

Terapia de estatinas en mujeres de mediana edad

La transición a la menopausia se asocia con cambios adversos en el perfil lipídico. Aunque no existen pautas de tratamiento específicas para las mujeres, la evidencia actual respalda el uso de la terapia con estatinas en mujeres con 1) enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica establecida (ASCVD); 2) hipercolesterolemia primaria, con colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad de 190 mg/dl (4,9 mmol/l) o más; 3) diabetes mellitus independientemente de la categoría de riesgo de ASCVD (edades de 40 a 75 años); y 4) para la prevención primaria de ASCVD en mujeres con alto riesgo (riesgo a 10 años, $\geq 20\%$) o riesgo intermedio (riesgo a 10 años, $\geq 7,5\text{--}20\%$) con la presencia de potenciadores del riesgo derivados de las guías (40 a 75 años) como menopausia prematura o antecedentes de preeclampsia.

La enfermedad cardíaca sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en las mujeres estadounidenses.¹ En el momento de la menopausia, varios factores de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) cambian independientemente del envejecimiento cronológico, incluido el perfil de lipoproteínas. Durante la transición a la menopausia, el colesterol total sérico, el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) y la apolipoproteína B aumentan, lo que lleva a un perfil de riesgo de ASCVD desfavorable.² Es importante que los profesionales de la menopausia reconozcan este cambio y evalúen qué mujeres pueden beneficiarse de terapia con estatinas.

La terapia con estatinas reduce el LDL-C al inhibir un paso temprano en la producción de colesterol en el hígado. Reducir el C-LDL en 38,7 mg/dl (1,0 mmol/l) reduce la tasa anual de episodios de ASCVD en un 20%.³ Aunque hay pruebas sólidas del uso de estatinas como prevención secundaria de ASCVD tanto en hombres como en mujeres,⁴ la evidencia para la prevención primaria en mujeres ha sido

mixta porque las mujeres generalmente han estado subrepresentadas en los estudios, lo que limita el poder estadístico.¹ Grandes metaanálisis sobre el tratamiento con estatinas han informado una reducción similar del 20% en los eventos de ASCVD tanto en hombres como en mujeres. Sin embargo, estos análisis no examinaron los resultados de los ensayos primarios y secundarios por separado.⁵ La Declaración científica de 2020 de la American Heart Association (AHA) sobre la transición a la menopausia y el riesgo de ECV llamó la atención sobre esto. Después de separar cuidadosamente los ensayos de prevención primaria en estos grandes metaanálisis, hubo un efecto nulo consistente para el uso de estatinas en mujeres para la prevención primaria.²

Hasta la fecha, no existen pautas específicas para mujeres, aunque la guía multisociedad del American College of Cardiology/AHA (ACC/AHA) de 2018 sobre el manejo del colesterol en sangre⁶ y las pautas actualizadas de 2019 ACC/AHA sobre prevención primaria de enfermedades cardiovasculares incorporan factores de riesgo específicos del sexo, como menopausia prematura y antecedentes de preeclampsia.⁷

Las directrices siguen recomendando el cálculo del riesgo de ASCVD a 10 años y de por vida mediante la ecuación de riesgo de cohorte agrupada. Esta ecuación se ha actualizado para incluir edad, sexo, raza, colesterol total, LDL-C, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, diabetes, presión arterial sistólica y diastólica, tabaquismo y tratamiento con estatinas, antihipertensivos o aspirina⁸. Con base en el riesgo ASCVD calculado, los adultos de 40 a 75 años se clasifican en cuatro grupos de riesgo según el riesgo a 10 años: riesgo bajo ($<5\%$), riesgo límite (5% a $<7,5\%$), riesgo intermedio ($\geq 7,5\%$ a $<20\%$) y de alto riesgo ($\geq 20\%$).⁶ No se recomienda el tratamiento con estatinas para personas de bajo riesgo.

