



**XUNTA DE GALICIA**  
CONSELLERÍA DE SANIDADE



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

ESCOLA UNIVERSITARIA DE ENFERMARÍA A CORUÑA

**GRADO EN ENFERMERÍA**

Curso académico 2019-20

TRABALLO DE FIN DE GRADO

**Seguridad de las estatinas:**

**revisión bibliográfica.**

**Iago Barreiro Otero**

**Directora: Beatriz García Trigo**

**Junio 2020**

**ESCOLA UNIVERSITARIA DE ENFERMARÍA DE A CORUÑA**

**UNIVERSIDADE DA CORUÑA**

## INDICE

Glosario de abreviaturas.....	2
1. Resumen.....	4
2. Introducción.....	7
2.1 Definición de hipercolesterolemia, tipos y prevalencia.....	7
2.2 Tratamientos.....	9
2.2.1 Posibles efectos adversos de las estatinas.....	11
3. Definición de objetivos.....	13
4. Desarrollo.....	13
4.1 Criterios inclusión.....	13
4.2 Criterios exclusión.....	14
4.3 Estrategia de búsqueda.....	14
4.3.1 Pubmed y MeSH.....	15
4.3.2 Web of Science.....	16
4.3.3 CINAHL.....	16
5. Resultados.....	17
6. Conclusión.....	40
7. Bibliografía.....	41

## **Glosario de abreviaturas**

- AINES: antiinflamatorios no esteroideos.
- ALT: alanina amino transferasa.
- AST: aspartato amino transferasa.
- BCC: cáncer de células basales.
- CINAHL: Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature.
- CK: creatina quinasa.
- CT: colesterol total.
- DILI: fallo hepático inducido por drogas.
- DM2: diabetes mellitus tipo 2.
- EA: efecto adverso.
- ECV: eventos cardiovasculares.
- ERC: enfermedad renal crónica.
- FDA: Food and Drug Association.
- GI: gastrointestinal.
- HC: hipercolesterolemia.
- HF: hipercolesterolemia familiar.
- HR: hazard ratio.
- HTA: hipertensión arterial.
- ICH: hemorragia intracerebral.
- LDL: low density lipoprotein.
- NMSC: cáncer de piel no melanoma.
- NNT: número necesario a tratar para evitar un caso/muerte.

- OR: odd ratio.
- RAM: reacción adversa medicamentosa.
- RCT: ensayo aleatorizado de doble ciego.
- RR: relative risk.
- RRi: relative risk increase.
- SAMS: síntomas musculoesqueléticos.
- SCC: cáncer de células escamosas.
- SEA: efecto adverso serio.
- TA: tensión arterial.
- TIA: ataque isquémico transitorio.
- ULN: límite superior del rango normal.
- WoS: Web of Science.

## 1. Resumen

- Introducción: miles de millones de personas se encuentran a tratamiento con estatinas en la actualidad, con el objetivo de controlar la hipercolesterolemia. Sin embargo, en los últimos años surgió una gran preocupación infundada por numerosos rumores que afirmaban que las estatinas producían una gran cantidad de efectos adversos.

- Objetivo: la finalidad de esta revisión bibliográfica es analizar el tratamiento con estatinas y sus posibles efectos adversos, para así poder dilucidar si su uso es seguro. Además, esta revisión también pretende desmentir o afirmar si las estatinas provocan todos esos efectos adversos que se le han ido atribuyendo.

- Metodología: la búsqueda de bibliografía se realizó a través de 3 bases de datos: Pubmed, Web of Science y Cinahl. Se escogieron 16 artículos.

- Discusión: el tratamiento con estatinas reduce la cardiopatía isquémica en un 60% y por cada mmol/L de LDL reducido, la mortalidad disminuye un 10%. Las estatinas están asociadas con un aumento del riesgo de padecer síntomas musculoesqueléticos, diabetes mellitus tipo 2, hepatotoxicidad e ictus hemorrágico; sin embargo este riesgo añadido no supone un impedimento para continuar o iniciar el tratamiento. Para el resto de los efectos adversos que se le han achacado (cáncer, patología gastrointestinal, cataratas, efectos renales y cognitivos), no hay evidencia científica de que las estatinas sean la causa de su aparición.

- Conclusión: es cierto que las estatinas pueden llegar a producir efectos adversos, pero este riesgo es bajo y está ampliamente compensado con todos los beneficios que el tratamiento supone. Por lo tanto, se puede afirmar que el uso de estatinas es seguro.

Palabras clave: estatinas, hipercolesterolemia, efectos adversos.

## Resumo

-Introdución: miles de millóns de persoas atópanse a tratamento con estatinas na actualidade, co obxectivo de controlar a hipercolesterolemia. Sen embargo, nos últimos anos xurdiu unha gran preocupación infundada por numerosos rumores que afirmaban que as estatinas producían unha gran cantidade de efectos adversos.

-Obxectivo: a finalidade desta revisión bibliográfica é analizar o tratamento con estatinas e os seus posibles efectos adversos, para así poder dilucidar se o seu uso é seguro. Ademais, esta revisión tamén pretende desmentir ou afirmar se as estatinas provocan todos eses efectos adversos que se lle foron atribuíndo.

-Metodoloxía: a procura de bibliografía realizouse a través de 3 bases de datos: Pubmed, Web of Science e Cinahl. Escolléronse 16 artigos.

-Discusión: o tratamento con estatinas reduce a cardiopatía isquémica nun 60% e por cada mmol/ L de LDL reducido, a mortalidade redúcese un 10%. As estatinas están asociadas cun aumento do risco de padecer síntomas musculoesqueléticos, diabetes mellitus tipo 2, hepatotoxicidade e ictus hemorráxico; con todo este risco engadido non supón un impedimento para continuar ou iniciar o tratamento. Para o resto dos efectos adversos que se lle achacaron (cancro, patoloxía gastrointestinal, cataratas, efectos renais e cognitivos), non hai evidencia científica de que as estatinas sexan a causa da súa aparición

-Conclusión: é certo que as estatinas poden chegar a producir efectos adversos, pero este risco é baixo e está amplamente compensado con todos os beneficios que o tratamento supón. Por tanto, pódese afirmar que o uso de estatinas é seguro.

Palabras chave: estatinas, hipercolesterolemia, efectos adversos.

## **Abstract**

**-Introduction:** Billions of people are currently on statin therapy, with the goal of controlling hypercholesterolemia. However, in recent years, great unfounded concern has been raised by numerous rumors that statins produced a large number of adverse effects.

**-Objective:** the purpose of this bibliographic review is to analyze statin treatment and its possible adverse effects, in order to be able to determine whether its use is safe. In addition, this review also aims to deny or affirm if statins cause all those adverse effects that have been attributed to it.

**-Methodology:** the bibliography search was performed through 3 databases: Pubmed, Web of Science and Cinahl. 16 articles were chosen.

**-Discussion:** statin treatment reduces ischemic heart disease by 60% and for each mmol / L of LDL reduced, mortality is decreased by 10%. Statins are associated with an increased risk of musculoskeletal symptoms, type 2 diabetes mellitus, hepatotoxicity, and hemorrhagic stroke however this added risk does not represent an impediment to continue or start treatment. For the rest of the adverse effects that have been attributed to it (cancer, gastrointestinal pathology, cataracts, renal and cognitive effects), there is no scientific evidence that statins are the cause of its appearance.

**-Conclusion:** it is true that statins can produce adverse effects, but this risk is low and it is widely compensated with all the benefits that the treatment entails. Therefore, it can be stated that the use of statins is safe.

**Key words:** statins, hypercholesterolemia, adverse effects

## 2. Introducción.

En la actualidad, las enfermedades del sistema cardiovascular constituyen una de las principales causas de mortalidad en el mundo, estimándose 3´9 millones de defunciones anuales en Europa por este tipo de patologías. Muchas de estas enfermedades son desencadenadas o agravadas por factores de riesgo conductuales, como el consumo de tabaco y alcohol, el sedentarismo, la obesidad o la hipercolesterolemia (HC).

