



## REVISIÓN

# Riesgo-beneficio de la retirada de estatinas en cuidados paliativos: revisión sistemática de la literatura

Luis Renato May Málaga<sup>1\*</sup>, Marta Díaz García<sup>2</sup> y Diana Carolina Forero Vega<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Equipo de Cuidados Paliativos, Hospital Universitario Santa María. Lleida, España. <sup>2</sup>Universidad de Lleida, España

Recibido el 18 de mayo de 2020

Aceptado el 26 de agosto de 2020

### PALABRAS CLAVE

HMG CoA estatinas, desprescripción, cuidados paliativos, medicina paliativa, cuidados al final de vida, planificación de decisiones anticipadas.

### Resumen

**Introducción:** El uso de estatinas en pacientes con enfermedad terminal avanzada no queda claro; el tiempo para obtener un beneficio es superior a la supervivencia, a los efectos adversos e interacciones farmacológicas. El objetivo es buscar evidencia científica del riesgo-beneficio en la retirada de estatinas en pacientes con enfermedad terminal avanzada.

**Metodología:** Revisión sistemática bibliográfica de artículos en inglés y español publicados entre 2013 y 2018. **Bases de datos:** Pubmed, Scopus, Cochrane, Google académico, Cercatot de la web de la Biblioteca de la Universidad de Lleida. **Parámetros analizados:** tipo de estudio, tamaño de muestra, esperanza de vida, resultados más significativos y posibles limitaciones. Selección de artículos mediante la lectura del título y/o resumen, posterior lectura completa del texto.

**Resultados:** Encontramos 224 artículos, 13 cumplen criterios. Los beneficios de estatinas en prevención primaria se observan entre 6 meses y 3 años. Presentan mayor susceptibilidad a efectos adversos personas con edad avanzada, caquexia o fragilidad. Los efectos adversos principales fueron: gastrointestinales (8 %), dolores musculoesqueléticos (mayor al 7 %). Las miopatías fueron más frecuentes en mujeres y en personas con niveles de vitamina D bajos. Las interacciones principales fueron con amlodipino, fluconazol o ketoconazol, warfarina, verapamilo o eritromicina. Mejor calidad de vida percibida en el grupo que discontinúa estatinas. La desprescripción ocurre habitualmente horas o días antes del fallecimiento.

**Conclusiones:** La intervención paliativa precoz al retirar las estatinas cuando estas ya no ofrecen un beneficio podría ofrecer beneficios como evitar efectos adversos e interacciones y mejorar la calidad de vida. Sería útil la estandarización de criterios.

\*Autor para correspondencia:

Luis Renato May Málaga

Equipo de Cuidados Paliativos, Hospital Universitario Santa María. Avda. Alcalde Rovira Roure, n.º 44. 25198, Lleida, España

Correo electrónico: [luismay@gmail.com](mailto:luismay@gmail.com)

DOI: [10.20986/medpal.2020.1153/2020](https://doi.org/10.20986/medpal.2020.1153/2020)

1134-248X/© 2021 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Publicado por Inspira Network. Todos los derechos reservados.

**KEYWORDS**

HMG CoA statins, deprescription, palliative care, palliative medicine, end-of-life care, terminal care, advance care planning.

**Abstract**

**Introduction:** The use of statins in patients with advanced terminal disease is unclear: the time needed to obtain benefits is greater than survival, and adverse effects as well as pharmacological interactions may occur. The objective was to find scientific information regarding the risks and benefits of statin deprescription in patients with limited prognosis.

**Methodology:** A systematic review of the literature in English and Spanish published between 2013 through 2018. **Search:** PubMed, Scopus, Cochrane, Google Scholar, Cercatot (University of Lleida web services). **Data analyzed:** type of study, population size, life expectancy, notable results, and possible limitations. The selection of articles was done by reading the title and/or abstract; the whole paper was read subsequently.

**Results:** We found 224 articles, 13 met the criteria. The benefits of statins in primary prevention are observed between 6 months and 3 years. An increased susceptibility to side effects was seen in the elderly, cachectic, or frail patients. Major side effects included: gastrointestinal events (8%), and musculoskeletal pain (above 7%). Myopathies were more common in women and in people with low vitamin D levels. Most common interactions occurred with amlodipine, fluconazole or ketoconazole, warfarin, verapamil or erythromycin. A better quality of life was perceived in the group that discontinued statins. Deprescription usually occurs hours or days before death.

**Conclusions:** In early palliative intervention the withdrawal of statins when they no longer offer any benefits could benefit our patients by avoiding adverse effects and interactions, thus improving quality of life. A standardization of criteria would be useful.

