

# PREGUNTA CLÍNICA N° 11

## ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS SECUNDARIOS IMPORTANTES DEMOSTRADOS DE LAS ESTATINAS?

Fecha de edición: Noviembre 2014

### RESUMEN

#### 1. Pregunta clínica en formato PICO.

<b>Pacientes</b>	Pacientes con RCV alto o en prevención secundaria
<b>Intervención</b>	Estatinas
<b>Comparación</b>	No estatinas
<b>Resultados</b>	Cáncer, miopatía grave, nuevos diagnósticos de DM, hemorragia cerebral
<b>Tipo de estudio</b>	RS de ECA, ECA o estudios de cohortes prolongados

<b>Pacientes</b>	Pacientes con RCV alto o en prevención secundaria
<b>Intervención</b>	Dosis altas de estatinas
<b>Comparación</b>	Dosis moderadas de estatinas
<b>Resultados</b>	Cáncer, miopatía grave, nuevos diagnósticos de DM, hemorragia cerebral
<b>Tipo de estudio</b>	RS de ECA, ECA o estudios de cohortes prolongados

## 2. Resumen de la evidencia (tablas de estudios y valoración de calidad).

### 2.1. GRADE evidence profile

#### Bibliografía:

- Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375(9716):735-42.
- Bonovas S, Filioussi K, Tsavaris N, Sitaras NM. Statins and cancer risk: a literature-based meta-analysis and meta-regression analysis of 35 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2006;24(30):4808-17.
- McKinney JS, Kostis WJ. Statin Therapy and the Risk of Intracerebral Hemorrhage A Meta-Analysis of 31 Randomized Controlled Trials. *Stroke* 2012;43:2149-56.
- Amend KL, Landon J, Thyagarajan V, Niemcruk S, McAfee A. Incidence of Hospitalized Rhabdomyolysis With Statin and Fibrate Use in an Insured US population Ann Pharmacother. 2011;45(10):1230-1239 The Annals of Pharmacotherapy. 2011;45(10):1230-39.

Comparación 1: Dosis bajas/moderadas de estatinas vs placebo

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes	Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000	
<b>Desenlace1: Nuevos diagnósticos de diabetes (media de seguimiento 4 años)</b>												
13 <sup>1</sup>	ECAs	serio <sup>1</sup>	no seria	seria <sup>2</sup>	no seria	Poco probable	2226/19229 (12,2%)	2052/18293 (11,2%)	OR 1,09 (de 1,02 a 1,17)	4,44 más	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
<b>Desenlace2: Incidencia de cáncer (media de seguimiento 4,5 años)</b>												
35 <sup>2</sup>	ECAs	serio <sup>3</sup>	no seria	seria <sup>2</sup>	no seria	Probable <sup>4</sup>	3227/55817 (5,8%)	3220/52046 (6,1%)	RR 0,99 (de 0,94 a 1,04)	1 menos	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
<b>Desenlace3: Hemorragia intracerebral (media de seguimiento 46,8 meses)</b>												
31	ECAs	no serio	no seria	no seria <sup>5</sup>	seria <sup>6</sup>	Poco probable	358/91588 (0,39%)	318/91215 (0,35%)	OR 1,08 (de 0,88 a 1,32)	0,3 más por 1000	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
<b>Desenlace4: Casos confirmados de hospitalización por rhabdomiolisis (2,4 millones de personas-año de observación)</b>												
1	Estudios observacionales	no serio	no seria	seria <sup>8</sup>	no seria	Ninguna	2,46 (IC95%: 1,64 a 3,56) por 100.000 personas-año	2,24 (IC95%: 1,44 a 3,34) por 100.000 personas-año	OR 1,10 (de 0,64 a 1,89)	NNH: 454.545	⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE

<sup>1</sup> Incluyen varios estudios que no eran doble ciego

<sup>2</sup> Los datos están obtenidos de estudios diseñados con otros objetivos distintos a los efectos secundarios

<sup>3</sup> No realiza valoración de la calidad de los estudios

<sup>4</sup> No se puede descartar que falten estudios pequeños en los que se detecte incidencia de cáncer

<sup>5</sup> Sujetos > de 18 años en ECA con enmascaramiento de la evaluación de resultados y con resultados de Hemorragia Intracraneal (HIC) o ACV. Se incluyeron ensayos en Prevención Primaria y Secundaria comparando tratamiento activo frente a placebo, tratamiento habitual o frente a bajas dosis de estatinas.