### 2.1 Definición de hipercolesterolemia, tipos y prevalencia.

Antes de hablar sobre la hipercolesterolemia, es necesario saber que los valores normales de colesterol en sangre son: LDL (Low Density Lipoprotein) 70-130 mg/dL y colesterol total (CT) inferior a 200 mg/dL. Una vez estipulados estos valores, se define la HC como la *“presencia de colesterol en sangre situada por encima de los niveles considerados normales”*(1), es decir, un CT por encima de 200 mg/dL. Se puede distinguir entre dos grados de HC:

- Nivel normal-alto: se corresponde con una concentración de CT entre 200 y 240 mg/dL.
- Nivel alto o hipercolesterolemia definida (HD): se corresponde con una concentración de CT superior a 240mg/dl.

Por otra parte, también cabe destacar la existencia de la hipercolesterolemia familiar (HF). Este tipo de HC consiste en *“una enfermedad genética, caracterizada por niveles plasmáticos anormalmente elevados de cLDL y por una alta tasa de morbimortalidad por enfermedad cardiovascular, principalmente coronaria, en edades tempranas. La HF se transmite de forma autosómica dominante, y la causa más frecuente son mutaciones en el gen que codifica los receptores para la LDL (RLDL), mientras que es menos frecuente por mutaciones en el gen de la apolipoproteína B100”*(2). Debido a que el gen que determina la aparición de esta patología es dominante, puede haber 2 tipos de HF:

- HF heterocigótica: el descendiente recibe el gen que porta la mutación por parte de 1 de los progenitores.
- HF homocigótica: el descendiente recibe por parte de ambos progenitores el gen portador de dicha mutación. Es más severa que la anterior y aparece en los primeros años de vida.

A nivel nacional, se estima unos 100.000 casos de HF. Por otra banda, un 50´5% de la población adulta padece de HC normal-alto, mientras que la HD presenta una prevalencia de 21´9%<sup>1</sup>. En la Tabla 1 podemos observar la prevalencia de la HC y HF según rasgos de sexo y edad.

- **Tabla 1 : Distribución de la prevalencia de HC y HD por sexo y edad**

	<b>Edades</b>	<b>Número Pacientes</b>	<b>% con CT 200-240 mg/dL</b>	<b>% con CT&gt;240 mg/dL</b>
<b>HOMBRES</b>	Años 18-29	1164	15,3 %	1,9%
	Años 30-34	1828	46,9%	15,2%
	Años 45-64	1700	67,2%	32,9%
	Años≥65	1007	57,5%	31,1%
	<b>Total</b>	5699	48,4%	20,6%
<b>MUJERES</b>	Años 18-29	1049	22,7%	3,8%
	Años 30-34	1741	33,7%	7,3%
	Años 45-64	1736	70,2%	33,3%
	Años≥65	1329	77,6%	45,8%
	<b>Total</b>	5855	52,5%	23,1%

<b>POBLACION TOTAL</b>		11554	50,5%	21,9%
----------------------------	--	-------	-------	-------

Fuente: Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada JM, Bánegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Magnitud y manejo de la hipercolesterolemia en la población adulta de España, 2008-2010: el estudio ENRICA. Rev Esp Cardiol. 2012; 65 (65): 551-558. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-magnitud-and-management-of-hypercholesterolemia-articulo-S030089321200139X>

## 2.2 Tratamientos

Es de vital importancia la detección precoz de esta patología para poder instaurar, lo antes posible, un régimen terapéutico adecuado; ya que la reducción del colesterol supone una menor incidencia de cardiopatía isquémica y demás enfermedades del sistema cardiocirculatorio. El tratamiento del colesterol puede ser de dos tipos:

- No farmacológico: consiste en la instauración de ciertos hábitos de vida saludables dentro de los cuales destacaríamos la realización de actividad física regular o el abandono de hábitos tóxicos (alcohol y tabaco). Además también es fundamental la instauración de una dieta mediterránea, ya que *“una dieta mediterránea suplementada con consumo diario de frutos secos (30 g de frutos secos compuestos —15 g de nueces, 7,5 g de avellanas y 7,5 g de almendras—) o de aceite de oliva virgen extra (aproximadamente 1 l a la semana) frente a una dieta baja en grasas disminuyó la morbimortalidad cardiovascular en pacientes de alto riesgo vascular pero sin eventos vasculares presentes, además de disminuir múltiples factores de riesgo y prevenir la aparición de diabetes”*.(3)

Este tipo de medidas van a suponer un descenso moderado de la TA. Además, en caso de que no fuesen suficientes, estas

modificaciones constituyen la base de instauración del tratamiento farmacológico.

- Farmacológico: los medicamentos usados por excelencia son aquellos de la familia de las estatinas. Su mecanismo de acción consiste en *“la inhibición competitiva, parcial y reversible de la enzima hepática 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, que cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, precursor del colesterol; al disminuir la producción de colesterol intracelular, los hepatocitos aumentan la expresión de receptores de las LDL, lo que causa un mayor aclaramiento del cLDL del plasma”*(4).

Según su capacidad de reducir los niveles de colesterol en sangre este tipo de medicamentos se divide en:

-Baja potencia: capaz de reducir un 20% la concentración sérica de LDL. A día de hoy, apenas se usan.

-Potencia intermedia: reducen entre un 30% y un 40% los valores de LDL. Se deben usar en aquellos pacientes con un riesgo cardiovascular intermedio.

-Alta potencia: disminuyen un 50% los niveles de LDL. Se administran en tratamientos intensivos de pacientes de alto riesgo cardiocirculatorio.

La evidencia científica demuestra el gran papel de las estatinas en la prevención primaria y secundaria de accidentes cerebro o cardiovasculares. A día de hoy, hay 7 tipos de estatinas en el mercado español:

1. Lovastatina.
2. Pravastatina
3. Simvastatina
4. Fluvastatina
5. Atorvastatina

6. Rosuvastatina
7. Pitavastatina

### 2.2.1 Posibles efectos adversos de las estatinas

Los efectos adversos (EA) o reacciones medicamentosas adversas (RAM) son *“una reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica”*(5). Hay 6 tipos diferentes de RAM y son los siguientes:

1. Tipo A: aquellas cuyo rasgo principal es que dependen de la dosis y acostumbra a ser una exacerbación del efecto farmacológico esperado. Son las más frecuentes.
2. Tipo B: aquellas desencadenadas por mecanismos del sistema inmune (reacciones alérgicas). No son dosis-dependientes y son menos frecuentes que las de tipo A.
3. Tipo C: aquellas que surgen tras una administración duradera del medicamento; siendo, la mayor parte de las mismas, previsibles y conocidas.
4. Tipo D: aquellas que aparecen un tiempo después de interrumpir la administración del medicamento. Son muy poco frecuentes.
5. Tipo E: aquellas que surgen tras la supresión demasiado brusca del medicamento.
6. Tipo F: aquellas provocadas por impurezas, excipientes, contaminantes o fármacos caducados.

Por otra parte, también se pueden clasificar las RAM en función de su frecuencia de aparición:

1. Común: aparecen entre 1-10% de los casos.
2. Ocasional: aparecen entre 0,1-1% de los casos.
3. Rara: aparecen entre 0,01-0,1% de los casos.

Miles de millones de personas en el mundo están a tratamiento con estatinas; pero, en los últimos años, existe una creciente preocupación acerca de sus posibles efectos secundarios, la cual puede provocar la aparición de cierta resistencia a la toma del tratamiento o al abandono del mismo. Los principales efectos secundarios que se le han atribuido por parte de los medios de comunicación serían:

- Síntomas musculoesqueléticos (SAMS): entre ellos destacarían la miopatía y la rabdomiólisis. La miopatía inducida por estatinas es, según la FDA, un *“dolor muscular o debilidad inexplicable acompañado de un concentración de creatina quinasa (CK) > 10 veces el límite superior de lo normal (ULN)”* (6).