Las pautas actualizadas también se refieren a personas jóvenes y mayores porque la ecuación de riesgo a 10 años es para las personas de 40 a 75 años.⁷ Para los adultos de 20 a 39 años, el riesgo de ASCVD de por vida debe calcularse cada 4 a 6 años, y el uso de las estatinas debe ser considerado en aquellos con un LDL-C de 160 mg/dl o más y antecedentes familiares de ECV prematura. Para los adultos mayores de 75 años, la evidencia no es sólida para la prevención primaria; por lo tanto, los proveedores deben analizar el beneficio en el contexto de las comorbilidades. Para los adultos mayores de 75 años con ASCVD o diabetes, no se establece un límite superior de edad debido a la reducción general de las ECV con el uso de estatinas.

Recomendaciones de tratamiento con estatinas. La modificación del estilo de vida sigue siendo la piedra angular para la prevención y el tratamiento de ASCVD e incluye un peso saludable, hacer ejercicio de tres a cinco veces por semana en intervalos de al menos 30 minutos, evitar fumar y limitar el consumo de alcohol (en mujeres, menos de una bebida por día).⁶ En las personas con ASCVD establecida, incluidas aquellas con antecedentes de infarto de miocardio, angina estable, revascularización coronaria, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio o enfermedad arterial periférica, está indicada la terapia con estatinas de alta intensidad. La terapia con estatinas de alta intensidad también es el tratamiento de primera línea para la prevención de ASCVD en aquellos con un LDL-C de 190 mg/dl o más ($> 4,9$ mmol/l) y para todas las personas de 40 a 75 años con diabetes mellitus.

El inicio de la terapia con estatinas ya no se basa en un objetivo de LDL-C específico, sino en la intensidad de las estatinas. Las estatinas de intensidad moderada, recomendadas para aquellos con riesgo intermedio, reducen el C-LDL entre un 30 y un 49%.⁶ Estas estatinas incluyen atorvastatina 10 mg y 20 mg; rosuvastatina 5 mg y 10 mg; y simvastatina 20 mg y 40 mg. Recientemente, se han añadido, como estatinas de intensidad moderada, pravastatina 40 mg y 80 mg; lovastatina 40 mg y 80 mg; fluvastatina XL 80 mg, y pitavastatina de 1 mg a 4 mg. Las estatinas de alta intensidad, recomendadas para personas con ASCVD establecida, diabetes o

con alto riesgo de ASCVD, reducen el LDL-C en más del 50%. Estas estatinas incluyen atorvastatina 40 mg y 80 mg y rosuvastatina 20 mg y 40 mg. El colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad debe evaluarse de 4 a 12 semanas después de comenzar con una estatina o un ajuste de dosis. Se recomienda apuntar a un LDL-C menor de 70 mg/dl ($< 1,8$ mmol/l) para aquellos con un riesgo muy alto de ASCVD (múltiples eventos de ASCVD o un evento de ASCVD con múltiples factores de riesgo de ASCVD). Para estas personas, una vez en tratamiento máximo con estatinas, si el LDL-C es superior a 70 mg/dl ($> 1,8$ mmol/l), es razonable agregar ezetimiba.

Las pautas también proporcionan una lista de condiciones que aumentan el riesgo asociado con un aumento de ASCVD. Los potenciadores del riesgo de ECV ateroscleróticos se utilizan para el riesgo límite (5 a $< 7,5\%$) e intermedio ($\geq 7,5$ a $< 20\%$) y proporcionan información adicional para mejorar la toma de decisiones sobre el tratamiento con estatinas.¹ Los potenciadores del riesgo que se aplican tanto a hombres como a mujeres incluyen antecedentes familiares de ASCVD prematura (hombres menores de 55 años; mujeres menores de 65 años), enfermedad renal crónica, síndrome metabólico, enfermedad inflamatoria crónica como artritis reumatoide y lupus sistémico eritematoso (ambos más comunes en mujeres), psoriasis o VIH; razas/etnias de alto riesgo, incluida la ascendencia del sur de Asia; y/o triglicéridos elevados persistentemente 175 mg/dl o más ($> 2,0$ mmol/l) en tres determinaciones.⁶ Los potenciadores de riesgo específicos para las mujeres incluyen menopausia prematura (< 40 años) y antecedentes de preeclampsia.

