



ORIGINAL BREVE

Uso de estatinas y riesgo de caídas en ancianos: revisión sistemática de la literatura



Luis Carlos Venegas Sanabria^{a,*}, Stephany Barbosa Balaquera^a,
Ana María Suarez Acosta^a, Ángel Alberto García Peña^b y Carlos Alberto Cano Gutiérrez^a

^a Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Unidad de Geriatria, Instituto de Envejecimiento. Semillero de investigación de Neurociencias y Envejecimiento, Bogotá, Colombia

^b Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Unidad de Cardiología, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de septiembre de 2016

Aceptado el 27 de marzo de 2017

On-line el 17 de julio de 2017

Palabras clave:

Estatinas

Caídas

Ancianos

RESUMEN

Antecedentes: La alta incidencia de eventos cardiovasculares en la población anciana ha demostrado la eficacia de las estatinas en la reducción de la mortalidad por eventos coronarios; sin embargo, se han producido efectos adversos, tales como mialgia, miopatía, mionecrosis, sin mencionar las caídas como consecuencia de daño muscular con el uso de estatinas.

Objetivo: El objetivo de este estudio es realizar una revisión sistemática para evaluar la literatura sobre la asociación entre el uso de estatinas y el riesgo de caídas.

Métodos: Las bases de datos que se incluyeron (PubMed y SCOPUS) con artículos publicados entre enero de 2000 y mayo de 2016. Los términos MESH utilizados para la búsqueda fueron «FALLS» AND «STATIN». Los estudios seleccionados incluyeron cohortes de población de la comunidad (> 50 años) y fue analizado siguiendo las recomendaciones metodológicas SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), ya que no se encontró ningún estudio controlado aleatorizado.

Resultados: En el estudio de Ham et al. el uso de estatinas ha demostrado ser un factor protector para la presencia de caídas. En el segundo estudio realizado por Scott et al. se encontró un aumento del riesgo de caídas ($p = 0,029$) y un deterioro de la fuerza muscular y la calidad del músculo (valor de $p = 0,033$ y $0,046$, respectivamente). En el tercer estudio Haerer et al. se encontró un mayor riesgo de caídas ($p = 0,63$).

Conclusiones: La evidencia disponible no permite determinar la asociación entre el uso de estatinas y el riesgo de caídas, aunque sí se encontró asociación con el compromiso de algunos determinantes de la función muscular.

© 2017 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Statin and risk of falls in the elderly: A systematic review of the literature

ABSTRACT

Background: With the high incidence of cardiovascular events in the elderly population the effectiveness of statins in reducing mortality from coronary events has been demonstrated. However, there have been adverse effects, such as myalgia, myopathy, myonecrosis, not to mention the falls as a result of muscle damage with statin use.

Objective: The purpose of this study is to conduct a systematic review to assess the literature on the association between statin use and the risk of falls.

Methods: The databases that were included PUBMED AND SCOPUS, with articles published from January 2000 to May 2016. The MESH terms used for the search were “FALLS” AND “STATIN”. Selected studies included cohort populations from the community (> 50 years old), and analysed using the Scottish Intercollegiate (SIGN) methodology guidelines, as no randomised controlled study was found.

Keywords:

Statins

Falls

Elderly

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: venegasl@javeriana.edu.co (L.C. Venegas Sanabria).

Results: In the study by Ham et al., statin use was shown to be a protective factor for presence of falls. In the second study by Scott et al., there was an increased risk of falls ($P = .029$) and an impairment in muscle strength and quality muscle ($P = .033$ and $P = .046$, respectively). In the third study Haerer et al., found an increased risk of falls ($P = .63$).

Conclusions: The association between use of statins and risk of falls could not be determined with the available evidence, although an association with the involvement of some determinants of muscular function was found.

© 2017 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Desde la publicación en 1994 del primer estudio en el que se demostraba la efectividad de las estatinas en la reducción de morbimortalidad cardiovascular¹, el crecimiento de la evidencia que soporta el uso de las estatinas en diferentes poblaciones y escenarios ha crecido de forma exponencial². Dado el alto riesgo cardiovascular y la elevada prevalencia de factores de riesgo en la población anciana, la formulación de estatinas es una conducta rutinaria en este grupo etario³, situación que provee un efecto protector desde el punto de vista cardiovascular; sin embargo, los efectos adversos podrían limitar el uso de esta terapia en esta población específica.