La rabdomiólisis es consecuencia *“de la rápida destrucción de las fibras musculares, con salida del contenido intracelular a la circulación sistémica, lo que es potencialmente tóxico. Se manifiesta por dolor muscular, debilidad e impotencia funcional, edema, orina de color café oscuro y elevación de la creatinquinasa (CK) sérica por sobre 10 veces el valor superior normal.”* (7)

- Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)
- Efectos hepáticos: entre ellos se puede resaltar la elevación sérica de enzimas transaminasas como la AST y la ALT. Otro de los efectos hepáticos que preocupa a los pacientes es el fallo hepático (DILI) inducido por estatinas.
- Ictus hemorrágico.
- Cataratas.
- Sintomatología gastrointestinal.
- Patologías neurológicas tales como el Alzheimer o la demencia.
- Cáncer, destacando el cáncer de piel.

### 3. Definición de objetivos

La finalidad de este trabajo es realizar una revisión de la evidencia científica existente sobre la terapia con estatinas en aquellos pacientes que presentan hipercolesterolemia, así como de los posibles efectos adversos asociados a las mismas.

Una vez realizada esta consulta de la bibliografía, se espera poder aportar un enfoque, claro y objetivo, sobre si es seguro su uso o si, por el contrario, los riesgos superan a los beneficios.

### 4. Desarrollo

#### 4.1 Criterios de Inclusión

Los criterios de inclusión utilizados en esta revisión bibliográfica son aquellos que se reflejan en la Tabla 2.

- **Tabla 2: Criterios de Inclusión Utilizados.**

<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b>	
Población estudiada	Pacientes que padecen HC y están sometidos a tratamiento con estatinas.
Variables a estudio	Efectos adversos de las estatinas y la prevalencia de los mismos.
Tipos de estudio	Investigación cuantitativa
Cronología	Se limitó la búsqueda a aquellos artículos publicados en los últimos 5 años (2015-2020)
Acceso	Estudios de acceso libre a través de la biblioteca

	electrónica de la Universidad de A Coruña
Idioma	Artículos escritos en inglés o en castellano

#### 4.2 Criterios de exclusión.

Los criterios de exclusión utilizados en esta revisión bibliográfica son aquellos que se reflejan en la Tabla 3.

- **Tabla 3: Criterios de Exclusión Utilizados.**

<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b>	
Población	-Pacientes con HC a tratamiento con estatinas asociadas con otros medicamentos hipolipemiantes (por ejemplo: ezetimibe).  -Pacientes con HC sin tratamiento farmacológico.
Tipos de estudio	Investigación cualitativa
Acceso	Artículos en los que para acceder a ellos es necesario realizar una transacción económica

#### 4.3 Estrategia de búsqueda

Las bases de datos empleadas para esta revisión bibliográfica fueron las siguientes:

1. Pubmed y MeSH

2. Web of Science (WoS)
3. CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature)

Tras realizar un repaso de la bibliografía relacionada con este tema, se realizó el proceso de selección de artículos; escogiéndose 16 artículos.

#### **4.3.1 Pubmed y MeSH**

La búsqueda en esta base de datos consiste en enlazar las palabras claves deseadas a través de los operadores booleanos (AND y OR). La táctica de búsqueda fue la siguiente:

1. Se buscó en el DeCS los descriptores de salud más adecuados.
2. Una vez escogidos los descriptores, se realizó una búsqueda preliminar con los mismos. El enunciado de búsqueda fue "Safety"[MeSH] AND "Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Mesh]". Esta búsqueda aportó 132 artículos
3. Se realizó una búsqueda en Pubmed con el siguiente enunciado (((((((("statin\*")) AND (("side effects" OR "adverse effects")))) AND ("safety")))). Usando esta combinación aparecieron 1407 artículos disponibles.
4. Combinando los 2 enunciados el resultado final fue el siguiente: "((((((((("statin\*")) AND (("side effects" OR "adverse effects")))) AND ("safety")))) OR (("Safety"[Mesh]) AND "Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Mesh])". Esto provocó que se redujese el numero de artículos a 1043.
5. Por último, se aplicaron los filtros de búsqueda en los que se especificaba que sólo se buscaba los artículos publicados en los últimos 5 años, con acceso libre al texto completo y que estuviesen escritos en español o inglés.
6. El resultado final fue un total de 151 artículos.

#### **4.3.2 Web Of Science (WoS)**

1. La búsqueda preliminar consistió en utilizar el siguiente enunciado: “statin” AND “adverse effects” AND “safety”. El número de resultados fue de 1639.
2. Se refinó la búsqueda usando estos criterios: acceso abierto, año de publicación (2015-2020) y colección principal de Web of Science.
3. La cantidad final de resultados fue de 245.

#### **4.3.3 CINAHL**

1. La búsqueda inicial consistió en enlazar 2 conceptos, “statins” y “adverse effects/AE”, y definir esta asociación como concepto principal. El enunciado resultante de este proceso fue (MM “Statins/AE) y dió lugar a 1014 resultados.
2. Se acotó la búsqueda mediante la aplicación de los filtros pertinentes: enlace al texto completo y año de publicación (2015-2020)
3. El número final de artículos disponibles fue de 46.

## 5. Resultados

- Tabla 4: Artículos seleccionados para la realización de esta revisión bibliográfica.

Autor/es	Título y tipo de estudio	Base de datos (Año)	Variables a estudio	Resultados / Conclusiones
Rory Collins; Christina Reith; Jonathan Emberson; Jane Armitage; Colin Baigent; Lisa Blackwell et al	Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy <u>-Tipo de estudio:</u> revisión sistemática.	Pubmed (2016)	-Efectividad de las estatinas. -Asociación entre las estatinas y el riesgo de padecer ciertas patologías	-La terapia con estatinas reduce el colesterol LDL más de un 50%. -Numerosos estudios demostraron que por cada mmol/L reducido, los eventos cardiovasculares (ECV) disminuyen un 25%. La reducción de 2mmol/L de LDL con estatinas durante 5 años en 10.000 pacientes, evitaría ECV en 1000 pacientes en riesgo. -La terapia con estatinas reduce un 20% la mortalidad por causas coronarias y un 12% aquella causada por patologías vasculares. -De todos los EA asociados los únicos en los que se demostró un mayor riesgo fueron: SAMS, DM2 e ictus hemorrágico. - <u>SAMS</u> : es cierto que las estatinas están asociadas con este tipo de síntomas; pero su incidencia es muy baja: 1 de cada 10.000 en el caso de miopatía y 2-3 de cada 100.000 en caso de rabdomiólisis. Este riesgo parece que aumenta en función de la dosis.

			<p>-<u>DM2</u>: las estatinas aumentan el riesgo de padecer DM2. La incidencia de DM2 inducida por estatinas en prevención primaria es de 1% al año (10-20 casos nuevos de cada 10.000 personas al año). A pesar de este riesgo, reducir 1-2mmol/L de LDL prevendría ECV en 150-300 de cada 10.000 personas tratadas durante 5 años.</p> <p>-<u>Ictus hemorrágico</u>: un estudio observó que la incidencia de este evento aumentaba un 21% por cada mmol/L de LDL reducido en pacientes con estatinas (esto sería un exceso de 5-10 casos por cada 10.000 personas en las que se reduce 1-2mmol/L de LDL durante 5 años). A pesar de esto, este riesgo se ve ampliamente superado por la reducción del riesgo de sufrir un ictus isquémico y otros ECV.</p> <p>-No hay evidencia de que las estatinas aumenten el riesgo de cataratas, efectos neurológicos o fallo renal. Sin embargo, mantener el tratamiento durante una miopatía puede ocasionar fallo renal.</p> <p>-De cada 10.000 pacientes tratados con estatinas durante 5 años aparecerían 5 casos de miopatía, 50-100 casos de DM2 y 5-10 ictus hemorrágicos.</p>
--	--	--	---