May Málaga LR, Díaz García M, Forero Vega DC. *Riesgo-beneficio de la retirada de estatinas en cuidados paliativos: revisión sistemática de la literatura. Med Paliat. 2021;28(1):61-69*

**INTRODUCCIÓN**

Las estatinas son un grupo de fármacos que reducen el nivel de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) circulantes en plasma. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición competitiva, parcial y reversible de la enzima 3 hidroxil-3 metilglutaril CoA reductasa, que cataliza la conversión de HMG CoA a mevalonato, precursor del colesterol<sup>1</sup>.

En España hay disponibles siete tipos de estatinas: atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina. La lovastatina, la simvastatina y la atorvastatina (estatinas liposolubles) son metabolizadas a través del CYP450 (3A4); la fluvastatina (liposoluble) a través de la isoenzima CYP2C9; la pitavastatina (liposoluble) sin alterar es la fracción de medicamento predominante en el plasma, el metabolismo por CYP es mínimo, CYP2C9 (y en menor medida CYP2C8) es el responsable del metabolismo de la pitavastatina a metabolitos menores. En cuanto a las estatinas hidrosolubles: pravastatina se metaboliza por conjugación, la rosuvastatina es metabolizada principalmente por la isoenzima CYP2C9 y en menor medida la 2C19, 3A4 y la 2D6.

Estos fármacos están indicados comúnmente para la prevención de eventos cardiovasculares en personas con comorbilidades o con antecedentes de enfermedades vasculares.

Su objetivo es controlar proactivamente el riesgo de trombosis y estenosis de los vasos interfiriendo en los procesos ateromatosos<sup>2</sup>. Es por ello por lo que la indicación de estos fármacos será la prevención primaria (hiperlipidemia o factores de riesgo cardiovascular), la prevención secundaria (angina de pecho o claudicación intermitente, etc.), o la prevención terciaria (ictus, infarto agudo de miocardio, implantación de *stent* o amputación de miembro)<sup>3,4</sup>.

Aunque conocemos con claridad las indicaciones de estos fármacos, no está tan claro su papel en el caso de pacientes con enfermedades graves que limitan la supervivencia a corto y medio plazo. El tiempo que estos fármacos hipolipemiantes necesitan para proporcionar un beneficio es muchas veces mayor al de la supervivencia de dichos individuos<sup>2,5,6</sup>. Por otro lado, se trata de fármacos que no están exentos de efectos adversos y múltiples interacciones con otros medicamentos<sup>5,6</sup>.

A partir de todo lo anterior, y dado que estos pacientes llegan a cuidados paliativos con polifarmacia, parece interesante disponer de información relativa a las condiciones para la retirada de este tipo de fármacos en pacientes con una esperanza de vida limitada, así como constatar las mejoras en la adherencia y en la calidad de vida asociadas a la reducción en la polifarmacia y en los costes tanto a nivel institucional como a nivel particular de la deprescripción de estos medicamentos.

## OBJETIVO

El objetivo es conocer la evidencia existente en la literatura científica sobre el binomio riesgo-beneficio asociado a la retirada de las estatinas en pacientes con pronóstico de vida menor a 2 años.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Llevamos a cabo la búsqueda bibliográfica a través de las bases de datos de Pubmed, Scopus, Cochrane, Google académico, el Cercatot de la web de la Biblioteca de la Universitat de Lleida y la revisión de citaciones y referencias de los artículos encontrados.

Los límites temporales que se establecieron fueron de 2013 a 2018. Y los idiomas que se seleccionaron fueron el inglés y el español.

Las palabras clave de búsqueda utilizadas fueron: “*statins, hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors, palliative care, limited prognosis, life-limiting illness*”. En la base de datos de Pubmed se utilizaron las siguientes ecuaciones de búsqueda: “*palliative care AND statins*” y “*hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors AND palliative care*”.

Se incluyeron artículos en los que se abordara el uso de estatinas en contexto de pacientes con pronóstico limitado, sin límite de edad. Adjuntamos trabajos en los que las estatinas no fueron los únicos fármacos evaluados.

Fueron excluidos artículos cuyo acceso requiriera de desembolso económico para su publicación (artículos de pago), procedentes de revistas no suscritas por la Universitat de Lleida en el momento de la búsqueda.

Para la selección de los artículos se realizó una lectura del título y/o resúmenes de estos. En el caso de que el resumen fuera coherente con el tema, para su aceptación se procedió a la lectura completa del texto.

Los parámetros analizados fueron: primer autor, año, tipo de estudio, tamaño de la muestra, esperanza de vida, resultados más significativos y posibles limitaciones.

El trabajo no ha recibido ningún tipo de subvención.