Los efectos adversos del uso de estatinas a nivel muscular están claramente establecidos. En el año 2014 se realizó un consenso por parte de la Asociación Nacional de Lípidos (*National Lipid Association*), donde se trató de unificar conceptos sobre los efectos adversos musculares asociados a las estatinas⁴. En este documento se definen los 3 tipos más comunes de afectación muscular: las mialgias (caracterizadas por dolor), la miopatía (definida como la debilidad que puede o no estar asociada a elevación de creatinquinasa) y la mionecrosis (que puede llegar incluso a la rabdomiólisis). Se postula un modo de acercarse al diagnóstico con una puntuación constituida por variables clínicas. Sin embargo, ni en la clasificación ni en la puntuación propuesta se mencionan las caídas como efecto del daño muscular secundario al uso de estatinas. Así mismo, los estamentos de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (*European Atherosclerosis Society*) en el 2015 se enfocan en el diagnóstico y manejo de síntomas musculares asociados a las estatinas, sin hacer referencia a las caídas como una potencial consecuencia de la debilidad y compromiso muscular debidos al uso de estos medicamentos⁵.

Teniendo en cuenta que la fuerza muscular para una persona mayor de 65 años es uno de los determinantes más importantes de salud, cualquier variable que afecte negativamente este parámetro resultará en desenlaces desfavorables. Son varios los trabajos que relacionan fuerza muscular con mortalidad, caídas y dependencia funcional⁶⁻⁸.

Con el objetivo de encontrar la asociación entre el uso de estatinas y el riesgo de caídas se propuso realizar una revisión sistemática de la literatura.

Materiales y métodos

Tipo de estudio y población

Se realizó una revisión sistemática de la literatura, utilizando los términos Mesh «falls AND statin», en PUBMED y SCOPUS, desde enero de 2000 hasta mayo de 2016. Dentro de la estrategia de búsqueda también se utilizaron los términos «hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors» AND «accidental falls». Se restringió inicialmente el idioma de búsqueda a español e inglés. Como criterios de inclusión se aceptaron todos los tipos

de estudio, con población adulta mayor de 50 años provenientes de la comunidad. Se excluyeron estudios realizados en pacientes hospitalizados o institucionalizados.

De manera independiente los autores realizaron la búsqueda y selección de artículos por título y resumen. En los artículos seleccionados se procedió a realizar la evaluación de la calidad de los textos completos por al menos 3 evaluadores utilizando la metodología SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*). Dado que no se encontró la cantidad y calidad de los artículos deseada, se decidió realizar nuevamente la búsqueda sin límites por fecha e idioma, así como se procedió a realizar la búsqueda de literatura gris y solicitud de referencias a expertos temáticos.

La evaluación, el análisis y la extracción de los datos para cada uno de los artículos incluyó las siguientes variables: tipo de estudio, tipo de población, rangos de edad de la población, tiempo de seguimiento, variables utilizadas para determinar el estado muscular, criterios utilizados para medir el riesgo de caídas, posibles variables confusoras o modificadoras tenidas en cuenta.

Resultados

Se encontraron un total de 195 artículos, 21 referencias duplicadas con un total de 174 artículos para lectura inicial de título y resumen. De estos artículos se seleccionaron 4 para evaluación de texto completo por los autores, incluyendo solo 3 para en análisis final (tabla 1). El estudio excluido⁹, si bien hacía referencia a síndromes geriátricos en pacientes con cardiopatía isquémica y su relación con prescripción de medicamentos, no evaluaba de manera particular la presencia de caídas y su relación con el uso de estatinas (tabla 2). En la figura 1 se muestra el proceso de selección de los artículos incluidos para el análisis.