				<p>-El exceso de riesgo de todos los EA de estos medicamentos es de 100-200 por cada 10.000 personas tratadas durante 5 años. La mayoría de los EA se pueden revertir al detener la terapia.</p> <p>-Este estudio concluyó que los beneficios aportados por las estatinas superaban con creces a los riesgos.</p>
<p>Haroon Kamran; Eric Kupferstein; Navneet Sharma; Jocelyne G. Karam; Alyson K. Myers; Irini Youssef et al.</p>	<p>Statins and New-Onset Diabetes in Cardiovascular and Kidney Disease Cohorts: A Meta-Analysis</p> <p><u>-Tipo de estudio:</u> Meta-análisis</p>	<p>Pubmed (2018)</p>	<p>Riesgo de padecer DM2 en pacientes con estatinas en comparación con aquellos que no las toman.</p>	<p>-Se seleccionaron 11 estudios, con un total de 236.864 sujetos, separados en 2 grupos: un grupo con estatinas y el otro sin estatinas</p> <p>-Numerosos estudios demostraron que las estatinas son las responsables de reducir la cardiopatía isquémica un 60%.</p> <p>-Al comparar los 2 grupos se observó que el grupo de estatinas tiene un mayor riesgo de DM2; OR: 1´61.</p> <p>-El riesgo aumenta en aquellos pacientes con gran cantidad de grasa en el hígado o en aquellos que acaban de pasar por un trasplante de hígado.</p> <p>-Este estudio concluyó que los beneficios de evitar ECV superaban ampliamente al riesgo de contraer DM2.</p>

Richard Peto and Rory Collins	Trust the Blinded Randomized Evidence That Statin Therapy Rarely Causes Symptomatic Side Effects. <u>-Tipo de estudio:</u> meta-análisis.	Pubmed (2018)	Riesgo de sufrir SAMS en aquellos pacientes con estatinas y ECV prevenidos por estos medicamentos	-Para analizar la seguridad y eficacia de un tratamiento, los estudios más fiables son los ensayos aleatorizados de doble ciego (RCT). -Diferentes meta-análisis demostraron que una reducción de 80mg/dL disminuiría a la mitad la incidencia de ataques cardíacos, ictus isquémicos y procesos de revascularización. -9 estudios compararon pacientes con estatinas y pacientes con placebo. Tras 5 años de tratamiento, el grupo con tratamiento reportó SAMS en un 5,2% de los casos y un 4,8% en el grupo con placebo (exceso de riesgo 0,4%). -Este estudio concluyó que el exceso de riesgo de padecer algunos EA (SAMS, DM2 o ictus hemorrágico) es demasiado pequeño y se ve superado por los beneficios del tratamiento
Satish Ramkumar; Ajay Raghunath and	Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects.	Pubmed (2016)	-Seguridad de las estatinas -Relación entre y el riesgo de	-Un meta-análisis demostró que por cada mmol/L de LDL reducido, la mortalidad disminuye un 10% <u>-SAMS:</u> un estudio comparó un grupo con estatinas con otro grupo placebo y apreció que el riesgo anual de miopatía era de 0,01%. La rabdomiólisis aparece en menos de 0´1% de los pacientes

Sudhakshin i Raghunath	-Tipo de estudio: revisión sistemática		padecer determinada s patologías	<p>-<u>Hepatotoxicidad</u>: la terapia con estatinas está asociada a un aumento de ALT y AST en 1-3% de los pacientes, el cual no suele estar relacionado con una disfunción hepática. Los casos de DILI por estatinas son muy raros.</p> <p>-<u>DM2</u>: las estatinas están asociadas con un mayor riesgo de DM2, OR de 1´12; este riesgo aumenta en función de la dosis. Sin embargo, los diabéticos son los pacientes que más se benefician del tratamiento por su efecto cardioprotector.</p> <p>-<u>Renal</u>: hay cierta evidencia del efecto protector de las estatinas sobre los riñones, debido a que parecen provocar una disminución de la tasa de filtración glomerular. Las estatinas son perfectamente toleradas en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC); salvo que estén sometidos a diálisis, en cuyo caso no se sabe aún el efecto que puede provocar.</p> <p>-<u>Cáncer</u>: numerosos estudios demostraron que no hay ningún incremento en la incidencia del cáncer en aquellos pacientes con estatinas.</p> <p>-<u>Neurológico</u>: parece que hay evidencia sobre el aumento del riesgo de presentar un ictus hemorrágico, pero al mismo tiempo la terapia de estatinas reduce significativamente el riesgo de ictus isquémico.</p>
---------------------------	---	--	----------------------------------	---

				-No hay evidencia de que las estatinas provoquen demencia, enfermedad pulmonar intersticial, nefritis intersticial aguda o trastornos del ánimo.
Kang-Ling Wang; Chia-Jen Liu; Tze-Fan Chao; Su-Jung Chen; Cheng-Hsueh Wu; Chi-Ming Huang et al	Risk of New-Onset Diabetes Mellitus Versus Reduction in Cardiovascular Events With Statin Therapy.  -Tipo de estudio: estudio de cohortes	Pubmed (2015)	Riesgo de sufrir DM2 inducido por estatinas y ECV prevenidos en sujetos prediabéticos	-Se seleccionaron 9.055 pacientes prediabéticos de los cuales 3.288 tomaban estatinas. -Al comparar los 2 grupos, se observó que las estatinas estaban asociadas con un incremento del riesgo de sufrir DM2 en este tipo de sujetos, HR de 1´20. Este riesgo es dosis-dependiente y aumenta en aquellos con un perfil metabólico desfavorable. -Al mismo tiempo se redujeron los ECV, así como las muertes provocadas por los mismos; HR de 0´70. Además, aquellos pacientes a tratamiento con estatinas sufrieron menos hospitalizaciones y menos visitas a urgencias. -Al comparar los beneficios con los riesgos, este estudio concluyó que los primeros pesaban más que los segundos.

<p>Ru Jian Jonathan Teoh; Chi- Jung Huang, Chi Peng Chan; Li-Yin Chien; Chih-Ping Chung; Shih-Hsien Sung et al</p>	<p>Does statin increase the risk of intracerebral hemorrhage in stroke survivors? A metaanalysis and trial sequential analysis. <u>-Tipo de estudio:</u> meta- análisis y análisis secuencial de experimentos.</p>	<p>Pubmed (2019)</p>	<p>-Relación entre el tratamiento con estatinas y el riesgo de sufrir una hemorragia cerebral en pacientes que padecieron un ictus. -Relación entre el tratamiento con estatinas y la probabilidad</p>	<p>-Se seleccionaron 17 estudios con un total de 11.576 pacientes que padecieron ictus isquémico, hemorragia cerebral (ICH) o ataque isquémico transitorio (TIA). -El uso de estatinas en este tipo de pacientes aumenta el riesgo de padecer ictus hemorrágico, RRI (Relative Risk Increase) 40% al compararlos con los pacientes sin estatinas. -Este riesgo es mayor en paciente con síndrome metabólico, con TA, con DM, en varones y en tratamientos de larga duración. -Por otra parte, también se demostró que por cada 10% de LDL reducido, el riesgo de sufrir un ictus isquémico disminuye un 15´6%. -Además se reduce un 17% la probabilidad de sufrir TIA, ictus isquémico y ECV, así como la mortalidad causada por estos mismos eventos (NNT: 6) -A pesar del mayor riesgo, este estudio concluye que se debería seguir recomendando este tratamiento en las pacientes de estas características.</p>
--	--	--------------------------	--	--

			de sufrir eventos cardiovasculares o ictus isquémico	
Francois Mach; Kausik K. Ray; Olov Wiklund; Alberto Corsini; Alberico L. Catapano; Eric Bruckert; et al	Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function,	Pubmed (2018)	Relación entre el tratamiento con estatinas y el riesgo de padecer determinadas patologías	<p>-<u>DM2</u>: este tratamiento aumenta ligeramente el riesgo de DM2, siendo mayor en personas con síndrome metabólico o prediabetes. Según la evidencia existente, este régimen terapéutico resultaría en 1 caso adicional de DM2 por cada 1.000 pacientes tratados, pero también prevendría 5 casos de enfermedad cardiovascular.</p> <p>-<u>Efectos cognitivos</u>: en un meta-análisis de 25 RCTs y 46.000 pacientes no se encontró ningún efecto negativo a nivel neurológico. Tras la realización de una revisión sistemática, la FDA concluyó que no había ningún fundamento para asociar la toma de estatinas con la degeneración cognitiva.</p> <p>-<u>Efectos renales</u>: un meta-análisis de 24 RCTs y 15.000 pacientes a tratamiento con estatinas demostró que no había ningún cambio en el riesgo de sufrir fallo renal agudo u otros EA renales serios. Este tratamiento reduce las enfermedades cardiovasculares un 20% en pacientes con ERC, sin</p>