## RESULTADOS

Encontramos 224 artículos. 13 artículos cumplían los criterios. El diagrama de flujo describe los resultados obtenidos (Figura 1). Respecto a la tipología de los trabajos incluidos, tenemos: ensayo clínico (1), revisiones sistemáticas de la literatura (5) y estudios observacionales (7). La enfermedad principal fue el cáncer y 3 trabajos fueron realizados en centros paliativos. El resumen de las características de los artículos seleccionados se muestra en la Tabla I.

Globalmente, los artículos revisados señalan un beneficio de estatinas en prevención primaria en tratamientos superiores a 2 años, los eventos cardiovasculares cuando la duración del tratamiento está entre 6 meses y 2 años; para los

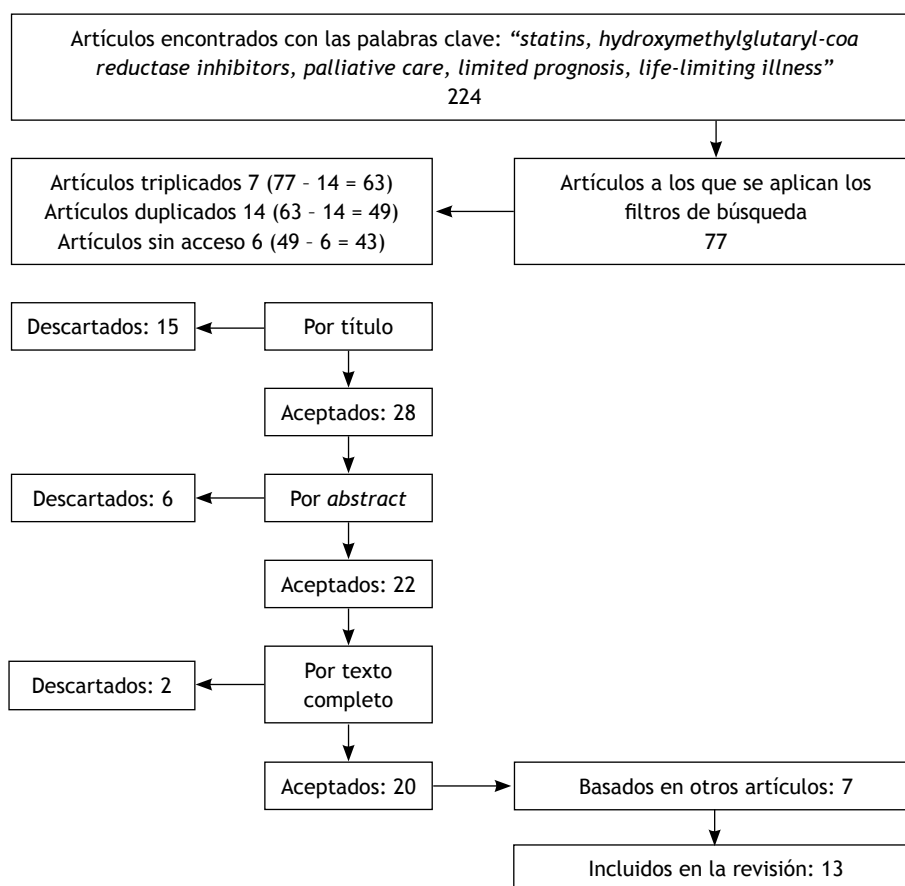


Figura 1. Diagrama de flujo. Resultados de la búsqueda bibliográfica.

Tabla I. Resumen de artículos incluidos.