Características de los estudios incluidos en la revisión

En la tabla 1 se resumen las características de los 3 estudios incluidos en la revisión. No se encontró ningún estudio aleatorizado. Los 3 artículos incluidos fueron estudios de cohortes. El total de individuos fue de 4.193 (Ham et al.¹⁰ 2.919, Haerer et al.¹¹ 500, Scott et al.¹² 774). El rango de edad de los individuos fue entre 50 y 90 años. Dos de los estudios realizaron un periodo de seguimiento de un año^{11,12}, el tercero realizó un seguimiento de 3 años¹⁰.

Variables para determinar el estado muscular

En el estudio de Scott et al.¹² se realizó medición de la fuerza muscular en el cuádriceps, la composición muscular utilizando densitometría (se midió la masa muscular, la masa grasa y el contenido mineral óseo), la masa grasa apendicular y la calidad muscular (definida como la relación entre fuerza muscular y la suma de masa magra de ambos miembros inferiores). En el estudio de Haerer et al.¹¹ se realizó medición del balance postural (medido mediante posturograma y expresado en mm²), fuerza muscular en el cuádriceps y medidas de ejecución como el *time up and go* y la velocidad

Tabla 1
Características de los estudios incluidos

	Población	Provenientes de la comunidad	Comorbilidad de la población	Tipo de estudio	Tiempo de seguimiento	Variables del estado muscular	Determinación del riesgo de caída	Relación entre estatinas y riesgo de caídas
Ham et al. ¹⁰ (2014)	2.919 pacientes Edad ≥ 65 años 49% mujeres	Sí	HTA Diabetes mellitus Historia de antecedentes cardiovasculares	Cohortes Prospectivo	Dos a 3 años	Fuerza de prensión (kg), prueba de velocidad de la marcha, prueba de tándem, prueba de incorporación desde una silla (puntuación máxima de 4 para las pruebas)	No. Solo se reporta presencia de caídas	Las estatinas fueron un factor protector para la presencia de caídas (HR 0,81 (IC 95% 0,71-0,94), pero no se evaluó el riesgo de caídas
Scott et al. ¹² (2009)	774 pacientes Edad: entre 50 y 79 años 48% mujeres	Sí	Diabetes mellitus Historia de antecedentes cardiovasculares Historia de tabaquismo	Cohortes prospectivo	2,6 años	Estudio con densitometría, masa magra apendicular (% ALM), fuerza muscular en cuádriceps (kg), calidad muscular (LMQ/kg)	Se realizó mediante el <i>Physiological Profile Assessment</i> (PPA)	Solo se encontró diferencia significativa (p = 0,029) en el análisis que comparó a los usuarios de estatinas vs. los no usuarios de manera basal
Haerer et al. ¹¹ (2011)	500 pacientes Edad: Entre 70-90 años 54% mujeres	Sí	Artritis enfermedad cardiovascular Diabetes mellitus tipo 2	Cohortes prospectivo	Un año	Balace postural (mm), velocidad de marcha (m/s), <i>time up and go</i> (segundos)	Se realizó mediante el PPA	No se encontró relación entre el uso de estatinas y el aumento del riesgo de caídas

de la marcha. En el estudio de Ham et al.¹⁰ se realizó la medición de distintas variables, tanto físicas como cognitivas (MMSE y escala de depresión geriátrica). Las medidas de ejecución física evaluadas en este estudio fueron velocidad de la marcha, fuerza de prensión, prueba de tándem y el tiempo de incorporación desde una silla.

Evaluación del riesgo de caídas

Los 3 estudios evaluaron la presencia de caídas, tanto en la valoración basal como en el seguimiento, mediante un diario de caídas realizado por los individuos incluidos dentro de los estudios. En cuanto a la determinación del riesgo de caídas los trabajos de Scott et al.¹² y Haerer et al.¹¹ utilizaron el *Physiological Profile Assessment* para determinar de manera objetiva el riesgo a caer¹³. Esta prueba incluye 5 variables que son: evaluación del contraste visual, tiempo de reacción, propiocepción, fuerza del cuádriceps y balance postural. Cataloga al paciente en riesgo bajo, moderado o alto. En el artículo de Ham et al.¹⁰ no se utilizaron pruebas específicas para determinar el riesgo de caídas en los pacientes.