<sup>6</sup> Hay estudios con pocos casos, pocos acontecimientos e IC amplios.

<sup>7</sup> No se proporcionó explicación alguna.

<sup>8</sup> El riesgo podría ser mayor ya que los >65 años están poco representados. También porque el 24% de las historias de los potenciales casos no se localizó y se trataron como no casos

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 11.

**Bibliografía:** Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. JAMA. 22 de junio de 2011;305(24):2556-64.

Comparación 2: Dosis altas vs. Dosis bajas/moderadas de estatinas

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
<b>Desenlace1: Nuevos diagnósticos de DM (seguimiento medio 4,9 años)</b>												
5	ECA	no serio	no seria	sería <sup>1</sup>	no seria	Poco probable	1449/16408 (8,8%)	1300/16344 (8%)	OR 1,12 (1,04-1,22)	2 más por año	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

<sup>1</sup> Resultados obtenidos de estudios realizados para medir otras variables y sólo en un estudio estaba preespecificado registrar los nuevos diagnósticos de DM

## 2.2. Resumen de la evidencia

Hay que destacar que la mayoría de los ensayos clínicos no están diseñados específicamente para evaluar la toxicidad de las estatinas. Además se espera que en la práctica clínica los efectos adversos por estatinas sean superiores a los observados en los ensayos clínicos. Los ensayos clínicos están diseñados para mostrar la eficacia de las estatinas y no tienen potencia suficiente para detectar efectos adversos, en general los efectos adversos no se han registrado de una forma consistente o la duración del seguimiento no es la adecuada. Algunos efectos adversos podrían ser más frecuentes si se usan las estatinas a dosis mas altas de las habitualmente utilizadas en los ensayos clínicos. Además los ensayos clínicos pueden estar sujetos a sesgo de selección, ya que por lo general, se excluyen los pacientes con un riesgo aumentado de efectos adversos asociados a estatinas o aquellos que han presentado intolerancia previa a estatinas o con analíticas alteradas en la fase de reclutamiento, los pacientes suelen ser predominantemente jóvenes y más sanos que en la clínica, lo que limita la generalización y la validez externa o también a sesgo de información o detención precoz del estudio que magnifica el efecto del producto ensayado y, muchas veces, también favorece la obtención de conclusiones sobre seguridad muy discutibles.

### Diabetes

La relación entre las estatinas y la DM es un tema que repetidamente ha ido surgiendo en los estudios. En el año 2001 el WOSCOPS (1) apreciaba una disminución en los nuevos casos de DM en los pacientes tratados con pravastatina. El método diagnóstico de la DM en este estudio es controvertido ya que para ello, además del método estándar, se requería una elevación  $\geq 36\text{mg/dl}$  sobre el nivel basal al entrar en el estudio. Posteriormente se sugirió que este efecto secundario solo se presentaría en aquellos pacientes en los que se utilizaban dosis altas de estatinas y más tarde el estudio JUPITER encendió de nuevo las alarmas (2).

En el año 2009 se publicó la primera RS sobre el tema que incluía 6 ECA y que concluyó que no existían suficientes datos para sacar conclusiones (2). Posteriormente, en el año 2010, se publicó una nueva RS que la que se recogían todos los estudios de la anterior y además logró recuperar los datos sobre nuevos diagnósticos de DM ocurridos tras iniciar el tratamiento con estatinas de otros 7 ECA (3).

La RS seleccionada presenta una calidad baja debido a que algunos de los que incluye no son doble ciego y a que ninguno de ellos fue diseñado para detectar los efectos secundarios más que de forma secundaria. Aunque entre los 13 estudios suman 5 diferentes tipos de estatinas se consideró adecuada la combinación de estudios debido a la homogeneidad del efecto y de los resultados obtenidos. No se detectaron sesgos de publicación. Los métodos de detección de la DM fueron distintos: informada por el médico, criterios estándar y/o medicación antidiabética. El resultado obtenido detectó un aumento de la aparición de nuevos casos de DM con una OR de 1,09 (1,02-1,17) lo que se concretaba en el diagnóstico de un nuevo caso de DM por cada 225 pacientes tratados con estatinas durante 4 años. No se encontraron diferencias entre las diferentes estatinas (3).