Primer autor	Año	Tipo de estudio	Tamaño muestra	Esperanza de vida	Conclusiones más significativas	Posibles sesgos
Bayliss <sup>3</sup>	2013	Estudio observacional retrospectivo	539	< 5 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt; 60 % de la cohorte continúan con estatinas tras 2 años del diagnóstico</li> <li>- 25 % fallecen con estatinas</li> <li>- Contemplación de retirada de estatinas en PP pero no concluyente en PS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se analizan renovaciones de receta, no siempre coincide la prescripción y la toma real</li> <li>- No aporta información sobre fecha de inicio, duración del tratamiento con estatinas ni causa de muerte</li> <li>- Solo patología oncológica</li> </ul>
Russell <sup>4</sup>	2013	Revisión sistemática de la literatura	203	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt; 7 medicamentos/paciente</li> <li>- &gt; fármacos para control de comorbilidades que para síntomas</li> <li>- &gt; fármacos en pacientes no oncológicos</li> <li>- 1/5 pacientes recibieron o mantuvieron tratamiento hipolipemiente durante la derivación a CP</li> <li>- No desprescripción hasta deterioro clínico evidente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Baja calidad de fuentes de trabajo: notas clínicas incompletas</li> <li>- Médicos paliativos no siempre poseen suficiente información sobre indicaciones de inicio de toma</li> <li>- Adherencia terapéutica puede variar (sobrestimación de datos)</li> <li>- No pauta de prescripción uniforme</li> <li>- Limitado a una región de Australia (mayor tasa de estatinas)</li> </ul>
Hye Ran Lee <sup>7</sup>	2013	Revisión sistemática de la literatura	196	< 6 meses	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamiento con estatinas: 6 % (12/196)</li> <li>- 33 % (4/12) PP y 66 % (8/12) PS</li> <li>- 3 de PS tenía antecedentes de eventos cardíaco o cerebrovasculares &lt; 12 meses previos (2 con ACV simultáneos al diagnóstico de cáncer diseminado)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Califican de estatina fútil: falta de evento cardiovascular en el año anterior</li> <li>- Cohorte pequeña</li> <li>- No limitado a estatinas</li> <li>- Limitado a enfermos oncológicos</li> <li>- La medicación no fue evaluada ni revisada para ver su indicación según los antecedentes del paciente</li> </ul>
Tjia <sup>8</sup>	2014	Estudio observacional retrospectivo	10.212	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Media de medicaciones: 7</li> <li>- 16,6 % (1699) tratados con estatinas (2/3 continúan pese al diagnóstico de demencia avanzada)</li> <li>- 37,2 % (632) discontinuaron estatinas en una media de 185 días, la mayoría tras empeoramiento</li> <li>- 568/924 muertos (61,5 %) fallecieron tomando estatinas</li> <li>- Aumento de medicamentos en 34,6 % de los pacientes tras la retirada de estatinas</li> <li>- Factor más asociado a discontinuación: reciente hospitalización</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Limitado a pacientes con demencia avanzada</li> <li>- Se califica como "interrupción de estatinas": fecha de la última receta + duración de tratamiento dispensado</li> <li>- Se realizan unos formularios para determinar el "cambio de estado" tras una hospitalización, por lo que no se puede determinar si la hospitalización es un verdadero factor predictivo independiente para la discontinuación o si es simplemente un marcador de etapa tardía de la enfermedad</li> <li>- No información sobre cantidad de fármacos que se suspenden junto a las estatinas, ni de los criterios de retirada</li> </ul>

(Continúa en la página siguiente)

Tabla 1 (Cont.). Resumen de artículos incluidos.

Primer autor	Año	Tipo de estudio	Tamaño muestra	Esperanza de vida	Conclusiones más significativas	Posibles sesgos
Todd <sup>5</sup>	2014	Estudio observacional prospectivo	132		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 238 de 1532 eran prescripciones inapropiadas</li> <li>- Estatinas: fármaco preventivo inapropiado más común</li> <li>- 267 interacciones (112 significativas) y 85 pacientes &lt; 1</li> <li>- La desprescripción reduce el 10 % de las interacciones</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 82 % pacientes oncológicos</li> <li>- Solo pacientes con acceso a CP</li> <li>- Software evaluador de interacciones no validado</li> </ul>
Van Norden <sup>9</sup>	2014	Revisión sistemática de lectura	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 de cada 4 pacientes (&lt; 3 meses de esperanza de vida) toman medicamentos innecesarios, 56 % son estatinas</li> <li>- Continuar con estatinas PP no aporta beneficio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Palabras de búsqueda poco claras</li> <li>- No limitados a estatinas</li> <li>- Artículos con diseños metodológicamente débiles</li> <li>- Recomendaciones presentadas preliminares debido a ausencia de datos de ensayos prospectivos</li> </ul>
Kutner <sup>6</sup>	2015	Ensayo clínico prospectivo	381	1 mes - 1 año	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La desprescripción mejora QoL significativamente</li> <li>- Eventos cardiovasculares son similares en ambos grupos (13 discontinuación vs. 11 continuación)</li> <li>- No hay diferencias estadísticamente significativas entre los fallecimientos en 60 días del grupo de discontinuación y el de continuación de estatinas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tamaño de la muestra modificado durante el ensayo, aunque sin repercusión final</li> <li>- No doble ciego</li> <li>- Pacientes predispuestos a la desprescripción</li> <li>- Cálculo de pronóstico difícil</li> <li>- Sin referencias sobre la financiación de estatinas</li> <li>- Grupos no homogéneos en deterioro cognitivo, más en el grupo de discontinuación (27 % vs. 17,2 %)</li> </ul>
Mullvain <sup>10</sup>	2015	Estudio observacional retrospectivo	206	< 7 meses	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 75 % pacientes con metástasis cerebrales mantienen estatinas y el 26 % en primera consulta de RT</li> <li>- 9 % como PS y 91 % en PP</li> <li>- 9 % discontinuaron antes de última consulta de seguimiento</li> <li>- Desprescripción como oportunidad para discutir pronóstico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Población limitada a metástasis cerebrales</li> <li>- Muestra pequeña</li> <li>- Baja calidad de fuente de información: notas clínicas incompletas. No se puede asegurar la retirada del tratamiento por iniciativa propia del paciente, ni quién es el responsable de la desprescripción</li> </ul>
Todd <sup>11</sup>	2016	Estudio observacional retrospectivo	36	> 18 meses	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Voluntad para desprescribir</li> <li>- Explora opinión de pacientes, médicos y cuidadores</li> <li>- Pacientes: desconocen indicaciones</li> <li>- Cuidadores: conocedores de dosis e indicaciones</li> <li>- Profesionales: reconocían la polifarmacia como habitual y un reto</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Muestra pequeña</li> <li>- CP en Inglaterra</li> <li>- No se consideran los factores socioeconómicos y étnicos</li> </ul>

