tanto, el beneficio de la terapia con estatinas tal vez no sea muy elevado. En consecuencia, en la población añosa, cada paciente deberá ser evaluado en forma personalizada considerando sus comorbilidades y tratamientos concomitantes. Ante pacientes de alto o muy alto riesgo con buena tolerancia parece razonable indicar estatinas.

En la población más joven (< 40 años), salvo en los casos con una dislipidemia genéticamente determinada (por ejemplo: hipercolesterolemia familiar), la recomendación de dar estatinas según los criterios generales expresados en estas recomendaciones deberán evaluarse individualmente, dado que esta población también está subrepresentada en los ensayos clínicos.

ESCENARIO III

Manejo de las estatinas en el contexto de efectos colaterales.

La evidencia

Las estatinas constituyen el grupo de fármacos hipolipemiantes más utilizados en nuestro país. En los ensayos clínicos, la incidencia de efectos adversos clínicamente relevantes (incluida la afectación muscular) fue similar al grupo placebo (52). Probablemente, la miopatía sea el efecto adverso más difundido en la comunidad médica

y, en cierto modo, la situación más conflictiva. La miopatía incluye las mialgias (dolores musculares sin elevación de la CPK), la miositis (síntomas con elevación de la CPK) y la rabdomiólisis, situación excepcional en donde, además de los síntomas, el valor de la CPK supera 10 veces el valor normal y suele afectarse la función renal. La elevación clínicamente relevante de la CPK (10 veces o más el valor límite normal) ocurre entre 1 en 1000 y 1 en 10.000 pacientes por año. (53)

A diferencia del efecto placebo, en el que la creencia en la eficacia de un fármaco mejora los síntomas de un paciente, el efecto nocebo ejerce una influencia negativa sobre el sujeto, quien se siente peor si tiene la expectativa de que un tratamiento pueda hacerle daño. Una reciente publicación, que analizó a los pacientes del estudio ASCOT-LLA, no informó un exceso de efectos adversos musculares relacionados con la toma de atorvastatina durante la fase aleatorizada y ciega del estudio. (54) Sin embargo, en la fase abierta (suspendido el enmascaramiento), los síntomas musculares fueron más frecuentes entre las personas que tomaban dichos fármacos en comparación con el placebo. La explicación, al menos en parte, estaría dada por el efecto nocebo. La aparición de dicho efecto podría estar relacionada con la percepción inadecuada del paciente sobre el uso de estatinas, basada en informes negativos de la prensa o una mala comprensión de los prospectos que acompañan las presentaciones farmacéuticas. (55,56)

A diferencia de lo que ocurre en los grandes ensayos clínicos, en los registros, la aparición de miopatía es mucho más frecuente: oscila entre el 7 y el 29%. (57-61) La mayoría de estos efectos adversos son leves, no comprometen clínicamente al paciente y, manejados correctamente, no deberían cambiar sustancialmente el tratamiento en la mayoría de los casos. Sin embargo, en la práctica, la principal causa de la noadherencia a la indicación de estatinas o de la discontinuación de estas es la aparición de efectos adversos. Las causas son múltiples e involucran tanto al paciente cuanto a los prejuicios del profesional médico actuante. (62) Esto último no constituye un tema menor, ya que la menor adherencia a las estatinas impacta directamente sobre la incidencia de eventos cardiovasculares en nuestros pacientes. (63)

El problema de los ensayos clínicos es que podrían seleccionar demasiado a los pacientes (excluyendo a aquellos con factores de riesgo para miopatías). Por otro lado, la mayoría de los registros no tiene un grupo control para poder comparar los resultados.

El estudio STOMP, pequeño estudio aleatorizado específicamente diseñado para objetivar el efecto de las estatinas sobre el músculo esquelético, asignó en forma aleatoria 420 pacientes a atorvastatina 80 mg vs. placebo durante 6 meses (64). El 9,4% del grupo intervención y el 4,6% de los pacientes asignados al grupo placebo presentaron mialgias ($p = 0,054$).

Por otro lado, algunos estudios demuestran que una gran proporción de pacientes que mostraron intolerancia a alguna estatina, toleran y puede continuar el tratamiento con otra estatina/otra dosis. (60,65)

Existe una importante heterogeneidad en la definición de “intolerancia a las estatinas”. Los estudios clínicos utilizan diferentes definiciones y los resultados muchas veces no son comparables. En términos generales, la intolerancia a las estatinas se entiende como la incapacidad de continuar usando una estatina para reducir el riesgo cardiovascular, debido al desarrollo de síntomas o anomalías del laboratorio atribuibles a la iniciación o escalamiento de la dosis. En la actualidad existe una necesidad insatisfecha de establecer una definición común de la intolerancia a las estatinas para asegurar un uso clínico apropiado de esta importante clase de fármacos. Desarrollar una definición de consenso sobre la intolerancia a las estatinas podría tener un impacto positivo tanto en la investigación como en la gestión clínica. (66)