En el mismo sentido fueron los resultados de una RS de estudios de cohortes y un estudio de cohortes realizado en Nueva Zelanda, ambos publicados en el año 2013 (4;5). La primera incluía 471.250 pacientes no diabéticos tratados con estatinas en los que detecta un aumento de DM en los pacientes tratados con atorvastatina [HR 1,22 (1,15-1,29)], simvastatina [HR 1,10 (1,04-1,17)] y rosuvastatina [HR 1,18 (1,10-1,26)] cuando se comparaban con pravastatina. Esto no sucede en el caso del tratamiento con fluvastatina [HR 0,95 (0,81-1,11)] o lovastatina [HR 0,99 (0,86-1,14)] (4). El estudio de cohortes realizaba una comparación en la aparición de DM entre cuatro cohortes en las que en una de ellos tomaban diclofenaco, no relacionado con la aparición de DM, antihipertensivos con riesgo alto de desarrollar DM, tiazidas y beta-bloqueantes, antihipertensivos con riesgo bajo de generar DM, IECA, ARA II y calcioantagonistas, y la última cohorte con personas que tomaban estatinas. El riesgo en HR a 6 años de desarrollar DM después de ajustar por edad, sexo y raza tomando al diclofenaco como referencia era de 1,59 (1,15-2,20) para los beta-bloqueantes y las tiazidas, 2,32 (1,74-3,09) para IECA, ARA II y calcioantagonistas y 3,31 (2,56-4,30) para las estatinas.

No menos importante sería saber si existe diferencias entre el número de los nuevos casos de DM diagnosticados con dosis altas comparado con dosis moderadas de estatinas. La RS de Preiss publicada en el año 2011, incluida en la tabla GRADE, intenta responder esta pregunta (6). Se incluyeron 5 ECA de una calidad aceptable de los que los autores de la RS recuperaron los datos sobre los nuevos casos de DM aparecidos durante la duración del ensayo en cada uno de los grupos ya que solo uno de los estudios incluía esta variable entre sus resultados (7). La conclusión es que las dosis diarias altas de estatinas (atorvastatina 80 mg, simvastatina 80 mg, simvastatina 40) llevan un mayor riesgo de aparición de DM que las dosis moderadas (pravastatina 40 mg, atorvastatina 10 mg, simvastatina 20 mg) con una OR de 1,12 (1,04-1,22) lo que significaba el diagnóstico de 2 casos anuales más de DM cuando se tratan 1000 pacientes. No se encontraron diferencias entre distintos grupos por: niveles de HDL o de triglicéridos, IMC, o función renal. No se detectaron tampoco diferencias entre simvastatina o atorvastatina que fueron las estatinas utilizadas a altas dosis en los estudios.

En este metaanálisis se midió también el número de eventos cardiovasculares nuevos ocurridos durante el tiempo de seguimiento. En la variable conjunta de muerte cardiovascular, IAM no fatal, ACVA fatal y revascularización coronaria

los resultados fueron favorables, OR 0,84 (0,75-0,94), a las dosis más altas de estatinas aunque individualmente ninguno de los componentes de la variable compuesta resultó significativo. Esta disminución representaría 6,5 eventos cardiovasculares menos en los 4,5 años de seguimiento. Es importante destacar, como hacen los autores del estudio, que la mayoría de los pacientes recibían el tratamiento en prevención secundaria por lo que este resultado no sería extrapolable a sujetos en prevención primaria.

En el año 2013 se publicó un metaanálisis en red en el que se intenta diferenciar el efecto sobre la aparición de la DM de distintas estatinas (8). El estudio cumple los estándares de calidad de este tipo de metaanálisis que, no obstante, en cuanto a su metodología están todavía en su fase inicial de desarrollo y, por tanto, sujetos a posibles variaciones en el futuro (9). Las dosis altas de estatinas incluidas en este estudio son: atorvastatina 80 mg, lovastatina 20-40 mg, pravastatina 40 mg, rosuvastatina 20 mg y simvastatina 40 mg. Las dosis moderadas están representadas por: atorvastatina 10 mg, pravastatina 10-20 mg y rosuvastatina 10g. Sus resultados reafirmaron los del estudio de Preiss (6) apuntaban a que las estatinas con más riesgo de producir DM cuando se utilizan en dosis alta serían rosuvastatina y simvastatina y las de riesgo inferior pravastatina y atorvastatina. También el metanálisis de Naci y col. reforzó estos resultados (10).