(Continúa en la página siguiente)

Tabla I (Cont.). Resumen de artículos incluidos.

Primer autor	Año	Tipo de estudio	Tamaño muestra	Esperanza de vida	Conclusiones más significativas	Posibles sesgos
Narayan <sup>2</sup>	2017	Revisión sistemática de la literatura	26.854	< 1 año	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Desprescripción independientemente de su indicación preventiva (PP/PS)</li> <li>- Mayoría de pacientes con EPL mantienen tratamiento con estatinas</li> <li>- Desprescripción de fármacos preventivos no es la intervención clínica más apropiada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Solo 2 estudios analizan la posdesprescripción</li> <li>- Observacionales no justifican la desprescripción</li> <li>- No se analizan las complicaciones que provoca el tratamiento preventivo</li> <li>- No información sobre si la toma de un medicamento es por control de una enfermedad activa, en el momento del diagnóstico de EPL</li> </ul>
Poudel <sup>2</sup>	2017	Revisión sistemática de la literatura	15.527	< 2 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Continuación de fármacos preventivos tras EPL</li> <li>- Polifarmacia aumenta en situación paliativa</li> <li>- Estatinas: fármaco preventivo inapropiado más común</li> <li>- Dificultad de decisión por fármacos preventivos que también controlan síntomas</li> <li>- Falta de guías que orienten la desprescripción</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Variabilidad de muestras en edad, patología y pronóstico</li> <li>- Cálculo de pronóstico difícil</li> <li>- 4/15 artículos analizan la retirada de medicación (3 previos a 2013)</li> <li>- 7/15 artículos analizan estatinas</li> </ul>
Bergström <sup>13</sup>	2018	Estudio observacional retrospectivo	195	> 1 mes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 54 pacientes discontinuaron estatinas tras diagnóstico</li> <li>- Retirada temprana de estatinas: mujeres &gt; hombres</li> <li>- &gt; desprescripción en PP</li> <li>- 56 % desprescripción no específica razones; 20 % por riesgo &gt; beneficio</li> <li>- QoL hombres &lt; mujeres</li> <li>- QoL similar entre consumidores de estatinas y no</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Muestra procedente de otro estudio sobre niveles de vitamina D</li> <li>- Población sueca</li> <li>- Muestra pequeña unicéntrica oncológica</li> <li>- Ausencia de datos socioeconómicos</li> <li>- Ausencia de opiniones de pacientes sobre desprescripción</li> <li>- No evaluación de FRCV</li> </ul>
Garfinke <sup>14</sup>	2018	Estudio observacional retrospectivo	202	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 25,4 % reciben tratamiento oncospecífico 2 meses antes del fallecimiento y 23 % 2 semanas antes</li> <li>- 90 % en ingreso (&lt; 3 meses para la muerte) con polifarmacia (&gt; 6 fármacos)</li> <li>- 30 % toman estatinas a 3 meses de la muerte</li> <li>- Recomiendan desprescripción preventiva independientemente de indicación inicial</li> <li>- Se sugiere que el médico de familia es el profesional más indicado para la desprescripción</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Muestra limitada a pacientes ingresados en CP en Israel</li> <li>- Solo evaluada polifarmacia</li> <li>- No evalúa indicaciones iniciales ni efectos adversos</li> <li>- No demostrada relación de síntomas adversos con medicación por esperanza de vida muy corta (se asume que son debido a la enfermedad)</li> </ul>

ACV: accidente cerebrovascular. CP: centro especializado en paliativos. EPL: enfermedad de pronóstico limitado. FRCV: factores de riesgo cardiovascular. PP: prevención primaria. PS: prevención secundaria. RT: radioterapia. QoL: calidad de vida.



eventos cerebrovasculares requieren de 2 a 3 años de tratamiento.

La mayor susceptibilidad a efectos adversos fue por edad avanzada, caquexia o fragilidad. Los eventos desfavorables principales fueron gastrointestinales (8 %), dolores musculoesqueléticos (> 7 %) y miopatías, más frecuente en mujeres y en personas con niveles de vitamina D bajos.