Finalmente, la aparición de efectos adversos puede precipitar la discontinuación de la medicación, hecho que acarrearía consecuencias deletéreas principalmente en los grupos de mayor riesgo. En un análisis reciente de pacientes con intolerancia a las estatinas luego de un evento coronario se evidenció que la suspensión de la estatina se asoció con un aumento en la aparición de eventos vasculares (IAM recurrente en un 36% y eventos coronarios en un 43%). (67)

Las recomendaciones

1) Siempre que el cuadro clínico lo permita (quedarían excluidos los síndromes coronarios agudos), sería razonable tener una CPK y un hepatograma basal antes de recibir estatinas.

Nivel de recomendación: I C

Comentario: aunque no parece imprescindible contar con el dosaje de CPK y transaminasas antes de iniciar la terapéutica con estatinas (la probabilidad de encontrar un cuadro clínico asintomático es muy baja), si fuera posible, sería razonable solicitarlo. Las elevaciones menores de las transaminasas por esteatosis hepática en contexto de síndrome metabólico o diabetes no debería ser una causa para no prescribir estatinas.

2) Siempre que el contexto clínico lo permita, sería razonable tener una TSH basal antes de recibir estatinas.

Nivel de recomendación: I C

Comentario: conocer el perfil tiroideo mejora el diagnóstico de las dislipidemias. Por otro lado, el valor real del C-LDL basal puede estar influenciado en un contexto de disfunción tiroidea. Finalmente, el paciente con trastornos tiroideos podría tener más riesgo de efectos adversos relacionados con las estatinas (miopatía). En

ese sentido, si bien no es imprescindible solicitar TSH a todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento con estatinas, sería razonable hacerlo.

3) No aconsejamos solicitar sistemáticamente en el seguimiento un dosaje de CPK o hepatograma en el paciente ASINTOMÁTICO.

Nivel de recomendación: I C

Comentario: la incidencia de efectos adversos clínicamente relevantes es baja. La presencia de alteraciones menores en estos marcadores, en los pacientes asintomáticos, podría generar suspensiones o modificaciones en las dosis de estatinas recomendadas con fuerte evidencia en la reducción de eventos cardiovasculares.

4) Deberíamos solicitar en el seguimiento un dosaje de CPK o un hepatograma o ambos en el paciente SINTOMÁTICO, en el cual sospechamos un efecto adverso asociado al uso de estatinas.

Nivel de recomendación: I C

Comentario: si el paciente tiene clínica compatible con miositis o hepatitis, debería estudiarse, independientemente del papel que desempeñen las estatinas en dichos procesos. Verificar una elevación en los niveles de CPK o de las transaminasas o de ambas frente a síntomas que sugieran intolerancia es un elemento importante para tener en cuenta con miras a las opciones futuras del paciente en lo que respecta a las estatinas.

5) En el paciente ASINTOMÁTICO, si por alguna razón le han solicitado un valor de CPK (no recomendado por este consenso), se aconseja:

- Siempre evaluar otras causas secundarias que justifiquen el aumento de la CPK.
- Suspender la estatina si el valor de CPK supera 10 veces el valor normal. Reevaluar en 2-4 semanas.
- Si el incremento de la CPK representa entre 4 y 10 veces el valor normal se podrían mantener las estatinas y vigilar la CPK en un siguiente dosaje entre las 2 y 4 semanas, monitorizando la aparición de síntomas.
- Se recomienda no realizar actividad física el día previo a la medición de CPK.

Nivel de recomendación: I C

6) En el paciente SINTOMÁTICO para mialgia se recomienda:

- Siempre evaluar otras causas secundarias que justifiquen las mialgias o el aumento de la CPK o ambos factores.
- Se recomienda no realizar actividad física el día previo a la medición de CPK.
- Si el incremento de la CPK es < 4 veces el valor normal, se podría bajar la dosis de la estatina o cambiar de estatina y reevaluar el nivel de CPK en 2 a 4 semanas.
- Si el incremento de la CPK es > 4 veces el valor normal, debería suspenderse la estatina y reevaluar el nivel de CPK en 4-6 semanas, preferentemente hasta la normalización de los síntomas y el valor de CPK.
- La persistencia de los síntomas luego de un período de “washout” debería hacernos sospechar otra causa de mialgias.
- La reposición de la estatina (re-desafío) puede ayudarnos a establecer causalidad.
- El uso de una estatina alternativa o de una estatina en dosis más bajas con eficacia demostrada en ensayos clínicos podría ser una herramienta útil cuando el riesgo cardiovascular del paciente justifica la reutilización de dichos fármacos hipolipemiantes.
- Este panel de expertos no recomienda suplementos para aliviar los síntomas musculares (vitaminas, coenzima Q10) dada la falta de evidencia suficiente para apoyar su uso.

