

# INTOLERANCIA A LAS ESTATINAS



Varios estudios clínicos evidencian que entre el [5 y el 10% de la población es intolerante al tratamiento con estatinas](#) (técnicamente *inhibidores de la enzima hidroximetil-glutaril-CoA-reductasa*). La «intolerancia» se debe al potencial daño muscular causado por los medicamentos de esta clase farmacológica.

La «[intolerancia a las estatinas](#)» se ha exagerado de manera deliberada, tanto desde estamentos médicos como desde algunas asociaciones de pacientes. En esta cuestión [hay dos posiciones confrontadas](#). De un lado se hallan quienes consideran que se ha minusvalorado la yatrogenia de estos fármacos; y, de otra parte, quienes describen como fraudulentas y deliberadamente interesadas muchas publicaciones alertando de los riesgos. Recordemos que los «inhibidores de la enzima hidroximetil-glutaril-Coenzima-A-reductasa» (*estatinas*) logran una indubitada reducción del riesgo de ataques cardíacos en personas con elevadas concentraciones de Colesterol, más precisamente LDL-Colesterol. La enzima inhibida por estos fármacos cataliza la primera etapa de la [biosíntesis hepática de Colesterol](#).

En primer lugar, es importante que se reconsidere de manera conservadora la prescripción de *estatinas*, restringiéndolas solo a personas con un riesgo evidenciable de ataques cardíacos u otros accidentes de tipo cardiovascular. Una vez delimitado el grupo de población que se debe tratar, hay que evaluar (estadísticamente) el cociente beneficio (disminución de accidentes cardiovasculares) en relación al riesgo (posible

daño muscular). [Las *estatinas* tienen también otros efectos adversos además de las mialgias, *miositis* y *rabdomiolisis*].

La vinculación entre desórdenes musculares y *estatinas* está bien establecida. Hay tres escenarios clínicos en función de la gravedad y la frecuencia de presentación:

- Mialgia.- Es relativamente común durante el tratamiento con *estatinas*. Frecuencia aproximada: 10% de todos los pacientes tratados.
- *Miositis* con elevación de la concentración de la enzima creatina quinasa. Se manifiesta con baja frecuencia: < 0,5%.
- *Rabdomiolisis*.- Necrosis muscular con *mioglobinuria* (mioglobina en orina) La mioglobina oblitera los túbulos renales causando anuria y el consiguiente fracaso renal. Su incidencia es muy baja (<1%).

Alguna *estatina* se retiró del mercado farmacéutico debido a la relativamente elevada incidencia de *miositis*. Tal fue el caso de la *Cerivastatina*, retirada en todos los países en el año 2001.

La incidencia de efectos adversos musculares depende, en parte, de las propiedades físico-químicas y farmacocinéticas de la molécula; así como también de la existencia de condicionantes clínicos que favorecen su aparición, tales como hipotiroidismo, insuficiencia renal y/o hepática, diabetes, edad avanzada y sexo femenino.

El riesgo de miopatía también aumenta si las *estatinas* se administran conjuntamente con otros medicamentos *hipolipemiantes*, tales como los *fibratos*. [Los tres *fibratos* comercializados en España (junio 2018) son *Bezafibrato*, *Fenofibrato* y *Gemfibrozilo*].

Mecanismo de la toxicidad muscular de las *estatinas*.-

El [Coenzima Q](#) (*Ubiquinona*) es transportado por las partículas LDL (acrónimo de *Low Density Lipoprotein*). La disminución farmacológica (debido al tratamiento con *estatinas*) de los niveles de LDL en plasma, disminuye la concentración de Coenzima Q en suero alrededor de un 30%. No obstante, las concentraciones se normalizan durante el tratamiento crónico. Sin embargo, la *Ubiquinona* (Coenzima Q) es parte de la cadena respiratoria mitocondrial generadora de ATP. La interferencia con este mecanismo de generación de energía metabólica daña los *miocitos* (células musculares), liberándose mioglobina y la enzima creatina quinasa. La mioglobina taponar los *microtúbulos* renales, filtrándose a la orina (*mioglobinuria*), desencadenándose un progresivo deterioro de la función renal que puede terminar precisando [diálisis](#).

