

## ESTATINEN KONTRAKO EFEKTUAK

### Aurkibidea

- SARRERA
- SINTOMA MUSKULARRAK
- DIABETESA
- TOXIKOTASUN HEPATIKOA
- IKTUS HEMORRAGIKOA
- MINBIZIA
- FUNTZIO KOGNITIBOA ETA OROIMEN-GALERA

### SARRERA

1980ko hamarkadan agertu zirenetik, estatinak munduan gehien preskribatzen diren multzo farmakologikoetako bat dira. Arrisku altuko pazienteetan, arrisku kardiobaskularra murrizteko gehien aukeratzen den tratamendu hipolipemiatzailea da, hilkortasun eta morbiditate kardiobaskularra murrizten duela egiaztatuta baitago.

Estatinak, oro har, farmako seguruak dira; baina paziente kopuru esanguratsu batek kontrako efektuak jasan ditzake. Azken hamarkadetan, zenbait behaketa-ikerketak estatinei zenbait kontrako efektu egotzi dizkiete, besteak beste sintoma muskularrak, gastrointestinalak, nekea, entzima hepatikoen gorakada, neuropatia periferikoa, insomnioa eta asaldua kognitiboak. Saiakuntza klinikoetan, halaber, ikusi da diabetes kasu berriak agertzeko arriskua areagotzen dutela.

Kontrako efektuak agertzeak eragin negatiboa izan dezake farmako horien atxikiduran, batez ere gaixotasun kardiobaskularrik gabeko pazienteetan erabiltzen direnean (lehen mailako prebentzioa). Dena den, kontrako efektu horien maiztasuna gai eztabaidagarria da. Izan ere, lehenik eta behin, saiakuntza klinikoetan batez ere farmakoen eraginkortasun

INFAC buletina argitalpen elektronikoko bat da, eta EAeko osasun profesionalei dohain banatzen da. Buletin honen helburua medikamentuen erabilera arrazionala sustatzea da biztanlerairen osasun egoera hobetzeko.

klinikoa ebaluatu da (parametro lipidikoak kontrolatzea eta jazoera kardiobaskularren arriskua murriztea), eta ez dira nabarmendu segurtasunari loturiko aldagaiak, ez baitira modu sistematizatuan erregistratu. Horri saiakuntza klinikoetan behatutako kontrako efektuak argitaratzean dagoen gardentasun-falta erantsi behar zaio, batez ere industria farmazeutikoak babesten dituen saiakuntzen kasuan. Gainera, zenbait saiakuntzatan, kanpo uzten dira lehenik estatinekin intolerantzia duten pazienteak, eta komorbiditateak edota kontrako efektuen maiztasuna areagotu dezaketzen arrisku-faktoreak dituzten pazienteak. Horregatik, sarritan, saiakuntzetan plazeboen antzeko kontrako efektuen tasak agertzen dira, eta, behaketa-azterketetan berriz, ikus daiteke pazienteen % 11 eta % 29 bitartekoak tratamendua alde batera uzten duela kontrako efektuak direla eta, batez ere efektu muskularregatik<sup>1</sup>. Beraz, edozein farmakoren segurtasuna eta arrisku-profila ebaluatzerakoan, garrantzitsua da iturri askotako datuak izatea eskura, besteak beste saiakuntza klinikoak, behaketa-azterketak eta azterketa epidemiologikoak, aurkako erreakzioak jakinarazteko sistemak, saiakuntza klinikoaren metaanalisia eta osasunari eta farmakozaintzari buruzko datu-baseak.