	<p>haemorrhagic stroke and cataract.</p> <p>-Tipo de estudio: revisión sistemática</p>		<p>embargo se recomienda no aplicarlo en diálisis ya que se desconoce el efecto que puede provocar.</p> <p>-<u>Hepatotoxicidad</u>: un 0'5-2% de los pacientes sufre una elevación media de ALT y AST, la cual no presenta relevancia clínica hasta que supere 3 veces el ULN (si esto ocurriese, suspender el tratamiento de inmediato). La incidencia de DILI severo es bastante baja, inferior a 2 casos por cada millón de pacientes/año, y la monitorización rutinaria de la función hepática no se aconseja.</p> <p>-<u>Ictus cerebral</u>: el tratamiento con estatinas reduce un 15-35% el riesgo de ictus isquémico por cada mmol/L de LDL reducido. Algunos estudios parecen sugerir un pequeño aumento del riesgo de ictus hemorrágico, pero esto aún no está confirmado y aunque fuese cierto los beneficios superan a este riesgo.</p> <p>-<u>Cataratas</u>: un RCT de 8.032 pacientes (EXCEL), en el que se comparaba un grupo con estatinas y otro con placebo, no encontró ninguna diferencia en cuanto a agudeza visual, opacidades oculares o cataratas.</p> <p>Por otra parte, otro meta-análisis de 313.200 pacientes no observó ninguna relación entre la toma de estatinas con el riesgo de padecer cataratas. No</p>
--	--	--	---

				hay ninguna indicación de cambiar el tratamiento, incluso en personas con cataratas.
Caroline Bleakley, Richard Pumb; Mark Harbinson and Gary Eugene McVeigh.	A Reappraisal of the Safety and Cost-Effectiveness of Statin Therapy in Primary Prevention.  -Tipo de estudio: revisión sistemática	Pubmed (2015)	-Seguridad de las estatinas; centrándose en los efectos sobre el hígado y los músculos. Además también evalúa su coste-efectividad (este aspecto no es de interés para	-Solo un 1% de los pacientes a tratamiento con estatinas sufren una elevación de ALT y AST superior a 3 veces el ULN. Aquellos valores más bajos se resuelven por sí mismos, sin tener ninguna relevancia clínica. -La incidencia de rabdomiólisis inducida por estatinas es muy baja, tan solo 3-4 casos por 100.000 personas/años. -El tratamiento con estatinas aumenta ligeramente el riesgo de sufrir DM2; según un estudio, 1 de cada 255 pacientes tratados con estatinas sufriría esta patología. A pesar de esto, los beneficios superan con creces los posibles riesgos. -Teniendo en cuenta todos los factores, este artículo concluyó que las estatinas eran seguras.

			esta revisión bibliográfica)	
Connie B. Newman Chair; David Preiss; Jonathan A. Tobert; Terry A. Jacobson; Robert L. Page et al	Statin Safety and Associated Adverse Events A Scientific Statement From the American Heart Association. <u>-Tipo de estudio:</u> declaración científica.	Pubmed (2019)	Seguridad de las estatinas y su relación con determinadas patologías	<p>-<u>SAMS</u>: al comparar entre el grupo con estatinas y el grupo con placebo el exceso de riesgo de sufrir miopatía es inferior a 0´1%, siendo el primer año de tratamiento el momento de mayor riesgo. En cuanto a la rabdomiólisis el riesgo es de 0´01% y se puede prevenir con la interrupción del tratamiento. La incidencia de estas 2 situaciones tiende a aumentar cuando se aumenta la dosis, siendo las personas mayores las más vulnerables.</p> <p>-<u>DM2</u>: las estatinas aumentan ligeramente el riesgo de DM2: HR de 1´1 con dosis moderada durante 5 años y HR de 1´2 con dosis alta durante 5 años, sobretodo en pacientes con factores de riesgo preexistentes. El riesgo de sufrir DM2 inducida por estatinas al año es de 0´2%.</p> <p>-<u>Hepatotoxicidad</u>: las estatinas causan una elevación asintomática de ALT y AST &gt; 3ULN en un 1% de los pacientes, pero esta no suele significar daño hepático. Monitorizar los niveles de estas enzimas no está recomendado para prevenir DILI, el cual sólo ocurre en un 0´1% de los casos.</p> <p>-<u>Ictus hemorrágico</u>: no hay evidencia de un mayor riesgo de padecerlo en pacientes en prevención primaria con estatinas. Parece que existe un</p>

				<p>posible aumento del riesgo en prevención secundaria pero este no supera a los beneficios.</p> <p><u>-Neuropatía periférica:</u> algunos estudios observacionales sugieren un aumento del riesgo, pero los resultados son inconsistentes y no concuerdan con los RCTs.</p> <p><u>-Cataratas:</u> diferentes estudios compararon grupo estatinas con grupo placebo y no encontraron diferencias significativas entre la incidencia de cataratas de ambos grupos.</p> <p><u>-Riñones:</u> 40mg de rosuvastatina pueden provocar proteinuria, la cual es temporal y sin ninguna importancia clínica. Las estatinas pueden provocar daño renal agudo via rabdomiólisis pero es muy raro, incidencia menor que 1 de cada 10.000 casos. En el caso de operación cardíaca, el uso perioperatorio de estatinas puede aumentar el riesgo de daño renal agudo.</p> <p><u>-Cáncer:</u> las estatinas no son mutagénicas y no hay evidencia de que su uso, dentro del rango terapéutico, provoque cáncer.</p>
S Arnsfang; A	Statin use and risk of	Pubmed (2015)	Asociación entre el uso de estatinas	-Para la realización de este estudio primero se eligieron los casos: 38.484 personas con carcinoma de células basales (BCC) y 3.724 personas con

<p>Pottegård; S Friis; O Clemmensen; K E Andersen; J Hallas and D Gaist</p>	<p>nonmelanoma skin cancer: a nationwide study in Denmark. -Tipo de estudio: estudio de casos y controles.</p>		<p>y el riesgo de padecer cáncer de piel no melanoma (NMSC)</p>	<p>carcinoma de células escamosas (SCC). Una vez identificados los casos, se emparejaron con los controles. -En el grupo de casos un 17´5% de los BCC y un 19´4% de los SCC estaban a tratamiento con estatinas, comparado con un 17´2% y un 19´4% en el grupo de control. -OR para BCC fue de 1´09%. OR en SCC fue de 1´01%. -Se demuestra que no hay asociación entre el uso de estatinas con el riesgo de aparición de NMSC. Además el riesgo de padecer BCC o SCC no cambia con la duración del tratamiento, la dosis acumulada o el tipo de estatinas.</p>
<p>Joungyoun Kim; Na-Young You; Jae-Woo Lee; Yesul Kim; Yong-Whan Kim</p>	<p>Inverse Association Between Statin Use and Overall Cancer</p>	<p>Cinahl (2019)</p>	<p>Asociación entre el uso de estatinas y el riesgo de padecer cualquier tipo de cáncer.</p>	<p>-31.149 participantes fueron seleccionados para realizar este estudio, de los cuales 17.737 tomaban estatinas y 13.412 no. Los usuarios que tomaban el tratamiento fueron divididos entre aquellos que tomaban altas dosis (high users) y aquellos con bajas dosis (low users). -El riesgo de sufrir cáncer no experimenta diferencia significativa entre el grupo de los “low users” y el grupo sin estatinas: HR 1´047 en hombres y HR 1´057 en mujeres.</p>

and Hee-Taik Kang.	Incidence in Individuals With Hypercholesterolemia, Based on the Korean Health Insurance Service Between 2002 and 2015.  -Tipo de estudio: ensayo clínico			-Al comparar el grupo de los “high users” y el grupo sin estatinas se comprueba que los “high users” tienen un menor riesgo de padecer cáncer: HR 0´663 y en hombres y HR 0´592 en mujeres.
Zhen Zhou; Loai Albarqouni; Andrea J	The Safety and Tolerability of Statin Therapy	Web of Science (2020)	Riesgo de la aparición de efectos musculares	-Se escogieron 11 RCTs. El número total de participantes fue de 18.192 con una media de edad de 73´7 años.  - <u>Efectos musculares adversos</u> : en 9 ensayos (de los 11 escogidos) un 7´7% de los participantes con estatinas reportó estos efectos vs un 7´5% en el