El parámetro bioquímico para el diagnóstico de miopatía es el aumento de más de un orden de magnitud (más de 10 veces) el límite superior del rango fisiológico de las concentraciones de la enzima creatina quinasa [hombres: <250U/L; mujeres: <175U/L]. [Creatina quinasa es la denominación abreviada de *creatina fosfoquinasa*. Se designa con el acrónimo CK del inglés *Creatine Phosphokinase*. Existen tres *isoenzimas*, designadas respectivamente MM o CK3, BB o CK1, y MB o CK2. El músculo esquelético contiene exclusivamente la *isoenzima* MM (o CK3).

En ocasiones, tras el tratamiento con *estatinas* se presenta una miopatía necrotizante inmune, caracterizada por debilidad del músculo proximal, niveles muy elevados de creatina quinasa, asociada a necrosis muscular sin apenas inflamación ni infiltrados celulares (observación en las biopsias). En este cuadro clínico, muy infrecuente, se aíslan anticuerpos contra la enzima «hidroxi-metil-glutaril~Coenzima-A-reductasa», la diana farmacológica de las *estatinas*. El tratamiento de esta forma inmune de miopatía puede variar de la simple interrupción del tratamiento con *estatinas* a requerir la instauración de tratamiento inmunosupresor.

Otras miopatías muy infrecuentes asociadas al tratamiento con *estatinas* incluyen: *dermomiocitosis*, *polimiositosis* y *miastenia gravis*.

El estudio clínico STOMP ([Effect of Statins on Skeletal Muscle Function and Performance](#)) valoró a 420 pacientes que nunca habían sido tratados con *estatinas*. Los participantes se dividieron aleatoriamente en dos grupos: un «grupo de estudio» tomó *Atorvastatina*, y otro grupo tomó un placebo (habría que decir más precisamente *nocevo*, dado que se estudiaba un potencial efecto adverso). En el «grupo de estudio», el 5% manifestó mialgias; y alrededor del 2,5% en el «grupo placebo» (o «grupo *nocevo*»). Una conclusión del estudio es que las *estatinas* causan daño muscular incluso en pacientes por lo demás asintomáticos.

Otro estudio ([GAUSS-3](#)) examinó a 491 pacientes que se mostraron intolerantes al menos a dos *estatinas*. Sorprendentemente, más de la mitad de estos pacientes toleraban bien una dosis baja de *Atorvastatina*.

En las situaciones de daño muscular asociado a las *estatinas*, existen varias opciones: interrumpir el tratamiento y tras un periodo de descanso (*washout*) reanudar con la misma *estatina* a dosis más bajas, o bien [probar con otra estatina diferente](#).

Una nueva y prometedora clase de *hipocolesterolemiantes* («[inhibidores de PCSK9](#)») son una alternativa en pacientes que, bien no toleran el tratamiento con *estatinas*, o no consiguen una reducción suficiente de sus concentraciones de Colesterol plasmático.

Cuando se redacta este artículo, los dos inhibidores de PCSK9 comercializados en España son [Arlucumab](#) (Praluent®) y [Evolocumab](#) (Repatha®).

Cualquier estrategia es válida, excepto dejar que los niveles de Colesterol vuelvan a aumentar hasta niveles peligrosos.

#### RELACIÓN DE ESTATINAS COMERCIALIZADAS EN ESPAÑA (JUNIO 2018)

(Orden alfabético)

- [Atorvastatina](#)
- [Fluvastatina](#)
- [Lovastatina](#)
- [Pitavastatina](#)
- [Pravastatina](#)
- [Rosuvastatina](#)
- [Simvastatina](#)

Zaragoza a 6 de junio de 2018

Dr. José Manuel López Tricas

Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria

Farmacia Las Fuentes

Florentino Ballesteros,11-13

50002 Zaragoza