Estatinekin tratatutako pazienteen praktika klinikoan planteatzen den beste arazo bat da beharbada erlaxatu egin direla bizi-estiloa aldatzeko neurriak. Estatu Batuetan berriki 27.000 paziente heldurekin eta 10 urteko jarraipenarekin behaketa-azterketa bat egin da. Honen helburua estatinekin tratamenduan zeuden eta estatina-tratamendurik ez zuten pazienteek jaten zituzten kalorien eta gantzen denbora-joera aztertzea izan zen<sup>2</sup>. Horretan, ikusi zuten estatinekin tratatzen ziren pazienteek, denboran aurrera egin heinean, kaloria eta gantz gehiago jaten zituztela, estatinarik hartzen ez zuten pazienteen kasuan gertatzen ez zen moduan. Lehen taldean, gorputz-masaren indizeak ere gehiago egin zuen gora. Fenomeno horren azalpen posible bat farmakoa hartzeak dakarren «segurtasun-sentsazio faltsua» izan liteke.

Gogoan izan behar da, arrisku kardiobaskularra murrizteko, bizi-estiloko aldaketak direla hartu beharreko lehen neurria (eta, lehen mailako prebentzioan, maiz, hori da neurri bakarra). Neurri horiek denboran mantendu behar dira, eta estatina-terapia arrisku handiko edo gaixotasun kardiobaskularra jadanik duten pazienteentzako gorde behar da.

INFAC buletin honetan, estatinen kontrako efektuei buruzko informazio eguneratua jasotzen da, bai efektu ezagunei buruzkoa, bai alerta eragiten ari diren beste efektu batzuei buruzkoa.

## SINTOMA MUSKULARRAK

Min muskularrak dira estatinei loturiko kontrako efektu ohikoena. Berriki, Aterosklerosiaren Europar Sozietateak adostasun-dokumentu bat argitaratu du arazo horren diagnostikoari eta maneuari buruz<sup>3</sup> eta, horretan, estatinei loturiko mota horretako sintomatologia sintoma muskularrak, terminoaren barruan integratzea proposatzen da, entzima muskularrak areagotu zein ez (CK).

Nahiz eta saiakuntza klinikoetan sintoma muskularren jazoera baxua izan (%1-5), behaketa-azterketetan, pazienteen erregistroetan eta komertzializazio osteko azterketetan tratatutako pazienteen % 7 eta % 29 bitartekoa da<sup>1,3</sup>. Sintoma muskularren aurkezpen klinikoa oso heterogeneoa da, literatura medikoan jasotzen diren definizio ugariak islatzen duten moduan. Izan ere, sintomak subjektiboak dira eta ez dago test diagnostikorik edo galdetegi baliozkoturik. STOMP azterketak<sup>4</sup> sintoma muskularren jazoera aztertu zuen. Azterketa honetan 420 pertsona osasuntsuk estatina-dosi altuak (atorbastatina 80 mg) edo plazeboa hartu zituzten 6 hilabetez edo harik eta «mialgia» agertu arte. Estatinei loturiko sintoma muskularrak plazeboari loturiko sintometatik bereizteko, azterketa honetan «mialgiaren» definizio estandarizatu bat erabili zen, irizpide diagnostiko espezifikoekin (ikus 1. taula). Irizpide horiekin, ikusi zen estatinarekin tratatutako pazienteen % 9,4k mialgia agertzen zuela, eta plazeboarekin tratatutakoen % 4,6k.

*Mialgiak agertzea nahiko kontrako efektu ohikoa da, estatinekin egiten diren tratamenduetan*

### 1. taula. **Estatinei loturiko «mialgiarako» irizpide diagnostikoak. STOMP\* azterketa**

\* Ondorengo irizpide guztiak bete behar dira:

- Berriki agertutako sintomak edo mialgia-sintomak areagotzea (min muskularra, zurruntasuna, kalanbreak, mina eta ukimenarekiko sentikortasuna), berriki egindako ariketa fisikoarekin erlaziorik gabe.
- Gutxienez bi aste irauten duten sintomak.
- Bi astetan konpontzen diren sintomak, estatina hartzeari utzi ostean.
- Estatina hartzen berriro hasi eta lehen lau asteetan berriro agertzen diren sintomak.