Curtis; Monique Breslin; Mark Nelson.	in Primary Prevention in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. <u>-Tipo de estudio:</u> revisión sistemática y meta-análisis.		adversos, SAMS, otros EA y efectos adversos serios (SAE) en personas mayores que consumen estatinas.	grupo sin estatinas. No hubo diferencia significativa entre grupos, RR de 1´01. <u>-Miopatía y rabdomiólisis:</u> en 7 ensayos (de los 11 escogidos) un 0,06% de los participantes con estatinas reportó miopatía vs un 0,05% de en el grupo sin estatinas. En cuanto a la rabdomiólisis, de esos 7 ensayos solo hubo un caso en el grupo de estatinas y ninguno en el placebo. <u>-EA y SEA:</u> no se observó diferencia significativa en el riesgo de aparición de EA (RR:0´99) y de SEA (RR:1´01). -Este estudio apoya la evidencia de la seguridad y tolerabilidad de las estatinas en personas mayores.
Muhammad Naeem Mengal; Sarfraz Ali Zahid ;Tariq Ashraf	Frequency of adverse events associated with statin use in routine	Web of Science (2017)	Prevalencia de los efectos adversos de las estatinas.	-Se escogieron 1.350 pacientes, con una edad comprendida entre 20-80 años, sometidos a tratamiento con estatinas. -Un 6´7% de los pacientes (91 pacientes) padecieron mialgia. -La hepatitis apareció en un 2´9% de los casos (39 pacientes). Los niveles de ALT volvieron a la normalidad al reducir la dosis o al cambiar de estatina y no hubo evidencia de daño hepático severo.

;Abida Munir Badini	clinical practice in Pakistani population. <u>-Tipo de estudio:</u> estudio transversal de prevalencia.			-Un 0´8% de los pacientes sufrieron miositis. -Todos los efectos adversos parecen ser más frecuentes con 40mg de atorvastatina o simvastatina. -La frecuencia observada de EA asociados a estatinas es baja. Lo cual concuerda con estudios realizados previamente.
Xiaoyu Zhang; Jianzhong Wen; Zhiqiang Zhang,	Statins use and risk of dementia. A dose– response meta analysis. <u>-Tipo de estudio:</u> meta- análisis	Pubmed (2018)	Asociación entre el tratamiento con estatinas y la aparición de demencia	-Se escogieron 31 estudios y el número total de participantes fue de 3.332.706. -Este meta-análisis observó que el uso de estatinas está asociado con un menor riesgo de padecer demencia (RR: 0´85) -Además, este descenso en el riesgo esta asociado con la dosis, ya que el aumento de 5mg cada día supone un descenso de un 11% del riesgo (RR: 0´80) -Por otra parte, por cada año de tratamiento se reduce el riesgo en un 20% (RR:0´89)

Ricardo Badillo; Robert Schmidt; Eric M. Mortensen, Christopher R. Frei and Ishak Mansi.	Statin therapy and gastrointestinal hemorrhage: a retrospective cohort study with propensity score-matching. <u>-Tipo de estudio:</u> estudio de cohortes retrospectivo.	Pubmed (2015)	Asociación entre el tratamiento con estatinas con la sintomatología a GI.	-El número total de pacientes fue de 43.438. De todos estos pacientes, se emparejaron 6.342 con estatinas con 6.342 sin estatinas. Una vez emparejados, se observó la aparición de : hemorragia GI, úlcera GI, gastritis/duodenitis, procedimientos endoscópicos y procedimientos endoscópicos relacionados con hemorragia GI -El riesgo de hemorragia GI, úlcera GI o gastritis/duodenitis fue bastante similar en ambos grupos. Lo mismo pasa con el riesgo de ser sometido a algún procedimiento endoscópico, relacionado o no con la hemorragia. -Esto significa que no hay relación entre el uso de estatinas con el aumento del riesgo de esta patología. -Las estatinas parece que disminuyen el riesgo de sufrir gastritis/duodenitis en aquellos pacientes a tratamiento con AINES (OR: 0,90).
Xiao Liang; Qin He and	Effect of Statins on LDL	Cinahl (2018)	Aumento del riesgo de fallo hepático	-Se incluyeron 16 estudios y 74.078 pacientes. -La terapia con estatinas aumenta significativamente el riesgo de daño hepático, OR agrupado de 1´18.

Qinghua Zhao	Reduction and Liver Safety: A Systematic Review and Meta-Analysis. <u>-Tipo de estudio:</u> revisión sistemática y meta-análisis.		en pacientes a tratamiento con estatinas	-Previos estudios demostraron que el riesgo aumenta con la dosis. A dosis altas, 40mg/día, el OR es 3´62. -La Fluvastatina parece ser que es la estatina asociada a un mayor riesgo de daño hepático (OR: 3´50) -Es necesario que se cese con el tratamiento si el nivel sérico de transaminasas es 3 veces superior al nivel máximo permitido (>3ULN)
-----------------	---	--	--	--

Los artículos seleccionados analizaron la relación entre las estatinas y el aumento en el riesgo de padecer determinados EA. Por otra parte, la mayoría de los estudios compararon los beneficios de tomar estos medicamentos con la posibilidad de aparición de efectos secundarios para comprobar si compensa mantener el régimen terapéutico.

En cuanto a los beneficios cardiovasculares, se ha observado que la toma de estatinas provoca un descenso del 50% de los niveles séricos de LDL. Esta reducción repercute, al mismo tiempo, en la probabilidad de padecer ECV, ya que por cada mmol/L de colesterol LDL que se reduzca los ECV disminuyen un 25%. Además, la disminución de 2mmol/L de LDL mediante estatinas durante 5 años en 10.000 pacientes en riesgo prevendría ECV en el 10% de estos pacientes.<sup>8</sup>

Por otra parte, varios estudios demostraron que el tratamiento con este tipo de fármacos reduce la cardiopatía isquémica en un 60% y que por cada mmol/L de LDL reducido, la mortalidad disminuye un 10%. Además, si nos centramos en la mortalidad por causas específicas del sistema cardiovascular, podemos observar que un buen seguimiento del tratamiento reduce un 20% la mortandad causada por eventos coronarios y un 12% aquella causada por sucesos vasculares.<sup>6, 8, 9</sup>

Los EA que se recogen en los artículos seleccionados fueron los siguientes:

- SAMS: es cierto que las estatinas están relacionadas con un mayor riesgo de padecer estos síntomas, pero la incidencia de los mismos es muy baja: 1 de cada 10.000 en el caso de miopatía y 2-3 de cada 100.000 en el caso de rabdomiólisis; a medida que aumenta la dosis, aumenta el riesgo.<sup>8</sup>

Otro estudio, comparó un grupo con estatinas y otro con placebo, y observó que el exceso de riesgo de padecer miopatía era inferior a 0´1% (siendo el primer año el momento de mayor riesgo) y el riesgo de padecer rabdomiólisis era de 0´01%. Este riesgo parece que aumenta con la dosis y en las personas mayores.<sup>6</sup>