### Cáncer

La relación del tratamiento con estatinas y la aparición de cáncer es un aspecto controvertido como se demuestra en el hecho de que haya tanto artículos que tratan sobre su posible efecto protector o como posibles inductoras de su aparición (11).

Aunque existen varios metaanálisis (11-14), ninguno de ellos es de calidad elevada ya que en todos los casos los resultados están obtenidos de ECA que no fueron diseñados para detectar la incidencia de cáncer como objetivo principal.

El equipo elaborador de esta actualización ha elegido el de Bonovas y col. (12), por incluir el grupo más numeroso de ECA y porque su evaluación de la calidad de los estudios es la más explícita. Así, este metaanálisis recuperó 35 estudios. Incluyó todos aquellos de duración superior a 6 meses que aportaban datos sobre incidencia o al menos mortalidad por cáncer. Reunieron datos de un total de 109.143 individuos y el seguimiento medio es de 4,5 años. No detectaron heterogeneidad entre los estudios y no fue posible descartar la existencia de riesgo de publicación de pequeños estudios que hallen una relación a favor de la producción de cáncer por parte de las estatinas. El estudio, incluyendo todos los ECA, no detectó diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y los que tomaban estatinas con un RR de 0,99 (IC 95% 0,94-1,04). Al realizar los cálculos con solo aquellos estudios de más de 3000 pacientes y de una duración superior a los 3 años tampoco se encontraron diferencias [RR 1,01 (IC 95% 0,96-1,07)]. Se realizó un metaanálisis separado para los resultados de estudios sobre el cáncer respiratorio con estudios de al menos 3000 pacientes con un seguimiento mínimo de 3 años en el que no detectaron relación con un RR de 0,95 (IC 95% 0,83-1,09), sin heterogeneidad ni sesgo de publicación. En la metarregresión que realizaron, el único aspecto que influyó en la aparición de cáncer, aumentándolo, era la mayor edad de los participantes en el estudio, RR 1,14 (IC 95% 1,05-1,23). Esta asociación desaparecía al excluir el estudio PROSPER que fue realizado en pacientes más ancianos.

El resto de los metaanálisis de ECA revisados presentan algunas diferencias entre ellos. En algunos casos por los criterios de inclusión (por ejemplo, el tiempo de seguimiento mínimo exigido en varios de ellos es de un año), lo criterios de exclusión (por ejemplo, grupos especiales de pacientes) o el tipo de procedimiento elegido para realizar los análisis estadísticos. Sin embargo, todos encontraron el mismo resultado: no hallazgo de diferencias significativas en la aparición de cáncer entre ambos grupos. El trabajo de Dale y col. revisa por separado la mortalidad por cáncer y el resultado es igualmente no significativo con un OR de 1,01 (IC 95% 0,93-1,09) (11;13). Tampoco los estudios observacionales de la publicación de Dale y col. ni en la de Kuopplala y col. que analizaba conjuntamente ECA y observacionales detectaron diferencias significativas (13;14).

Respecto a las diferencias entre las distintas estatinas analizadas ninguno de los estudios que revisa este aspecto encontró diferencias entre ellas (12-14).

Los resultados de un reciente metaanálisis vendrían a reforzar estos hallazgos sin encontrar diferencias estadísticamente significativas, ni al analizar los resultados según la metodología clásica ni al hacerlo con la metodología de los metaanálisis en red (10).

### Hemorragia intracranal

La hipótesis de que un descenso de los niveles de colesterol pudieran tener relación con un incremento de las tasas de hemorragia cerebral comienza con algunos estudios epidemiológicos en los que de manera general se encontró una débil asociación entre los niveles de colesterol y los ACV de perfil isquémico y de manera inversa, la asociación entre estos y los ACV de perfil hemorrágico. Como ejemplo de ello, en 1989 un estudio encontró que niveles de CT por debajo de 160 mg/dl aumentaban el riesgo de Hemorragia Intracranal fatal, mientras que un incremento promedio de los niveles alrededor de 28 mg/dl aumentaban el riesgo de muerte por ACV de perfil isquémico (15).