Estatinei loturiko sintoma muskularrak, normalean, modu simetrikoan aurkezten dira eta, batez ere, gluteoei, izterrei, bernei eta bizkarrari eragiten diete. Normalean, goiz agertzen dira (tratamendua hasi eta 4-6 astera), baina zenbait urte geroago ere ager daitezke. Gainera, estatina-dosia areagotutakoan ager daitezke, edo haiekin interakzioan sartzen den farmako bat hartzen hastean<sup>1,3</sup>.

Kasu gehienetan, sintomekin batera ez da CK areagotze esanguratsurik gertatzen. Entzima hori normaltasuneko goi-muga baino 10 aldiz gehiago igotzea miopatiatzat jotzen da eta, hori, gutxi gorabehera, 1/1.000 eta 1/10.000 paziente/urte bitartean gertatzen da, estatinen dosi estandarrekin (arriskua aldatu egiten da dosiaren arabera eta elkaturiko arrisku-faktoreen arabera)<sup>3</sup>.

Azkenik, errabdomiolisia muskulu-kalte larria da, CK, mioglobulinemia eta / edo mioglobulinuria maila altuekin eta giltzurrun-hutsegite arrisku larriarekin lotuta dagoena. Estatinek eragindako errabdomiolisi-jazoera 1/100.000 paziente/urte ingurukoa da<sup>3</sup>.

Muskuluetako mina estatina-tratamenduarekiko atxikidura-faltaren kausa nagusietako bat da. Sarritan, estatinarik gabe ere, muskuluetako mina duten pertsonetan gertatzen dira. Beraz, ezinbestekoa da kontrako efektu horiek kontuz ebaluatzea, bermatzeko estatina arrisku kardiobaskularra murrizteko onura gehien jasoko duten pazienteekin erabiliko dela.

### **Estatinek eragindako sintoma muskularrak maneiatzea**

Sintoma muskularrak dituzten pazienteengan, sintoma horiek agertzeko joera ager dezaketen arrisku-faktoreak ebaluatu behar dira (ikus 2. taula). Gainera, bestelako kausa batzuk kanpo utzi beharko dira eta estatina-tratamenduaren egokitasuna berrikusi beharko da<sup>3,5</sup>.

#### • **Arrisku-faktoreak**

Baloratu beharreko alderdi garrantzitsu bat kontrako efektu muskularren arriskua areagotu dezaketen sendagaiekiko interakzioak dira. Hala, sinbastatinaren eta lobastatinaren jarduera farmakologikoan eragina dute metabolismoa P-450 zitokromoaren bidez inhibitzen edo induzitzen duten farmakoek. Hori dela eta, kontraindikaturak daude zenbait makrolido, antifungiko, proteasa-inhibitzaile eta danazol tratamenduak irauten duen bitartean. Atorbastatinari gutxiago eragiten diote eta, dirudenez, prabastatina, rosubastatina eta pitabastatinan ez dute eraginik. OATP1B1 mintz-garraiatzaileen farmako

induktore edo inhibitzaileek, adibidez fibratoek, estatina guztien jarduera farmakologikoan eragiten dute, beraz aldi berean erabiltzea saihestu behar da, batez ere gemfibroziloaren kasuan<sup>6,13</sup>. Farmakoekiko interakzio gehiago kontsultatzeko, sartu hemen: [interakzio-taula](#).

## 2. taula. Sintoma muskularrak agertzeko joera erakuts dezaketen faktoreak (1., 3. eta 5. erref., egokituta)

- Adinduna izatea.
- Emakumezkoa izatea.
- Gorputz Masaren Indize baxua izatea.
- Asiar arrazakoa izatea.
- Hipolipemiatzaileekin miopatia-historia izatea aurretik.
- Aurretiazko eta azalpenik gabeko min-historia, muskulu / artikulazioetan edo tendoietan.
- Komorbilitatea: diabetes mellitus, giltzurrun-gutxiegitasuna, buxadura biliarra, hipotiroidismoa, D bitamina-urritasuna.
- Zenbait gaixotasun genetiko, infekzioso eta immunologiko, seinale eta sintoma muskularrak agertzen dituztenak.
- Jarduera fisiko bizia.
- Gehiegizko alkohol-kontsumoa.
- Aldi berean mialgia eragin dezaketen farmakoak (kortikoideak, neuroleptikoak, erretrobirusen kontrakoak, immunoezabatzaileak, analgesikoak eta antiinflamatorioak, opioideak, fibratoak eta abar) edota interakzio farmakozinetikoak eragin ditzaketen farmakoak erabiltzea.