Las principales interacciones fueron con amlodipino, fluconazol o ketoconazol, warfarina, verapamilo o eritromicina.

Se observó una mejora en la calidad de vida percibida en el grupo que discontinuó las estatinas pero las desprescripciones se realizaban habitualmente horas o días antes del fallecimiento.

## DISCUSIÓN

Para prevención de eventos cardiovasculares el paciente debe tomar estatinas por un mínimo de 6 meses a 2 años y para cerebrovasculares de 2 a 3 años aproximadamente<sup>5,15</sup>. En prevención primaria, los beneficios se demoran a una toma mayor a 2 años, en prevención secundaria tendrán efectos tanto a corto como a largo plazo. Se ha estudiado la bajada de los niveles de colesterol en sangre como acción a largo plazo, mientras que, a corto plazo, bajan la inflamación y mejoran las funciones plaquetarias y endoteliales<sup>3</sup>. Algunos artículos apuntan a que estos efectos a corto plazo se encuadrarían en un momento agudo de patología y no de manera permanente durante el tratamiento<sup>4</sup>.

Posiblemente, por ello se observa una tendencia mayor a la retirada de estatinas en prevención primaria, y más reticencias a la desprescripción en un contexto de prevención secundaria<sup>3,10,13</sup>. Kutner y su equipo reafirman la seguridad de la retirada, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre los eventos cardiovasculares surgidos en el grupo de discontinuación y el de mantenimiento, ni entre los fallecimientos a 60 días en ambos grupos<sup>6</sup>.

Conocemos muy bien las características farmacológicas de las estatinas y sus indicaciones, pero es importante adecuar la prescripción al enfermo que las tome. Los principales parámetros farmacocinéticos pueden estar afectados por la edad y por la enfermedad que limita el pronóstico. En pacientes oncológicos puede estar modificada la absorción por la presencia de síntomas gastrointestinales y alteraciones de las paredes del tubo digestivo; hay una disminución del volumen de distribución por la pérdida de peso y puede haber insuficiencia renal por la nefrotoxicidad de las quimioterapias<sup>16</sup>.

Estos fármacos no son inocuos. Según los estudios de Russell y Garfinkel, los pacientes con enfermedades limitantes son especialmente susceptibles a los efectos adversos de las estatinas debido a su posible edad avanzada, estado caquético o fragilidad. Los eventos desfavorables relacionados con estatinas son: síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, vómitos, náuseas y estreñimiento) (8 %), dolores musculares y esqueléticos (más del 7 %), aumento de transaminasas y una complicación poco frecuente como la rhabdomiólisis (0,005 %)<sup>4,6,14</sup>. Las estatinas pueden inducir miopatías, con más frecuencia en mujeres y en personas con niveles de vitamina D bajos<sup>13,17</sup>.

Además, presentan numerosas interacciones con fármacos que pueden formar parte del tratamiento de los pacientes

en cuestión. Las interacciones más significativas recogidas en nuestra revisión se pueden ver en la Tabla II. Algunas de ellas pueden llegar a ser clínicamente severas<sup>5</sup>.

Estos eventos adversos o interacciones rara vez se identifican con la toma de estatinas. Habitualmente se consideran síntomas propios de la enfermedad, se confunden con la progresión de esta o con el deterioro global del individuo. Ello puede precipitar una prescripción en cascada: nueva receta de algún fármaco que controle el síntoma provocado por otro fármaco<sup>4</sup>.

En la fase final de las enfermedades, la cantidad de fármacos prescritos crece de manera exponencial<sup>2,16,19</sup>. Hay fuentes, como el trabajo de Poudel, que demuestran una media de entre 5 a 6 fármacos nuevos añadidos a la pauta ya existente, y el de Russell, que observa un aumento de 7,2 fármacos.

Los pacientes con mayor cantidad de fármacos son aquellos afectados por enfermedades no oncológicas y los que están en estado más crítico al final de la vida<sup>4</sup>. La polifarmacia resultante provoca por sí misma dificultades con el apetito, la deglución y la saciedad<sup>4</sup> e interfiere claramente en la calidad de vida de los pacientes. De hecho, Kutner y su equipo demuestran que la calidad de vida percibida por el paciente es significativamente mayor en el grupo donde se discontinuaron las estatinas.

Como la mayor parte de medicación preventiva, los profesionales prescriptores no definen límites temporales para el tratamiento con estatinas. No se aclara un momento de retirada por futilidad del fármaco, bien por las características de la pauta o bien porque el tiempo necesario para la aportación de beneficio es superior a la expectativa de vida. Por otro lado, los pacientes los conocen como “los fármacos que se toman para toda la vida”.