Nivel de recomendación: I C

7) Ante un nivel de transaminasas 3 veces por encima del valor normal se sugiere suspender la estatina y reevaluar en 2-4 semanas.

Nivel de recomendación: I C.

Comentario: la elevación persistente (> 3 veces el valor normal) en el nivel de transaminasas es un hecho infrecuente. Se calcula que el 1% de la población general puede mostrar este hallazgo, cifra que aumentaría al 2-3% en los sujetos medicados con altas dosis de estatinas. (68) El daño hepático irreversible es excepcional, dado que la modificación de estos marcadores no suele asociarse con cambios histopatológicos. La toxicidad hepática por fármacos es infrecuente en el contexto de un valor de bilirrubina que no supere dos veces el valor normal. Los cambios en el nivel de transaminasas pueden retornar a los valores basales sin mediar un cambio en la dosis de estatinas. Asimismo, ante la reposición de las estatinas, no necesariamente se modificarán dichos marcadores hepáticos nuevamente.

Se recomienda evaluar otras causas secundarias que justifiquen la alteración del hepatograma.

8) Se recomienda utilizar la siguiente definición de “intolerancia a las estatinas”: se define como “intolerancia a las estatinas” el cuadro clínico caracterizado por la incapacidad de tolerar al menos 2 estatinas (una estatina en la dosis diaria más baja y otra en cualquier dosis diaria) debido a síntomas musculares clínicamente plausibles, relacionados temporalmente con el tratamiento y reversibles con su discontinuación. La reposición de la estatina (re-desafío) puede ayudarnos a establecer causalidad.

Nivel de recomendación: I C

Comentario: es extremadamente importante, antes de clasificar a un paciente como “intolerante”, agotar todas las instancias, descartar otras causas secundarias y ponderar el extraordinario beneficio clínico que se pierde al no dar estatinas a quienes por su riesgo cardiovascular así lo requieran.

La aparición de efectos adversos puede precipitar la discontinuación de la medicación, hecho que acarrearía consecuencias deletéreas principalmente en los grupos de mayor riesgo. En un análisis reciente de pacientes con intolerancia a las estatinas luego de un evento coronario, se evidenció que la suspensión de la estatina se asoció con un aumento en la aparición de eventos vasculares (IAM recurrente en un 36% y eventos coronarios en un 43%). (67)

Asimismo, la utilización de otros fármacos hipolipemiantes, con evidencia basada en ensayos clínicos, quedará sujeta también a una correcta definición de “intolerancia a las estatinas”.

Declaración de conflicto de intereses

Dr. Alberto Cafferata
Dr. Pablo Corral
Dra. Melina Huerín
Dr. Augusto Lavalle-Cobo
Dr. Walter Masson
Dr. Andrés Rosende
Dr. Daniel Siniawski
Dr. Mariano Trevisán
Dr. Jorge Vilariño

Astrazeneca, Pfizer, Raffo, Servier, TEVA
Gador, MSD, TEVA
No refiere
No refiere
Raffo, Sanofi-Aventis, Pfizer
No refiere
MSD, Raffo, Sanofi-Aventis
No refiere
No refiere

BIBLIOGRAFÍA

1. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335:1001-9.
2. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-9.
3. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339:1349-57.
4. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.
5. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1623-30.
6. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-504.
7. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs. a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: Phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292:1307-16.
8. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1425-35.
9. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294:2437-45.
10. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 82:438-45.
11. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2889-934.
12. 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* 2017; 38:2459-72.
13. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009; 373:1175-82.
14. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376:1670-81.
15. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:485-94.
16. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372:2387-97.
17. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376:1713-22.
18. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017 Aug 25. pii: S0140-6736:32290-0.
19. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, et al. National lipid association recommendations for patient-centered

management of dyslipidemia: part 1--full report. *J Clin Lipidol* 2015; 9:129-69.

20. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37:2999-3058.
21. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2016; 32:1263-82.
22. Nieuwkerk PT, Nierman MC, Vissers MN, Locadia M, Greggers-Peusch P, Knappe LP, et al. Intervention to improve adherence to lipid-lowering medication and lipid-levels in patients with an increased cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2012; 110:666-72.
23. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract* 2017; 23(Suppl 2):1-87.
24. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:316-22.
25. Robinson JG, Wang S, Jacobson TA. Meta-analysis of comparison of effectiveness of lowering apolipoprotein B versus low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol for cardiovascular risk reduction in randomized trials. *Am J Cardiol* 2012; 110:1468-76.
26. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graff J, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011; 4:337-45.
27. Packard CJ, Saito Y. Non-HDL cholesterol as a measure of atherosclerotic risk. *J Atheroscler Thromb* 2004; 11:6-14.
28. Brown MS, Goldstein JL. Lowering LDL-not only how low, but how long? *Science* 2006; 311:1721-3.
29. Ford I, Murray H, McCowan C, Packard CJ. Long-Term Safety and Efficacy of Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Statin Therapy: 20-Year Follow-Up of West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2016; 133:1073-80.
30. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1301-7.
31. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279:1615-22.
32. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2998-3007.
33. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149-58.
34. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al. MEGA Study Group. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368:1155-63.
35. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359:2195-207.
36. Yusuf, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016; 374:2021-31.
37. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jan 31; (1):CD004816.
38. Vallejo-Vaz AJ, Robertson M, Catapano AL, Watts GF, Kastelein JJ, Packard CJ, et al. LDL-cholesterol lowering for the primary prevention of cardiovascular disease among men with primary elevations of LDL-cholesterol levels of 190 mg/dL or above: Analyses from the WOSCOPS 5-year randomised trial and 20-year observational follow-up. *Circulation* 2017 Sep 6. pii:CIRCULATIONAHA.117.027966.
39. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377:2181-92.
40. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 May 31; (5):CD007784.
41. Wanner C, Krane V, März W, Mann JF, Ruf G, Ritz E, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005; 353:238-48.
42. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360:1395-407.
43. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1600-7.
44. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008; 358:1336-45.
45. Martin SS, Blaha MJ, Blankstein R, Agatston A, Rivera JJ, Virani SS, et al. Dyslipidemia, coronary artery calcium, and incident atherosclerotic cardiovascular disease: implications for statin therapy from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 2014; 129:77-86.
46. Arad Y, Spadaro LA, Roth M, Newstein D, Guerci AD, et al. Treatment of asymptomatic adults with elevated coronary calcium scores with atorvastatin, vitamin C, and vitamin E: the St. Francis Heart Study randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:166-72.
47. Pletcher MJ, Pignone M, Earnshaw S, McDade C, Phillips KA, Auer R, et al. Using the coronary artery calcium score to guide statin therapy: a cost-effectiveness analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014; 7:276-84.
48. Roberts ET, Horne A, Martin SS, Blaha MJ, Blankstein R, Budoff MJ, et al. Cost-effectiveness of coronary artery calcium testing for coronary heart and cardiovascular disease risk prediction to guide statin allocation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *PLoS One* 2015; 10:e0116377.
49. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:685-96.
50. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes

in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371:117-25.

51. Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:2090-9.
52. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, Krumholz HM. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 2006; 114:2788-97.
53. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006; 97: 52C-60C.
54. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet* 2017; 389:2473-81.
55. Webster RK, Weinman J, Rubin GJ. A systematic review of factors that contribute to nocebo effects. *Health Psychol*. 2016; 35:1334-55.
56. Tobert JA, Newman CB. The nocebo effect in the context of statin intolerance. *J Clin Lipidol* 2016; 10:739-47.
57. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients-the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19:403-14.
58. Buettner C, Ripberger MJ, Smith JK, Leveille SG, Davis RB, Mittleman MA. Statin use and musculoskeletal pain among adults with and without arthritis. *Am J Med* 2012; 125:176-82.
59. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding statin use in America and gaps in patient education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol* 2012; 6:208-215.
60. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, Turchin A. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Int Med* 2013; 158:526-34.
61. El-Salem K, Ababeneh B, Rudnicki S, Malkawi A, Alrefai A, Khader Y, Saadeh R, Saydam M. Prevalence and risk factors of muscle complications secondary to statins. *Muscle Nerve* 2011; 44:877-81.
62. Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, Barron AJ, Francis DP. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21:464-76.
63. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013; 34:2940-48.
64. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation* 2013; 127:96-103.
65. Mampuya WM, Frid D, Rocco M, Huang J, Brennan DM, Hazen SL, Cho L. Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland Clinic experience. *Am Heart J* 2013; 166:597-603.
66. Algharably EA, Filler I, Rosenfeld S, Grabowski K, Kreutz R. Statin intolerance – a question of definition. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16:55-63.
67. Serban MC, Colantonio LD, Manthripragada AD, Monda KL, Bittner VA, Banach M, et al. Statin Intolerance and Risk of Coronary Heart Events and All-Cause Mortality Following Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69:1386-95.
68. Herrick C, Bahrainy S, Gill EA. Statins and the liver. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2016; 45:117-28.