### • CK eta sintoma muskularrak<sup>1,3,6</sup>

Oro har, ez da CK errutinaz monitorizatzea gomendatzen, izan ere, ezohikoa da estatina-terapian CK areagotzea eta, bestalde, zenbait faktorek aldarazten dute hori. Zenbait adituk proposatzen dute erabilgarria izan daitekeela zifra basala izatea, tratamendua hasi aurretik.

Pazienteen CK > 10 aldiz handiagoa bada normaltasuneko goi-muga baino, eten egin behar da estatina, errabdomiolisi-arriskua dela eta. CK mailak normaltasunera heltzen badira, berriro saia daiteke tratamendua, beste estatina baten dosi baxuekin, eta sintomak nahiz CK monitorizatu.

Sintoma muskularrak edota CK-ren gorakada arinak / ertainak (>3-4 eta <10 aldiz handiagoa normaltasuneko goi-muga baino) dituzten pazienteetan eta, betiere, jotzen denean tratamenduarekin jarraitu behar dutela (arrisku kardiobaskularra dela eta), garbiketa-aldiaren ondoren (2-4 aste), CK monitorizatzen den bitartean, estatina bera dosi baxuagoetan, edota beste estatina bat, hartzeko beste saiakera bat egin daiteke. Beste aukera bat egunero ez erabiltzea izan daiteke (egun bat bai eta beste bat ez, edo astean bitan), edota beste hipolipemiatzaile batera aldatzea. Dena den, gaur egun ez dago aukera horiek jazoera kardiobaskularren prebentzioan eraginkorrek direla egiaztatzen duen ikerketarik.

Azkenik, zenbait azterketak agerian uzten dute pazienteen % 70-90ek estatina dosi baxuagoetan edo modu etenean hartzea lortzen dutela, tratamendua utzi behar izan ostean. Kasu askotan, min muskularek ez dute estatina hartzearekin zerikusirik, batez ere ez bada aldi berean CK maila igotzen.

*Muskuluetako minak, kasu askotan, ez daude estatinak hartzearekin lotuta*

## DIABETESA

Gaur egun ausazkotutako saiakuntza klinikoetatik eta behaketa-azterketetatik eskuragarri dauden ebidentziak agerian uzten du 2 motako diabetes mellitus diagnostiko berrien arrisku handigoa dagoela estatina erabiliz gero. Hala, ausazkotutako 13 saiakuntza klinikoekin egindako berrikuspen sistematiko batean<sup>7</sup>, ikusi zen estatinekin 4 urtez tratatutako 225 pazienteko diabetes mellitus kasu berri bati izateko arriskua zegoela. Finlandian egindako behaketa-azterketa berri bateko emaitzek (8.000 paziente ez-diabetikotik gora, 5 urtetik gorako segimenduarekin) ildo bera adierazten dute: estatinarekin tratatutako pazienteengan diabetes-kasu berriak agertzeko arriskua, zenbait arrisku-faktoreren arabera doituta (adina, gorputz-masaren indizea, gerri-zirkunferentzia, tabakismoa, alkohol-kontsumoa, eta abar), 1,46koa izan zen (IC % 95: 1,22 eta 1,74 bitartean)<sup>8</sup>. Ez dakigu estatinek nola errazten duten diabetesa agertzea.

Agerpen berriko diabetes-arriskua aldatu egin daiteke estatina desberdinen artean. Dena den, gaur egun ez dago behar adina datu, horien artean arrisku horrekiko konparazioak ezartzeko<sup>9</sup>.