Según el estudio de Russell y de Bayliss, se realiza la desprescripción notoria de fármacos solo horas o días antes del fallecimiento. En estos casos, el motivo de la desprescripción no suele ser la racionalización o revisión del plan terapéutico, sino la incapacidad física del paciente para la toma de las pastillas<sup>4</sup>. Según Bayliss, es la “hospitalización” un momento habitual para la desprescripción. Lo describen como factor asociado a la retirada, que podría ser sugestivo del reconocimiento del empeoramiento del estado de salud. El grupo de Bergström señala que solo el 20 % de las desprescripciones se realizan tras el análisis de que el riesgo al daño es mayor al beneficio.

**Tabla II. Interacciones farmacológicas mencionadas en los artículos escogidos.**

Simvastatina > 20 mg/día + amlodipino	Aumenta el riesgo de miopatías y rhabdomiólisis <sup>5</sup>
Simvastatina o atorvastatina + fluconazol o ketoconazol	Aumenta el riesgo de efectos adversos <sup>10</sup>
Fluvastatina + warfarina	Aumenta el efecto anticoagulante <sup>14,18</sup>
Lovastatina o atorvastatina + verapamilo o eritromicina	Aumenta el riesgo de miopatías y rhabdomiólisis <sup>14</sup>

Los datos analizados sugieren que los profesionales tienen dificultades para desprescribir, ya que surgen dudas y miedos por parte del médico, del paciente y de familia/cuidadores. Según el equipo de Poudel y el trabajo de Kristel Paque, la desprescripción desencadena una serie de decisiones emocionalmente complejas para los profesionales, que pueden dar lugar a conductas de evitación e inercia terapéutica. Al proponer la retirada de fármacos que no ofrezcan un beneficio promueve la aparición de preguntas sobre la enfermedad, provocando, según el estudio dirigido por Jacqueline A. Mullvain, la oportunidad de abordar el tema y orientar la conversación hacia el pronóstico, los deseos y prioridades del paciente en las fases más avanzadas de la enfermedad. D. Garfinkel y sus compañeros señalan la importancia de la empatía y la confianza que debe existir entre médico y paciente para abordar estas decisiones, destacando el papel que el médico de familia puede tener a lo largo de este proceso. Para ello, se podría plantear la existencia de reuniones multidisciplinares que ayudaran a analizar los objetivos terapéuticos de cada caso y vigilarlo de cerca tras el proceso de interrupción. Según Kristel Paque y su equipo, esto supondría una barrera en el proceso de desprescripción, debido al tiempo limitado para este volumen de trabajo. Por otro lado, señala la importancia del aspecto interdisciplinar y que tanto el paciente como la familia estén involucrados para aumentar la percepción de decisión conjunta.

En el trabajo de Morin se señalan tres componentes esenciales en la desprescripción: comunicación oportuna médico-paciente, revisión cuidadosa de cada fármaco valorando el potencial beneficio, y asumir por parte del médico y el paciente el riesgo de la decisión que conlleva el iniciar o discontinuar un tratamiento farmacológico. Al igual que Todd y cols., señalan la falta de índices, protocolos o guías que recojan la evidencia sobre los tratamientos apropiados, innecesarios o beneficiosos en pacientes susceptibles de cuidados paliativos para ayudar en la toma de decisiones tanto al prescribir como desprescribir. En la literatura, hay revisiones del tema en pacientes mayores sin enfermedades terminales avanzadas, pero no son extrapolables debido a que los objetivos enfocados en cuidados paliativos son necesariamente diferentes<sup>19</sup>. Actualmente, Lucas Morin y su equipo señalan la campaña de "Chosing wisely", promovida por la American Society of Clinical Oncology, la American Geriatrics Society y la American Medical Directors Association, donde se recomienda, tras una suficiente evidencia, la retirada de estatinas en pacientes mayores con supervivencia limitada.

Además de las razones anteriormente citadas, otro argumento a considerar es el económico. Según recientes estudios, se observa que las medicinas preventivas suponen alrededor de un 20 % de los costes en farmacia de cada paciente en su último año de vida<sup>16</sup>.

Limitaciones del estudio: exclusión de artículos de pago.

A partir de todo lo revisado podemos concluir que:

- Es importante realizar una intervención paliativa precoz para evitar efectos adversos de los hipolipemiantes como las miopatías (elevación de creatinquinasa, mialgias, miositis, rabdomiólisis), que sumados a las interacciones farmacológicas constituyen un riesgo y alteran la calidad de vida de los pacientes.
- La intención de los cuidados paliativos es mejorar la calidad de vida sobre todo al final de vida. El poder retirar las estatinas en el momento adecuado en estos

pacientes puede ofrecer más beneficio que riesgo, ayudando a afrontar el problema de la polifarmacia.