Pruebas y biomarcadores adicionales. Si la decisión sobre el uso de estatinas no está clara o si el paciente sigue siendo reacio a usar una estatina, la recomendación es considerar el uso de puntuaciones de calcificación de arterias coronarias (CAC).⁶ Si la puntuación de CAC es 0, no está indicada ninguna estatina. Para una puntuación CAC entre 1 y 99, se prefiere la terapia con estatinas, y si la puntuación CAC es 100 o más alta o más alta que el percentil 75 para la edad y el sexo de una persona, está indicada la terapia con estatinas. Los biomarcadores

adicionales incluyen LDL-C 160 mg/dl o más, apolipoproteína 130 mg/dl o más, proteína C reactiva de alta sensibilidad 2,0 mg/l o más, lipoproteína (a) 50 mg/dl o más (≥ 125 nmol/l) e índice tobillo-brazo por debajo de 0,9. En esta situación, se basa en una discusión entre el médico y el paciente para determinar si existe un beneficio para reducir el riesgo de eventos de ASCVD.

Seguridad de las estatinas en mujeres. El sexo femenino es un factor de riesgo para los síntomas musculares asociados a las estatinas (SAMS), lo cual sigue siendo la razón más común de intolerancia y discontinuación de las estatinas.⁹ Las estrategias para ayudar a prevenir o mitigar el SAMS incluyen la dosificación en días alternativos, evitar interacciones medicamentosas y seleccionar estatinas hidrofílicas. No se ha encontrado que la coenzima Q10 reduzca la SAMS, incluso en dosis altas. La terapia con estatinas está contraindicada durante el embarazo debido al riesgo de teratogenicidad; por lo tanto, es importante educar a las mujeres sobre las estatinas y los embarazos inesperados. Se recomienda suspender el tratamiento con estatinas 1 o 2 meses antes de planificar un embarazo y detenerlo inmediatamente si ocurre un embarazo no planeado.⁷ El etiquetado actualizado de seguridad de las estatinas también incluye información sobre eventos adversos cognitivos reversibles, como pérdida de memoria y un posible aumento en la sangre de azúcar y hemoglobina glicosilada.¹⁰ El pequeño aumento del riesgo de diabetes de nueva aparición no supera el beneficio general de reducción del riesgo de ECV.

Perlas. La menopausia se asocia con cambios adversos en los perfiles de lípidos. El cálculo del riesgo de ASCVD y el reconocimiento de los potenciadores de riesgo específicos de las pautas en las mujeres deben ser un enfoque para la toma de decisiones clínicas compartidas para iniciar el tratamiento con estatinas en mujeres de mediana edad.

Referencias

1. Cho L, Davis M, Elgendy I, et al; ACC CVD Committee Members. Summary of updated

recommendations for primary prevention of cardiovascular disease in women: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2602-2618.

2. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, et al; American Heart Association Prevention Science Committee of the Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020;142:e506-e532.
3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, 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;376:1670-1681.
4. Gutierrez J, Ramirez G, Rundek T, Sacco RL. Statin therapy in the prevention of recurrent cardiovascular events: a sex-based meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172:909-919.
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397-1405.
6. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;139:e1082-e1143. Erratum in: *Circulation* 2019;139:e1182-e1186.
7. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140:e596-e646. Erratum in: *Circulation* 2019;140:e649-e650; *Circulation* 2020;141:e60; *Circulation* 2020;141:e774.
8. American College of Cardiology. ASCVD Risk Estimator Plus. <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/#!/calculate/estimate/>. Accessed February 9, 2012.

9. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36:1012-1022.
10. FDA Drug Safety Communications: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-important-safety-label-changes-cholesterol-lowering-statin-drugs. Current as of January 19, 2016. Accessed February 9, 2021.

Chrisandra L Shufelt, MD, MS, NCMP
(Barbra Streisand Women's Heart Center, Smidt Heart Institute, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California) Heart.

Conflicto de intereses

El Dr. Shufelt declara no tener ningún conflicto de interés económico pertinente.