Relación del uso de estatinas y el riesgo de caídas

En el estudio de Ham et al.¹⁰ el objetivo era determinar el riesgo de caídas que presentaban varios grupos de medicamentos, dentro de los cuales se incluyeron las estatinas. En este trabajo los antiarrítmicos, los bloqueadores beta no selectivos, los analgésicos, las benzodiazepinas y los antidepresivos fueron los medicamentos que aumentaron el riesgo de caídas. El uso de estatinas mostró ser un factor protector para la presencia de caídas.

En el trabajo de Scott et al.¹² se realizaron varios análisis. El primero fue la comparación entre los usuarios vs. los no usuarios de estatinas en la valoración basal, en el que se encontró un riesgo aumentado de presentar caídas, con una diferencia media entre los 2 grupos de 0,14 (IC 95%: 0,01 a 0,27, p = 0,029). El segundo análisis evaluó los pacientes que reportaron el uso de estatinas en la valoración basal y en el seguimiento vs. el resto de la población del estudio. En este grupo de análisis se encontró que el uso de estatinas empeora la fuerza muscular y la calidad del músculo, con una diferencia media de -5,02 (IC 95%: -9,67 a -0,4) y -0,3 (IC 95%: -0,59 a -0,01) respectivamente (valor de p = 0,033 y 0,046 respectivamente). El tercer análisis evaluó a los usuarios de estatinas en la valoración basal y en el seguimiento vs. los que solo registraron uso en la valoración basal, es decir en los que se suspendió el uso de estatinas. En este grupo los que continuaron con el uso de estatinas mostraron una disminución en fuerza y calidad muscular. En los 2 últimos análisis no se encontró aumento del riesgo de caídas con el uso de estatinas.

En el artículo de Haerer et al.¹¹ el uso de estatinas se relacionó con un menor rango de balance máximo medido en metros cuadrados (p = 0,017), pero no se encontró un aumento significativo en el riesgo de caídas, disminución en la fuerza del cuádriceps, enlentecimiento en la velocidad de la marcha o diferencia en el porcentaje de caídas reportadas.

Discusión

En la búsqueda que se realizó en la literatura disponible para definir si las estatinas aumentan el riesgo de caídas en los ancianos provenientes de la comunidad, se encontró que dentro del periodo de tiempo definido en la revisión no se han adelantado estudios aleatorizados ni prospectivos en los cuales el objetivo inicial fuese determinar el efecto de las estatinas sobre el riesgo de caídas. En nuestra revisión final solo se incluyeron 3 estudios de cohortes que cumplieron con los criterios previamente establecidos.

Los datos con los cuales se llevaron a cabo los estudios incluidos en la revisión fueron obtenidos de bases de datos desarrolladas

Tabla 2
Características de los estudios excluidos

	Población	Provenientes de la comunidad	Comorbilidad de la población	Intervención	Desenlaces
Gnjidic et al. ⁹ (2015)	1.694 pacientes de sexo masculino Edad \geq 70 años	Sí	HTA Diabetes mellitus Enfermedad cardiovascular Disfunción tiroidea Osteoporosis Enfermedad de Paget, Enfermedad de Parkinson Epilepsia EPOC Asma Enfermedades hepáticas ERC Insuficiencia renal Cáncer Artritis	Investigar el uso de medicamentos para enfermedad isquémica cardíaca en adultos mayores de sexo masculino con o sin síndromes geriátricos asociados (fragilidad, caídas, incontinencia urinaria, compromiso cognitivo) y la adherencia farmacológica como impacta en desenlaces adversos	Mortalidad e institucionalización Si se compara el estar sin medicación o con la terapia médica óptima entre los hombres con enfermedad isquémica cardíaca se asoció con menor mortalidad (HR = 0,40 [IC del 95%: 0,21-0,95]) y riesgo de institucionalización (HR = 0,31; IC del 95%: 0,09-0,81)

para otros estudios. Los 3 estudios difieren en las variables utilizadas para determinar el estado muscular. Solo 2 de los 3 estudios evaluaron la fuerza muscular en el cuádriceps^{11,12}, 2 velocidad de la marcha^{10,11} y un estudio determinó el estado muscular mediante DXA de miembros inferiores, con lo cual se pudo obtener el dato de masa magra apendicular y calidad muscular¹². Solo en 2 de los trabajos^{11,12} el riesgo de caídas fue evaluado mediante la utilización de un instrumento validado para tal fin, el *Physiological Profile Assessment*, que es una escala que establece 5 variables físicas y determina el riesgo que tiene la persona de presentar caídas. El tercer estudio¹⁰ evaluó la presencia de caídas en el periodo de seguimiento, y definió el grado de asociación entre el uso de varios grupos de medicamentos y el riesgo de caídas. En este análisis

las estatinas mostraron ser un factor protector en relación con la presencia de caídas.