- La estandarización de criterios de desprescripción en estas situaciones ayudaría a la toma de decisiones para ofrecer un mejor cuidado y mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.
- El diálogo en torno a la retirada de fármacos preventivos puede facilitar conversaciones sobre la enfermedad, el pronóstico y la planificación anticipada de cuidados que respeten las preferencias de cada paciente.

La intención de los autores al inicio del estudio fue, como suele ser en estos casos, la búsqueda de herramientas para poder ayudar y ayudarnos en la toma de decisiones, siendo conscientes de que el conocimiento no es estático y que muchas veces deja más preguntas que respuestas. Para nosotros no es un punto de partida, sino un paso más al que ya han realizado los compañeros de cuyos trabajos nos hemos aprovechado y esperamos que incentive a otros a continuar buscando estas respuestas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mazón P. Del concepto de estatinas de alta potencia a los efectos extralipídicos de las estatinas. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2015; 15:22-7.
2. Poudel A, Yates P, Rowett D, Nissen LM. Use of Preventive Medication in Patients With Limited Life Expectancy: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage.* 2017;53:1097-110.e1.
3. Bayliss EA, Bronsert MR, Reifler LM, Ellis JL, Steiner JF, McQuillen DB, et al. Statin Prescribing Patterns in a Cohort of Cancer Patients with Poor Prognosis. *J Palliat Med.* 2013;16:412-8.
4. Russell BJ, Rowett D, Abernethy AP, Currow DC. Prescribing for comorbid disease in a palliative population: Focus on the use of lipid-lowering medications. *Intern Med J.* 2014;44:177-84.
5. Todd A, Nazar H, Pearson S, Andrew I, Baker L, Husband A. Inappropriate prescribing in patients accessing specialist palliative day care services. *Int J Clin Pharm.* 2014;36:535-43.
6. Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH, Christine S, Bull JH, Fairclough DL, et al. Safety and benefit of stopping statins in advanced life limiting disease. *JAMA Intern Med.* 2015;175:691-700.
7. Lee HR, Yi SY, Kim DY. Evaluation of prescribing medications for terminal cancer patients near death: Essential or futile. *Cancer Res Treat.* 2013;45:220-5.
8. Tjia J, Cutrona S, Peterson D, Reed G, Andrade S. LMS. Statin Discontinuation Among Nursing Home Residents with Advanced Dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62:2095-101.
9. Nordennen RTCM Van, Lavrijsen JCM. Decision Making About Change of Medication for Comorbid Disease at the End of Life: An Integrative Review. *Drugs Aging.* 2014;31:501-12.
10. Mullvain JA, Kozak KR, Moody JS, Campbell TC. Statin use in cancer patients with brain metastases: a missed communication opportunity at the end of life. *Support Care Cancer.* 2015;23:2643-8.
11. Todd A, Holmes H, Pearson S, Hughes C, Andrew I, Baker L, et al. "I don't think I'd be frightened if the statins went": A phenomenological qualitative study exploring medicines use in palliative care patients, carers and healthcare professionals. *BMC Palliat Care.* 2016;15:1-7.
12. Narayan SW, Nishtala PS. Discontinuation of Preventive Medicines in Older People with Limited Life Expectancy: A Systematic Review. *Drugs and Aging.* 2017;34:767-76.
13. Bergström H, Brånvall E, Helde-Frankling M, Björkhem-Bergman L. Differences in discontinuation of statin treatment in women and men with advanced cancer disease. *Biol Sex Differ.* 2018;9:1-8.



14. Garfinkel D, Ilin N, Waller A, Torkan-Zilberstein A, Zilberstein N, Gueta I. Inappropriate medication use and polypharmacy in end-stage cancer patients: Isn't it the family doctor's role to de-prescribe much earlier? *Int J Clin Pract.* 2018;72:1-7.
15. Holmes HM, Min LC, Yee M, Varadhan R, Basran J, Dale W, et al. Rationalizing prescribing for older patients with multimorbidity: Considering time to benefit. *Drugs and Aging.* 2013;30:655-66.
16. Morin L, Todd A, Barclay S, Wastesson JW, Fastbom J, Johnell K. Preventive Drugs in the Last Year of Life of Older Adults With Cancer: Is There Room for Deprescribing? *Cancer.* 2019;125:2309-17.
17. Skilving I, Eriksson M, Rane A, Ovesjö ML. Statin-induced myopathy in a usual care setting—a prospective observational study of gender differences. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72:1171-6.
18. Andrus MR. Oral Anticoagulant Drug Interactions with Statins: Case Report of Fluvastatin and Review of the Literature. *Pharmacotherapy.* 2004;24:285-90.
19. Paque K, Vander Stichele R, Elseviers M, Pardon K, Dilles T, Deliens L, et al. Barriers and enablers to deprescribing in people with a life-limiting disease: A systematic review. *Palliat Med.* 2019;33:37-48.