Dirudienez, diabetes mellitusa agertzeak erlazioa du dosiarekin. Ausazkotutako 5 saiakuntza klinikorekin egindako berrikuspen sistematiko batean<sup>10</sup>, ondorioztatu zen estatina-dosi altuekin (atorbastatina 80 mg, sinbastatina 40-80 mg) diabetes mellitusa agertzeko arrisku handiagoa dagoela dosi ertainekin baino (prabastatina 40 mg, atorbastatina 10 mg, sinbastatina 20 mg), eta 1.000 paziente / urteko 2 diabetes mellitus kasu berri diagnostikatu ziren. Bigarren mailako prebentzio kardiobaskularrean zeuden 136.000 pazienterekin egindako behaketa-azterketa bateko datuak bat datozen emaitza horiekin (RR: 1,15; IC % 95: 1,05-1,26)<sup>11</sup>.

Ebidentzia berrikustean, Erresuma Batuko Sendagaien Erregulaziorako Agentziak (MHRA) ondorioztatu zuen estatinei loturiko diabetes-kasu berriak izateko arriskuaren gorakada, batez ere, diabetesa garatzeko arrisku basal handiagoa duten pazienteengan gertatzen dela, baina estatinek jazoera kardiobaskularrak murrizten ekartzen dituzten onurek modu zabalean konpentsatzen dutela arrisku hori. Tratamendua hasten den uneko gluzemia-maila altua faktore gakoa da eta aski izan daiteke arriskuan dauden pertsonak identifikatzeko. Kontuan hartu beharreko beste faktore batzuk dira hipertentsioa, triglizeridoen balio basal altuak eta gorputz-masaren indize altua<sup>9</sup>.

*Arrisku kardiobaskular handiko pazienteen kasuan, estatinen onurek konpentsatu egiten dute agerpen berriko diabetesaren arriskua*

## TOXIKOTASUN HEPATIKOA<sup>1,12</sup>

Estatinekiko tratamenduak gorakada iraunkorrak eragiten ditu transaminasa hepatikoen maila serikoetan (alanina aminotransferasa eta / edo aspartato aminotransferasa), pazienteen % 0,5-3 bitartean<sup>13</sup>. Efectua dosi-menpekoa da eta, batez ere, tratamendua hasi eta lehen hiru hilabeteetan gertatzen da. Nolanahi ere, estatinek eragindako kalte hepatiko larriak ezohikoak eta aurreikusiezina dira, eta ez du ematen entzima hepatikoak aldi behin monitorizatzea eraginkorra denik hori hautematen edo prebenitzen.

*Estatinen kontrako efektuek gora egiten dute, oro har, dosiarekin batera*

Hori dela eta, ez da gomendatzen modu erregularrean transaminasa hepatiko mailak kontrolatzea estatinarekin tratatzen diren pazienteetan. Estatinekin tratamendua hasi aurretik, funtzio hepatikoa zehaztea gomendatzen da, eta hori errepikatzea klinikoki egokia baderitzo<sup>12</sup>.

## IKTUS HEMORRAGIKOA

Nahiz eta lehenagoko azterketen iradokitzen zuten iktus hemorragikoa izateko arriskua areagotzen zela, ausazkotutako 31 saiakuntza klinikorekin eta 180.000 pazienterekin berriki egindako metaanalisi batean, estatina-tratamendua ez da elkartzen hemorragia intrakraneal arriskuaren gorakada esanguratsuekin, tratamendurik ez dutenekin alderatuta. Iktus hemorragikoa izateko arriskua ez zen erlazionatu c-LDL mailarekin, ez eta horren beherakada-ehunekoarekin ere. Dena den, estatinekiko tratamendua bai erlazionatu zen garuneko istripu baskularren eta guztizko hilkortasunaren beherakada nabarmenekin. Egileek ondorioztatu zuten estatinek kausa guztien eta guztizko iktusen hilkortasuna murrizten dutela, eta horrek konpentsatu egiten duela azterketetan identifikatutako garezur barneko odoljario-arriskua arinki igotzea<sup>14</sup>.