Los efectos de las estatinas en el músculo son reversibles, por lo que dado el caso en que el uso de estatinas se asociara con un riesgo aumentado de presentar caídas su suspensión llevaría a una reducción del mismo. Sin embargo, dentro de los estudios solo se encontró uno¹² en el cual se analizó el efecto de la suspensión de estatinas sobre los parámetros musculares medidos, aunque el grupo sobre el cual se realizó este análisis era muy pequeño.

Dentro de nuestra revisión se encontró que los estudios analizados fueron heterogéneos entre sí. Si bien las poblaciones de los estudios eran equiparables, las variables utilizadas para hablar de estado muscular y riesgo de caídas no fueron las mismas en los

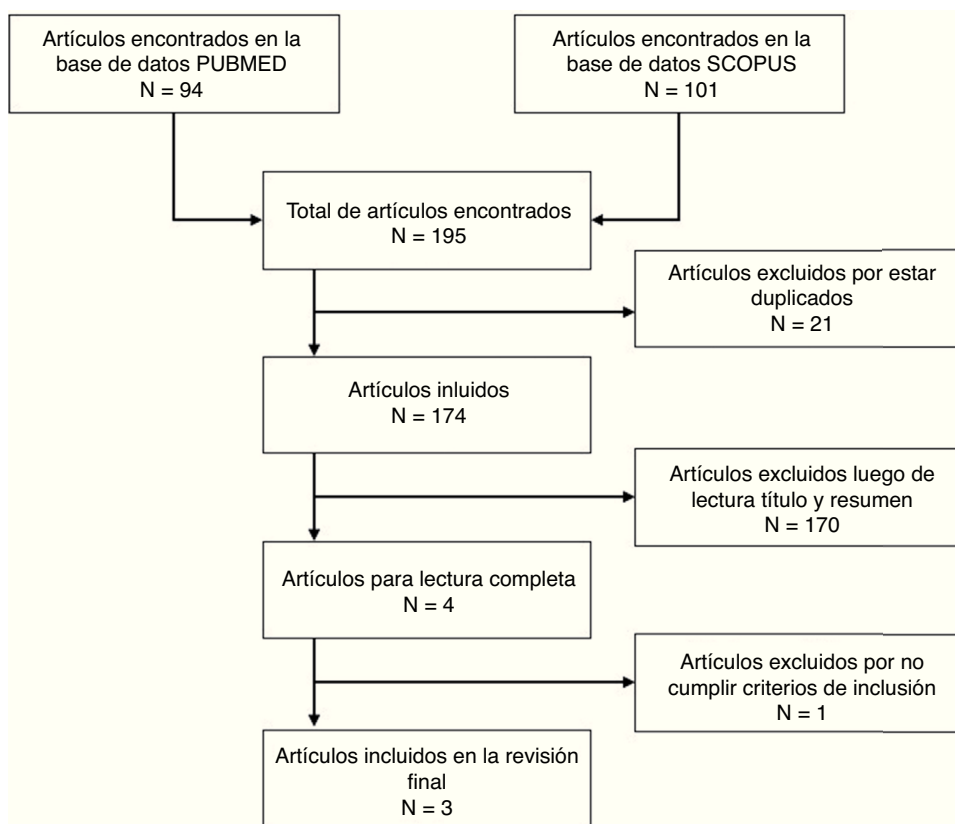


Figura 1. Descripción de los artículos incluidos.