En 1995 una revisión de 45 estudios de cohortes que englobaban un total de 450.000 pacientes con 5-30 años de

seguimiento (media de 16 años) incluyendo a 13.397 pacientes que habían sufrido un ACV (16), después de ajustar los resultados por edad, no hubo asociación entre los niveles séricos de colesterol y ACV excepto en los menores de 45 años. Esta asociación no estuvo relacionada con otros ajustes, ni por sexo, ni por TAD, ni por historia previa de enfermedad coronaria o por etnia. La cuestión es que en estos estudios no se especificó el perfil del ACV por lo que podría estar enmascarada la asociación positiva entre ACV de perfil isquémico y colesterol y de forma negativa entre este y los ACV de perfil hemorrágico(16).

Más tarde, en dos estudios en individuos asiáticos se encontró que el descenso de CT se asociaba con una tendencia no significativa para la disminución de riesgo de ACV de perfil isquémico y un aumento en el riesgo de aparición de ACV de perfil hemorrágico (17;18).

De esta manera, hasta que en 2006 no aparecieron los resultados del ensayo SPARCL y su posterior análisis post-hoc (19, 20), los estudios no habían encontrado una evidencia consistente que respaldara que la dislipemia fuese un factor de riesgo robusto para los ACV de perfil isquémico ni tampoco, el que existiera una fuerte asociación entre niveles bajos de CT y la aparición de HIC o ACV de perfil hemorrágico.

El SPARCL es el primer ensayo que demostró el descenso de riesgo para ACV isquémico recurrente entre 4.731 pacientes ambulatorios con historia previa de ACV o AIT pero sin enfermedad coronaria conocida (19). Se trata de un ensayo en el que se compara la efectividad de atorvastatina 80 mg/día frente a placebo. Entre los criterios de inclusión se encontraba una LDL-C entre 100-190 mg/dL (2.6-4.9 mmol/L). El promedio de LDL-C y CT fue de 133 y 212 mg/dL (3.4-5.5 mmol/L). Se incluyeron pacientes con ACV de perfil hemorrágico si se consideraba que tenían riesgo de ACV de perfil isquémico. Se excluyeron aquellos que presentaban fibrilación auricular, otros problemas de embolismo de origen cardiaco o hemorragia subaracnoidea. La mediana de seguimiento fue de 4,9 años.

A pesar del beneficio general demostrado en la reducción de riesgo para ACV con atorvastatina, un análisis post-hoc encontró que el tratamiento con esta estatina se asoció con un incremento en el riesgo de ACV de perfil hemorrágico (HR 1.66, 95% CI 1.08-2.55) y con una reducción del riesgo para ACV de perfil isquémico (HR 0.78, 95% CI 0.66-0.94). Si bien estos datos no demostraban que el tratamiento con estatinas aumentara el riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico en todos los pacientes con ictus previo o ictus hemorrágico previo, son congruentes con la evidencia epidemiológica hasta entonces disponible que sugería una asociación inversa entre el colesterol y el ictus hemorrágico.

En el estudio HPS (20), el tratamiento con simvastatina 40 mg comparado con placebo se asoció con una reducción significativa del primer ACV (4.3% vs 5.7%), reflejando una reducción del 28% en los ACV de perfil isquémico pero no habiendo diferencia aparente en los ACV hemorrágicos. La reducción de ACV se hizo significativa a partir del segundo año de los 5 años que duró el estudio.

Un estudio de cohortes retrospectivo de 2012 (15) en el que se seleccionaron 17.872 individuos americanos de más de 65 años y que habían iniciado tratamiento con estatinas tras un ACV de perfil isquémico no se encontraron diferencias que apoyaran la hipótesis de un mayor riesgo de sangrado para los pacientes tratados con estatinas que para los no tratados.

Tres metaanálisis posteriores a HPS en los que se evaluaba el tratamiento con estatinas, no encontraron un mayor riesgo de ACV de perfil hemorrágico (21-23). En uno de ellos, en el de Amarenco y Labreuche (21) con 11 ensayos se encontró un riesgo despreciable de accidente cerebrovascular hemorrágico en el grupo de tratamiento con estatinas [RR 1,03, IC95%;( 0,75-1,41)]. Baigent C et al. en otro metaanálisis del CTT (22) seleccionaron 26 ensayos encontrándose una tendencia no significativa hacia un aumento del riesgo de ICH (hemorragia intracraneal) [riesgo relativo: 1,15; IC del 95%: (0,93 a 1,41 )]. En otro metaanálisis posterior incluyendo 23 ensayos, Hackam no encontró ninguna evidencia de aumento del riesgo de ICH (23).