Otro estudio hizo lo mismo que el anterior (comparar un grupo con estatinas y otro con placebo), pero con personas mayores. Al analizar los resultados, se observó que en el grupo con estatinas se reportó miopatía en un 0'06% de los casos; comparado con un 0'05% en el grupo placebo. Además, solo hubo un caso de rhabdomiólisis en el grupo estatinas y ninguno en el placebo.<sup>10</sup>

- DM2: se ha observado que las estatinas aumentan moderadamente el riesgo de sufrir DM2: HR de 1'1 con dosis moderadas durante 5 años y HR de 1'2 con dosis altas durante 5 años; siendo 0,2% el riesgo total de padecer DM2 inducida por estatinas en un año. Este riesgo aumenta en pacientes que presenten factores de riesgo, que acaben de pasar por un trasplante hepático o que tengan un gran porcentaje de grasa en el hígado.<sup>9,11</sup>

Un estudio comparó dos grupos de sujetos prediabéticos, uno con estatinas y otros sin estatinas, y comprobó que el riesgo era mayor en el primero (OR: 1'20); siendo, este riesgo dosis-dependiente y mayor en aquellos con un perfil metabólico desfavorable. Al mismo tiempo, en el primer grupo disminuyeron los ECV (HR: 0'70), las muertes producidas por los mismos, las visitas a urgencias y las hospitalizaciones<sup>12</sup>.

Según la bibliografía existente, este tratamiento supondría un caso adicional de DM2 por cada 1.000 pacientes y prevendría 5 casos de enfermedad cardiovascular<sup>13</sup>. Además, este tipo de pacientes (diabéticos y prediabéticos) son los que más se beneficiarían del efecto cardioprotector del fármaco.

- Ictus hemorrágico: un meta-análisis observó que en aquellos individuos con estatinas la incidencia de ictus hemorrágico aumentaba un 21% por cada mmol/L de LDL reducido; lo cual supondría un exceso de 5-10 casos por cada 10.000 usuarios en los que se reduce 1-2mmol/L de LDL durante 5 años.<sup>8</sup>

Otro estudio analizó el efecto de las estatinas en pacientes con historial previo de accidentes cerebrovasculares y apreció que en el

grupo de las estatinas el riesgo de sufrir un ictus hemorrágico era mayor; RRI (Relative Risk Increase) de 40%. Este riesgo aumenta en varones, personas con síndrome metabólico, HTA, DM y con la duración del tratamiento.<sup>14</sup>

Este estudio también comprobó que por cada 10% de LDL reducido, disminuía un 15´6% el riesgo de ictus isquémico. Además, este tratamiento reduce en un 17% el riesgo de sufrir TIA, ictus isquémico y patologías cardiovasculares, así como la mortalidad causada por estos mismos eventos (NNT: 6)<sup>14</sup>

Toda la evidencia existente, afirma que las estatinas aumentan el riesgo de sufrir ictus hemorrágico; pero que los beneficios superan con creces a los riesgos.

- Hepatotoxicidad: un estudio demostró que el tratamiento con estatinas puede suponer una elevación de ALT y AST en un 1-3% de los pacientes, pero no suele tener relevancia clínica. Sólo se debe interrumpir el tratamiento cuando los niveles de estas enzimas sean superiores a 3 veces el límite superior del rango normal, lo cual sólo ocurre en un 1% de los pacientes <sup>6,15</sup>.

Otro estudio concluyó que el DILI solo ocurre en un 0´1% de los casos, y que la monitorización rutinaria de las transaminasas no está recomendada para prevenir esta patología.<sup>11</sup>

Otro estudio observó que el tratamiento aumentaba el riesgo de sufrir daño hepático, OR de 1´18. Además, este riesgo aumenta con la dosis; ya que a dosis superiores a 40mg/día el OR es de 3´62. Por otro lado, este riesgo varía con el tipo de estatina; siendo la Fluvastatina la de mayor riesgo, OR: 3´50.<sup>16</sup>

- Efectos renales: un meta-análisis apreció que el tratamiento con estatinas no suponía un mayor riesgo de sufrir fallo renal u otras patologías de este tipo. Además, estos medicamentos reducían en un 20% las enfermedades cardiovasculares en pacientes con ERC.<sup>13</sup>

Otro estudio observó que la administración diaria de 40 mg de Rosuvastatina puede ocasionar una leve proteinuria, la cual es transitoria y no tiene importancia clínica. Por otra parte, este estudio afirma que las estatinas pueden provocar fallo renal agudo vía rabdomiólisis, pero su incidencia es ínfima (inferior a 1 de cada 10.000 casos); y que en las cirugías cardíacas el uso perioperatorio de las estatinas incrementa el riesgo de fallo renal.<sup>11</sup>

No se debe parar el tratamiento en ningún enfermo con enfermedad renal, salvo que este esté sometido a diálisis; porque se desconocen los efectos que pueden provocar.<sup>6</sup>

- Cataratas: un estudio (EXCEL) comparó 2 grupos, uno con estatinas y otro con placebo, y no descubrió ninguna diferencia significativa en cuanto a agudeza visual, cataratas u opacidades oculares. Además, otro meta-análisis de 313.200 pacientes no observó ninguna relación entre las estatinas y un incremento en el riesgo de padecer cataratas.<sup>13</sup>
- Efectos cognitivos: un meta-análisis observó que no había relación entre la toma de estatinas y un aumento del riesgo de padecer patología cognitivas, como la demencia. Además, según se observó en este estudio, la toma de estatinas parece estar relacionada con un menor riesgo de padecer demencia (RR: 0´85).<sup>17</sup>

Este descenso del riesgo parece ser dosis-dependiente, ya que el aumento diario de 5mg supone el descenso de un 11% del riesgo (RR: 0´80), y con la duración del tratamiento, ya que por cada año de tratamiento se reduce en un 20% la posibilidad de padecer demencia (RR: 0´89).<sup>17</sup>

Otro meta-análisis, en el que se incluyeron 46.000 pacientes, no apreció ningún incremento en el riesgo de padecer patologías cognitivas en aquellos pacientes tratados con estatinas.<sup>13</sup>

- Cáncer: no existe ninguna evidencia de que las estatinas provoquen un aumento de la incidencia de ningún tipo de cáncer, ya que estas no tienen propiedades mutagénicas.

Un estudio seleccionó un grupo de personas con BCC y SCC y los emparejó con los controles; en los casos estaban a tratamiento con estatinas un 17'5% de los BCC y un 19'4% de los SCC, comparado con un 17'5% y 19'4%, respectivamente, en el grupo control. El resultado final fue OR de 1'09 para BCC y de 1'01 para SCC; por lo que se observó que no hay asociación entre las estatinas y un mayor riesgo de padecer NMSC. Además el riesgo de sufrir este tipo de cáncer no varía con la duración del tratamiento, ni con la dosis, ni con el tipo de estatinas.<sup>18</sup>

Otro estudio comparó la incidencia del cáncer en usuarios que no tomaban estatinas, los que tomaban bajas dosis (low users) y los que tomaban dosis elevadas (high users). Al analizar los resultados, se pudo ver que no había diferencia significativa entre los que no tomaban con los "low users" (HR: 1'047 en varones y HR: 1'057 en mujeres); pero sí se producía un descenso del riesgo en los high users comparados con los que no tomaban (HR: 0'063 en hombres y HR: 0'592 en mujeres).<sup>19</sup>

- Síntomas GI: un estudio observó la incidencia de eventos GI en 2 grupos; el primer grupo tomaba estatinas y el segundo no. Los eventos a observar eran: hemorragia GI, úlcera GI, gastritis/duodenitis, procedimientos endoscópicos y procedimientos endoscópicos no relacionados con la hemorragia GI.