3 estudios. Al considerar las caídas como una condición multicausal, evaluar un solo factor sin realizar un adecuado control de los otros llevará a errores en su evaluación. Es por esto que en los estudios evaluados las estatinas alteran la función muscular, sin embargo, su efecto sobre el riesgo de caídas no es relevante. De la misma manera ninguno de los estudios determinó qué pasaba con los individuos que no tomaban estatinas y que iniciaron tratamiento con estos medicamentos.

Este es el primer trabajo que se hace buscando en la literatura disponible la relación entre el uso de estatinas y el riesgo de caídas. Con la información disponible no es posible concluir la asociación entre el consumo de estatinas y el riesgo de caídas. Los datos obtenidos muestran que las estatinas pueden comprometer algunas medidas de funcionalidad muscular, las cuales representan un espectro subclínico de la afectación de las estatinas a nivel muscular, que usualmente pasa desapercibido y podría tener potenciales consecuencias adversas en poblaciones de alto riesgo.

Somos conscientes de las limitaciones del estudio. La primera y más grande es la baja cantidad de estudios disponibles en la literatura actual que hablen del efecto de las estatinas en el riesgo de caídas. Adicionalmente, los estudios analizados mostraban gran heterogeneidad entre ellos, lo que hace que analizar los datos en conjunto no permita determinar conclusiones definitivas. Por último, la calidad de la evidencia disponible no permite un resultado conclusivo dentro de la revisión.

Futuros estudios enfocados específicamente a la evaluación y cuantificación de la relación entre el uso de estatinas, la función muscular y las caídas deberán ser adelantados para encontrar la respuesta definitiva a esta pregunta.

Conclusiones

Con los datos disponibles en la literatura actual no podemos determinar la asociación entre el uso de estatinas y el riesgo de caídas. Sin embargo, es evidente el compromiso que estos medicamentos originan en variables musculares funcionales no medidas de manera rutinaria ni tenidas en cuenta cuando se habla de compromiso muscular por estatinas. Estas afecciones pueden constituir un espectro subclínico del daño muscular asociado al uso de estatinas. Futuros estudios deberán llevarse a cabo para determinar un grado de asociación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses con relación al presente artículo.

Bibliografía

1. Pedersen T, Kjekshus J, Berg K, Haghfelt T, Faergeman O, Thorgeirsson G, et al. Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383–9.
2. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD004816.
3. Andrea K, Hernández S, Loza O. Estatinas en adultos mayores, una población creciente. *Rev la Fac Med UNAM*. 2013;56:19–29.
4. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA. An assessment by the statin muscle safety task force: 2014 update. *J Clin Lipidol [Internet]*. 2014;8 3 Suppl:S58–71.
5. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36:1012–22.
6. Visser M, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Newman AB, Nevitt M, Rubin SM, et al. Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60:324–33.
7. Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick EM, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, et al. Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci [Internet]*. 2006;61:72–7.
8. Legrand D, Vaes B, Mathe C, Adriaensen W, van Pottelbergh G, Degryse JM. Muscle strength and physical performance as predictors of mortality, hospitalization, and disability in the oldest old. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:1030–8.
9. Gnjjidic D, Bennett A, Le Couteur DG, Blyth FM, Cumming RG, Waite L, et al. Ischemic heart disease, prescription of optimal medical therapy and geriatric syndromes in community-dwelling older men: A population-based study. *Int J Cardiol [Internet]*. 2015;192:49–55.
10. Ham AC, Swart KMA, Enneman AW, van Dijk SC, Oliai Araghi S, van Wijngaarden JP, et al. Medication-related fall incidents in an older, ambulant population: The B-PROOF Study. *Drugs Aging [Internet]*. 2014;31:917–27.
11. Haerer W, Delbaere K, Bartlett H, Lord SR, Rowland J. Relationships between HMG-CoA reductase inhibitors (statin) use and strength, balance and falls in older people. *Intern Med J [Internet]*. 2012;42:1329–34.
12. Scott D, Blizzard L, Fell J, Jones G. Statin therapy, muscle function and falls risk in community-dwelling older adults. *QJM [Internet]*. 2009;102:625–33.
13. Lord SR, Menz HB, Tiedemann A. A physiological profile approach to falls risk assessment and prevention. *Phys Ther*. 2013;83:237–52.