Finalmente, en el más reciente metaanálisis de 31 ensayos clínicos de McKinney JS (24) y en el que comparado con el metaanálisis de Hackam (23) seleccionaron algunos ensayos clínicos más, se asoció el tratamiento activo con estatinas con un aumento no significativo del riesgo para HIC [OR 1,08, IC95%(0.88;-1.32)] p=0,4687. Este pequeño exceso de riesgo para HIC no se relacionó ni con el porcentaje de descenso, ni con el nivel de LDL-C conseguido lo sugiere que el potencial aumento de riesgo para HIC podría ser atribuible a otras propiedades de las estatinas como a su capacidad antitrombótica por la inhibición de la agregación plaquetaria. Los autores concluyeron que el tratamiento con estatinas no se asoció a un aumento significativo en las probabilidades de HIC. Sin embargo, si que se asoció con reducciones significativas de ACV y de muerte negando así, el potencial riesgo para cualquier hemorragia intracraneal.

#### **Miopatía y rabdomiolisis**

Las estatinas en general son bien toleradas, sin embargo algunos pacientes pueden experimentar miopatía, pudiendo variar ésta desde una mialgia sin consecuencias graves hasta la rabdomiolisis, que si bien es poco frecuente, puede dar lugar a insuficiencia renal aguda, coagulación intravascular diseminada y comprometer la vida.

Uno de los problemas para conocer la incidencia de la miopatía es la existencia de distintas definiciones. A veces se define la miopatía como síntomas de mialgia, con una elevación en suero de creatina quinasa (CK) mayor que 10

veces el límite superior de la normalidad ( $CK > 10 \times LSN$ ). El American College of Cardiology (ACC), el American Heart Association (AHA), y el National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) utilizan el término miopatía como un término general que se refiere a cualquier enfermedad de los músculos.

Un meta-análisis de 21 ensayos clínicos con 180.000 personas-año de seguimiento encontró que la miopatía, definida por síntomas musculares y niveles de creatina quinasa (CK) 10 veces por encima del límite superior al normal (LSN), se produce en 5 pacientes por cada 100.000 personas-año. La rabdomiolisis, definido como niveles de CK por encima de 10.000 UI / l o 10 veces por encima del LSN, con elevación de creatinina sérica o con necesidad de terapia de hidratación, se dio en 1,6 pacientes por cada 100.000 personas-año (25). Es probable que en la práctica clínica las incidencias de estos efectos adversos sean superiores a las encontradas en los ensayos clínicos. Se ha estimado un riesgo de mortalidad por rabdomiolisis de 0,3 por 100.000 personas-año (26).

La incidencia de rabdomiolisis es relativamente rara. Algunos estudios observacionales sugieren que la miopatía puede ocurrir en un 5 a 10% de los pacientes que toman estatinas (27). En tres estudios observacionales la incidencia de hospitalización por rabdomiolisis ha sido de: 0,246, 0,3 y 0,66 casos por 10.000 personas-año (28-30).

En otro estudio de cohortes prospectivo (31), la incidencia de eventos miopáticos moderados o graves (diagnóstico de miopatía o rabdomiolisis o concentración de creatina quinasa de cuatro o más veces el límite superior de lo normal), por cada 10.000 personas año fue de 1.08 (0.99 a 1.18) en mujeres y 1.96 (de 1,84 a 2,10) en hombres. El NNH para un caso adicional de miopatía moderada a severa en 5 años fue 259 (186 a 375) en mujeres y NNH: 91 (de 74 a 112) en hombres. Se observaron diferencias significativas con todas las estatinas, sin diferencias entre las distintas estatinas (simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina). El riesgo fue más alto durante el primer año de inicio de tratamiento. El aumento persistió durante el tratamiento, así como a los tres años tras suspender el tratamiento.