## MINBIZIA

Nahiz eta azterketa preklinikoetan estatinak minbizi-kasurik areagotzearekin erlazionatu diren, saiakuntza klinikoen metaanalisek ez dute hauteman inolako efekturik minbiziaren jazoeran edo minbiziak eragindako heriotza-tasan<sup>15</sup>. Muga posible bat izan daiteke kontrako efektu hori hautemateko saiakuntza klinikoak laburrak direla. Estatinen erabilerari loturiko morbiditate-murrizketa ebaluatu duten azterketa nagusien epe luzeko segimenduak (10 urte) (4S, WOSCOPS, HPS) ez du egiaztatu minbiziak eragindako hilkortasun-arriskua areagotzen denik<sup>13</sup>.

Laburbilduz, ez dago estatinek minbizi-arriskua areagotzeari edo murrizteari buruzko ebidentzia eztabaida ezinik.

## FUNTZIO KOGNITIBOA ETA OROIMEN-GALERA<sup>13</sup>

Estatinak endekapen kognitiboarekin, oroimen-galerekin, errakuntzekin eta ahazteekin erlazionatu dira. Efectu horiek fitxa teknikoetan jasota daude, ezohikoak dira eta, dirudienez, ebatzi egiten dira tratamendua eteteen.

Saiakuntza klinikoek funtzio kognitiboaren beherapen txikien ebidentzia agertu dute, test neurologikoen bidez neurtuta. Berriki egindako behaketa-azterketa batean, estatinen eraginpean egon osteko 30 egunetan oroimen-galera ere behatu da, nahiz

eta ebidentzia oso sendoa ez izan<sup>16</sup>. Saiakuntza klinikoekin eta behaketa-azterketekin egindako berrikuspen sistematikoak ez du iradokitzen asaldura kognitiboak gertatzen direnik. Berrikuspen sistematiko berri batek ere ez du egiaztatzen kalte kognitiborik gertatzen denik funtzio kognitibo normala duten edo Alzheimer-en gaixotasuna duten pazienteengan.

Baina estatinak modu orokortuan erabiltzen direnez, disfuntzio kognitiboa horrek larria denez eta horrek prebalentzia handia duenez (kausa ugari direla eta, batez ere, zahartzea), kontuan hartu behar da pazienteei litekeen hondatze kognitiboa jakinaraztea eta hori behar bezala ebaluatu behar da; horretarako, test neuropsikologiko egokiak egin behar zaizkie estatina eten ostean ere sintomak dituzten pazienteei.