Al comparar los dos grupos, no se observó ninguna diferencia entre la incidencia de estos eventos en ambos grupos; por lo que no hay relación significativa entre las estatinas y un mayor riesgo de padecer este tipo de eventos GI. Además, parece que las estatinas tienen un efecto protector a la hora de padecer gastritis/duodenitis en aquellos pacientes a que toman AINES (OR: 0'90).<sup>20</sup>

Las estatinas sólo aumentan el riesgo de padecer DM2, SAMS, hepatotoxicidad e ictus hemorrágico; para el resto de patologías este tipo de medicamentos no provoca ningún aumento del riesgo. A pesar del mayor riesgo de padecer estas patologías, todos los artículos coinciden en

que los beneficios (reducción de la mortalidad, prevención de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares) superan a los perjuicios.

## **6. Conclusión.**

Una vez analizados los resultados de los artículos seleccionados, podemos afirmar que la preocupación que manifiestan muchos pacientes consumidores de estatinas no presenta ningún fundamento científico.

La evidencia científica nos demuestra que las estatinas no aumentan el riesgo de padecer muchos de los EA que se le han atribuido (cáncer, sintomatología GI, cataratas, nefrotoxicidad y patologías cognitivas). Además, hay estudios que indican que el consumo de estatinas podría actuar como agente protector contra algunos de estos mismos efectos adversos (cáncer, alzheimer, demencia o gastritis/duodenitis asociada a AINES); pero se necesitan más estudios para profundizar en el tema.

Hasta el momento, las estatinas sí que están asociadas con un aumento de la probabilidad de padecer DM2, SAMS, hepatotoxicidad e ictus hemorrágico. Al comparar grupos que tomaban estatinas con grupos que no, podemos observar que el exceso de riesgo de sufrir estos efectos EA, aunque pequeño, existe; pero no supone ningún inconveniente a la hora de mantener o iniciar el tratamiento.

Por otra parte, en el caso de la elevación sérica de transaminasas o los SAMS, estos efectos secundarios suelen ser, en la mayoría de los casos, transitorios y se solucionan al cambiar de tipo de estatina o incluso al reducir la dosis. Además, en el caso de los efectos hepáticos, esta elevación de AST y ALT no presenta ninguna relevancia clínica en la mayor parte de los casos.

En los pacientes que toman estatinas es fundamental la realización de una buena educación sanitaria para desmentir bulos y para que los pacientes conozcan los EA que pueden sufrir, así como la probabilidad de padecerlos. Por otro lado, es necesario hacerle ver al paciente que no debe abandonar,

bajo ningún concepto, el tratamiento por su cuenta basándose en información proporcionada por los medios de comunicación o personas conocidas que no poseen ningún tipo de formación sanitaria; sino que debe acudir al profesional sanitario que corresponda para resolver sus dudas, ya que dejar el tratamiento por su cuenta puede provocar consecuencias muy severas.

Como resumen, es obvio que todos los medicamentos pueden ocasionar efectos secundarios, y las estatinas no son una excepción a esta regla. A pesar de esto, se puede afirmar que las estatinas son seguras para su uso y que los beneficios aportados por las mismas superan ampliamente los posibles inconvenientes

## **7. Bibliografía.**

1. Urtaran Laresgoiti M, Nuño Solinís R, Pérez de Isla L, Mata P, Leguina I. Hipercolesterolemia: una llamada a la acción: una revisión integral del impacto de la hipercolesterolemia [Internet]. Bilbao: Deusto Business School Health; 2017 [citado 2020 Mar 3]. Disponible en: <https://bit.ly/2ASKGBf>
2. Merchán A, Ruiz AJ, Campo R, Prada CE, Toro JM, Sánchez R, et al. Hipercolesterolemia familiar: artículo de revisión. Rev Col Cardiol. 2016; 23 (4):4-26. Disponible: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cardiologia-203-articulo-hipercolesterolemia-familiar-articulo-revision-S0120563316300444>
3. Brotons Cuixart C, Alemán Sánchez JJ, Banegas Banegas JR, Fondón León C, Lobos-Bejarano JM, Martín Rioboó E. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. Actualización PAPPS 2018. Aten Primaria. 2018; 50 (S1): 4-28. Disponible en:

<https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-recomendaciones-preventivas-cardiovasculares-actualizacion-papps-S0212656718303603>

4. Mazón Ramos P. Del concepto de estatinas de alta potencia a los efectos extralipídicos de las estatinas. Rev Esp Cardiol. 2015; 15 (S1): 22-27. Disponible: <https://www.revespcardiol.org/es-del-concepto-estatinas-alta-potencia-articulo-resumen-S1131358715701214?redirect=true>

5. Santos Muñoz L, Jiménez López G, Alfonso Orta I. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas de baja frecuencia de aparición. Rev Cub Salud Pública. 2018; 4(1). Disponible en:

<https://www.scielosp.org/article/rcsp/2018.v44n1/71-85/es/>

6. Ramkumar S, Raghunath A, Raghunat S. Statin therapy: review of safety and potential side effects. Acta Cardiol Sinica. 2016; 6 (6): 631-639. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5126440/>

7. Cortés R, Kleinsteuber K, Paz Vargas C, Avaria MA. Rabdomiolisis metabólica: actualización. Rev Med Clin Las Condes. 2018; 29 (5): 553-559. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-rabdomiolisis-metabolica-actualizacion-S0716864018301044>

8. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016; 388 (100059): 2532-2561. Disponible en:

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-736\(16\)31357-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-736(16)31357-5/fulltext)

9. Kamran H, Kupferstein E, Sharma N, Karam JG, Myers AK, Youseff I, et al. Statins and new-onset diabetes in cardiovascular and kidney disease cohorts: a meta-analysis. *Cardiorenal Med*. 2018; 8 (2): 105-112. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5968284/>

10. Zhou Z, Albarqouni L, Curtis AJ, Breslin M, Nelson M. The safety and tolerability of statin therapy in primary prevention in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging*. 2020; 37 (3): 175-185. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31919804/>.

11. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL, et al. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler, Thromb Vasc Biol*. 2019; 39 (2): 38-81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30580575/>

12. Wang KL, Liu CJ, Chao TF, Chen SJ, Wu CH, Huang CM, et al. Risk of new-onset diabetes mellitus versus reduction in cardiovascular events with statin therapy. *AM J Cardiol*. 2015; 113 (4): 631-636. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24360773/>

13. Mach F, Ray KK, Wiklund O, Corsini A, Catapano AL, Bruckert, et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs the evidence – focus on

glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. Eur Heart J. 2018; 39 (27): 2526-2539. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29718253/>.

14. Teoh RJ, Huang CJ, Chan CP, Chien LY, Chung CP, Sung SH, et al. Does statin increase the risk of intracerebral hemorrhage in stroke survivors? : a metaanalysis and trial sequential analysis. Ther Adv Neurol Disord. 2019; 12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31384308/>

15. Bleakley C, Pumb R, Harbinson M, McVeigh GE. A reappraisal of the safety and cost-effectiveness of statin therapy in primary prevention. Can J Cardiol. 2015; 31 (12): 1411-1414. Disponible en: [https://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X\(15\)00285-8/fulltext](https://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X(15)00285-8/fulltext)

16. Liang X, He Q, Zhao Q. Effect of stains on LDL reduction and liver safety: a systematic review and meta-analysis. Biomed Res Int. 2018. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/7092414/>

17. Zhang X, Wen J, Zhang Z. Statins use and risk of dementia: a dose–response meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018; 97 (30). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6078755/>

18. Arnspang S, Pottegad A, Friis S, Clemmensen O, Andersen KE, Hallas J, et al. Statin use and risk of nonmelanoma skin cancer: a nationwide study in Denmark. Br J Cancer. 2015; 112 (1): 153-156. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4453598/>

19. Kim J, You NY, Lee JW, Kim Y, Kim YW, Kang HT. Inverse association between statin use and overall cancer incidence in individuals with hypercholesterolemia, based on the korean health insurance service between 2002 and 2015. *Asia Pac J Public Health*. 2019; 31 (2): 136-146. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30808200/>

20. Badillo R, Schmidt R, Mortensen EM, Frei CR, Mansi I. Statin therapy and gastrointestinal hemorrhage: a retrospective cohort study with propensity score-matching. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015; 24 (8): 849-857. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26095209/>