Una revisión sistemática que incluía estudios de cohortes, ensayos clínicos aleatorizados, notificaciones voluntarias a las autoridades nacionales e informes de casos publicados encontró que para las estatinas, excluida cerivastatina, la incidencia de rabdomiolisis en 2 estudios de cohorte fue de 3,4 (1,6 a 6,5) por cada 100.000 personas-año, una estimación que concuerda con los datos de otros 20 ensayos. El 10 % fueron casos fatales. La incidencia fue aproximadamente 10 veces mayor cuando se usó gemfibrozilo en combinación con estatinas. En el 60 % de los casos, además de una estatina tomaban también fármacos que inhiben la CYP3A4 (especialmente eritromicina y antifúngicos azoles ), y el 19% fibratos, principalmente gemfibrozilo . La incidencia de miopatía en pacientes tratados con estatinas en los estudios de cohorte y apoyado por los ECA, fue de 11 casos por cada 100.000 personas-año (25).

El riesgo de rabdomiolisis parece estar relacionado con la dosis. En un metaanálisis de ensayos clínicos (22), el exceso de rabdomiolisis observado fue 4 (SE 2) por cada 10.000 en los ensayos con estatinas con dosis intensivas frente a menos intensivo en comparación con 1 (SE 1) por cada 10.000 en los ensayos de estatina a dosis estándar versus placebo/control. Todos los casos de exceso de rabdomiolisis con terapia intensiva se dieron con simvastatina 80 mg. Estos resultados son concordantes con los observados en otros estudios (32), así como con los resultados del ensayo SEARCH (33), donde el NNH para miopatía con 80 mg de simvastatina frente a 20 mg fue de 114 y con ensayo A to Z (34), donde se observó mas miopatía con las dosis altas: el NNH para miopatía con simvastatina 80 mg fue de 278. A pesar de que los estudios que relacionan aumento de miopatía con la dosis se han realizado con simvastatina, la miopatía ocurre con todas las estatinas y no hay evidencias que sugieran que una estatina sea superior a otra a nivel poblacional, por lo que otras estatinas podrían tener este riesgo a mayores dosis.

En resumen, diversos estudios sugieren que el daño muscular provocado por estatinas puede estar relacionado con la dosis. Sin embargo no existen estudios que cuantifiquen adecuadamente el riesgo con dosis intensivas de estatinas.

#### Factores de riesgo

El riesgo de miopatía es mayor en: pacientes de edad avanzada (>65 años), mujeres, pacientes con insuficiencia renal o hipotiroidismo, pacientes que consumen grandes cantidades de alcohol, pacientes con antecedentes de problemas musculares previos durante el tratamiento con estatinas u otros fármacos hipolipemiantes, o aquellos con antecedentes familiares de trastornos musculares. El uso concomitante de algunos medicamentos también puede aumentar el riesgo de daño muscular (35). En la ficha técnica de simvastatina se informa de que el riesgo de miopatía y rabdomiolisis aumenta significativamente con el uso concomitante de simvastatina con inhibidores potentes de la CYP3A4 (tales como itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del HIV, nefazodona), así como con gemfibrozilo y ciclosporina El riesgo de miopatía y rabdomiolisis también aumenta con el uso concomitante de otros fibratos, dosis hipolipemiantes de niacina ( $\geq 1$  g/día) o con el uso concomitante de amiodarona o verapamilo con dosis más altas de simvastatina. También hay un ligero aumento del riesgo cuando diltiazem se usa con simvastatina 80 mg.

### Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (Ovid)	CÁNCER ("hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[Pharmacological Action] OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[MeSH Terms] OR ("hydroxymethylglutaryl-coa"[All Fields] AND "reductase"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[All Fields] OR "statin"[All Fields]) AND ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields])) AND (Review[ptyp] AND "2008/08/20"[PDat] : "2013/08/18"[PDat])	Sin límite hasta 2013.
Embase (Ovid)	DIABETES (("hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[Pharmacological Action] OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[MeSH Terms] OR ("hydroxymethylglutaryl-coa"[All Fields] AND "reductase"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[All Fields] OR "statin"[All Fields]) AND ("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "insipidus"[All Fields]) OR "diabetes insipidus"[All Fields])) AND (Review[ptyp] AND "2008/08/20"[PDat] : "2013/08/18"[PDat])	
	EFFECTOS ADVERSOS (("hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[Pharmacological Action] OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[MeSH Terms] OR ("hydroxymethylglutaryl-coa"[All Fields] AND "reductase"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[All Fields] OR "statin"[All Fields]) AND ("adverse effects"[Subheading] OR ("adverse"[All Fields] AND "effects"[All Fields]) OR "adverse effects"[All Fields])) AND (Review[ptyp] AND "2008/08/20"[PDat] : "2013/08/18"[PDat])	
	MIOPATIA ("muscular diseases"[MeSH Terms] OR ("muscular"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "muscular diseases"[All Fields] OR "myopathy"[All Fields]) AND ("hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[Pharmacological Action] OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[MeSH Terms] OR ("hydroxymethylglutaryl-coa"[All Fields] AND "reductase"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[All Fields] OR "statin"[All Fields])	