## BIBLIOGRAFÍA

- NLA Task Force on Statin Safety-2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3 Suppl): S1–81. [on line]: <https://www.lipid.org/sites/default/files/articles/statin-safety-2014-update.pdf>.
- Sugiyama T, Tsugawa Y, Tseng CH, Kobayashi Y, Shapiro MF. Different time trends of caloric and fat intake between statin users and nonusers among US adults: Gluttony in the time of statins? *JAMA Intern Med*. 2014;174(7):1038–45. [on line]: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1861769>.
- Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36:1012–1022. [on line]: [http://www.google.es/url?url=http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2015/02/18/eurheartj.ehv043&rct=j&frm=1&q=&esrc=s&sa=U&ei=ieSTVe3HEYfcUfX5q1A&ved=0CBQQFJAA&usq=AFQjCNHGc65s\\_xwJleM3-qemtuBQzJfrLQ](http://www.google.es/url?url=http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2015/02/18/eurheartj.ehv043&rct=j&frm=1&q=&esrc=s&sa=U&ei=ieSTVe3HEYfcUfX5q1A&ved=0CBQQFJAA&usq=AFQjCNHGc65s_xwJleM3-qemtuBQzJfrLQ)
- Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation*. 2013;127:96–103. [on line]: <http://www.google.es/url?url=http://circ.ahajournals.org/content/127/1/96.full.pdf&rct=j&frm=1&q=&esrc=s&sa=U&ei=xeSTVfy-MMvjUa-bgpAD&ved=0CCqQFJAD&usq=AFQjCNEV01O41js7G807kRY5RQ8QmXbtVw>
- Mancini GBJ, Tashakkor AY, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. *Can J Cardiol*. 2013;29:1553–1568. [on line]: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0828282X13014712>
- Rosenson RS, Baker SK. Statin myopathy. *UpToDate* [on line]: [http://www.uptodate.com/contents/statin-myopathy?source=search\\_result&search=statin+myopathy&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com/contents/statin-myopathy?source=search_result&search=statin+myopathy&selectedTitle=1%7E150)
- 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(9716):735–42. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61965-6. Epub 2010 Feb 16.
- Cederberg H, Stančáková A, Yaluri N, Modi S, Kuusisto J, Laakso M. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia*. 2015; 58:1109–1117. [on line]: <http://rd.springer.com/article/10.1007%2Fs00125-015-3528-5>
- Drug Safety Update. Statins: risk of hyperglycaemia and diabetes. MHRA 12 January 2012. [on line]: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/statins-risk-of-hyperglycaemia-and-diabetes>
- 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(24):2556–64. doi: 10.1001/jama.2011.860. [on line]: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=646699>
- Dormuth CR, Filion KB, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, Rahme E, Tamim H, Lipscombe L, for the Canadian Network for Observational Drug Effect Studies (CNODES) Investigators. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. *BMJ*. 2014;348:g3244. [on line]: <http://www.bmj.com/content/348/bmj.g3244>
- FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. [on line]: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm#data>
- Rosenson RS. Statins: Actions, side effects and administration. *UpToDate*. [on line]: [http://www.uptodate.com/contents/statins-actions-side-effects-and-administration?source=search\\_result&search=Statin%3A+Actions%2C+side+effects+and+administration&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com/contents/statins-actions-side-effects-and-administration?source=search_result&search=Statin%3A+Actions%2C+side+effects+and+administration&selectedTitle=1%7E150)
- McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke*. 2012;43(8):2149–56. [on line]: [http://www.researchgate.net/publication/224965590\\_Statin\\_Therapy\\_and\\_the\\_Risk\\_of\\_Intracerebral\\_Hemorrhage\\_A\\_Meta-Analysis\\_of\\_31\\_Randomized\\_Controlled\\_Trials](http://www.researchgate.net/publication/224965590_Statin_Therapy_and_the_Risk_of_Intracerebral_Hemorrhage_A_Meta-Analysis_of_31_Randomized_Controlled_Trials)
- CTT Collaboration (2012) Lack of Effect of Lowering LDL Cholesterol on Cancer: Meta-Analysis of Individual Data from 175,000 People in 27 Randomised Trials of Statin Therapy. *PLoS ONE* 7(1): e29849. doi:10.1371/journal.pone.0029849. [on line]: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0029849>
- Strom B L, Shinnar R, Karlawisk J, Hennessy S, Teal V, Bilker WB. Statin therapy and risk of acute memory impairment, *JAMA Intern Med*, doi: 10.1001/jamainternmed.2015.2092, published online 8 June 2015. [on line]: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2301148>

Berrikuspen bibliografikoaren data: 2015eko ekaina

Mendikamentu berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakojagoletza Unitateari jakinaraztea. OSABIDEn bitartez egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, Osakidetzaiko intranetaren bidez, txartel horia beteaz edo AEMPSen interneteko <https://www.notificaRAM.es> helbidean

**Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu:** zure erakundeko farmazialaria edo MIEZ - tel. 945 01 92 66 - e-maila: [cevime-san@euskadi.eus](mailto:cevime-san@euskadi.eus)

**Idazkuntza Batzordea:** José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Julia Barroso, Arrate Bengoa, Saioa Domingo, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Eguzkiñe Ibarra, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M<sup>a</sup> José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Olloquegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



**Osakidetza**



**EUSKO JAURLARITZA  
GOBIERNO VASCO**

OSASUN SAILA  
DEPARTAMENTO DE SALUD

**Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia**  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

ISSN: 1575054-X