## Anexo II. Evaluación: Evidence Updates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
Sattar 2010	Sí
Bonovas 2006	Sí
McKinney 2012	Si
Kandace 2011	No
Preiss 2011	Sí

## Anexo III. Forest Plot.

*No aplicable.*

## Anexo IV. Costes.

*No aplicable.*

## Anexo V. Bibliografía.

- (1) Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001;103:357-62.
- (2) Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2009;32:1924-9.
- (3) Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42.
- (4) Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *Bmj* 2013;346:f2610.:10.
- (5) Currie O, Mangin D, Williman J, McKinnon-Gee B, Bridgford P. The comparative risk of new-onset diabetes after prescription of drugs for cardiovascular risk prevention in primary care: a national cohort study. *BMJ Open* 2013;3:e003475.
- (6) Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *Jama* 2011;305:2556-64.
- (7) 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.
- (8) Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, Kozinski M, Welton N, Fabiszak T, et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2013;111:1123-30.
- (9) Catalá-López F, Tobías A. Síntesis de la evidencia clínica y metaanálisis en red con comparaciones indirectas. *Med Clin (Barc)* 2013;140:182-7.
- (10) Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes* 2013;2013/07/11:390-9.
- (11) Browning DR, Martin RM. Statins and risk of cancer: a systematic review and metaanalysis. *International Journal of Cancer* 2007;120:833-43.
- (12) Bonovas S, Filioussi K, Tsavaris N, Sitaras NM. Statins and cancer risk: a literature-based meta-analysis and meta-regression analysis of 35 randomized controlled trials. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24:4808-17.
- (13) Dale KM, Coleman CI, Henyan NN, Kluger J, White CM. Statins and cancer risk: a meta-analysis. *Jama* 2006;295:74-80.
- (14) Kuoppala J, Lamminpaa A, Pukkala E. Statins and cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2008;44:2122-32.
- (15) Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989;320(14):904-10.
- (16) Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration. *Lancet* 1995;346:1647-53.
- (17) Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. *Lancet* 1998;352:1801-7.
- (18) Zhang X, Patel A, Horibe H, Wu Z, Barzi F, Rodgers A, et al. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol* 2003;32:563-72.
- (19) Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. 2006;355:549-59.
- (20) Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Group HPSC. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004;363:757-67.
- (21) Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. 2009;8:453-63.
- (22) Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 11.

- (23) Hackam DG, Woodward M, Newby LK, Bhatt DL, Shao M, Smith EE, et al. Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2011;124:2233-42.
- (24) McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:2149-56.
- (25) Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97:52C-60C.
- (26) Guyton JR. Benefit versus risk in statin treatment. *Am J Cardiol* 2006;97:95C-7C.
- (27) Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. *Annals of internal medicine* 2009;150:858-68.
- (28) Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *Jama* 2004;292:2585-90.
- (29) Amend KL, Landon J, Thyagarajan V, Niemcrys S, McAfee A. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis with statin and fibrate use in an insured US population. 2011;45:1230-9.
- (30) Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM, Kamat SA, Fisher MD, Guyton JR, et al. Risk of hospitalized rhabdomyolysis associated with lipid-lowering drugs in a real-world clinical setting. *J Clin Lipidol* 2013;7:102-8.
- (31) Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *Bmj* 2010;340:c2197.
- (32) Holbrook A, Wright M, Sung M, Ribic C, Baker S. Statin-associated rhabdomyolysis: is there a dose-response relationship? *Can J Cardiol* 2011;27:146-51.
- (33) Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, Haynes R, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. 2010;376:1658-69.
- (34) 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.
- (35) Simvastatin: increased risk of myopathy at high dose (80 mg). A Drug Safety Update 2010; 3(10):7-8.