



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA
TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

**Seguridad de las estatinas en pacientes
cirróticos Child-Pugh A y B: Cohorte
histórica.**

RPI: 057.2023

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA

GASTROENTEROLOGÍA

PRESENTA:

DRA. ROXANA TERESA HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ

ASESOR DE TESIS:

DRA. MIRIAM GABRIELA REYES ZERMEÑO

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2024





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

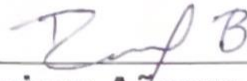
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**"Seguridad de las estatinas en pacientes
cirróticos Child-Pugh A y B: Cohorte histórica".**

Folio RPI: 057.2023



Dra. Denisse Añorve Bailón

Subdirectora de Enseñanza e investigación
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre I.S.S.S.T.E

Dr. Christian Gabriel Toledo Lozano

Coordinador de investigación
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre I.S.S.S.T.E



Dr. José Luis Aceves Chimal

Encargado de Coordinación de Enseñanza
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre I.S.S.S.T.E



Dra. Mayra Virginia Ramos Gómez

Jefa de Servicio y Profesora Titular del Curso de Gastroenterología
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre I.S.S.S.T.E



Dra. Miriam Gabriela Reyes Zermeño

Profesora adjunta del Curso de Gastroenterología y asesor de tesis
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre I.S.S.S.T.E



Dra. Roxana Teresa Hernández Rodríguez

Médico residente de Gastroenterología
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre I.S.S.S.T.E



DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y NO PLAGIO
TESIS PARA TITULACION

La vulneración de los derechos de autor es un delito contra la propiedad de intelectual catalogado como plagio, el cual puede tener graves consecuencias, como la anulación de la matrícula y la anulación del título. y, por consiguiente, puede ser sancionada.

La adopción de ideas ajenas vertidas en un texto y presentarlas en uno propio se califica como plagio o robo de propiedad intelectual, el cual puede ser por copiar directamente, por hacer una traducción y no indicarla como tal o tomar una idea ajena sin indicar su bibliografía, lo cual va en contra del código de honor de la ciencia Bajo protesta de decir verdad los firmantes al calce de este documento deberán lo siguiente:

1. Se realizó revisión de la bibliografía publicada en la literatura nacional e internacional, seleccionando la considerada apropiada para respaldar el conocimiento científico en el que se basa la tesis titulada

Seguridad de los estribos en paracaidas circulares Child-Pugh A, B : Cohorte histórica
y esta bibliografía fue citada apropiadamente en el texto.

2. Los hallazgos de la investigación fueron contrastados con la información científica publicada, la cual fue debidamente citada en el texto.

3. Para la divulgación de la información científica, nos conduciremos en todo momento protegiendo los derechos de autor, en términos de los artículos 1, 18 y 19 y demás disposiciones aplicables a la ley federal de derechos de autor, así como de su reglamento.

Nombre y firma autógrafa del tutor Miguel Ángel Pérez Castro

Nombre y firma autógrafa del Médico Residente tesista Diana Tessa Hernández Rodríguez

Nombre y firma autógrafa del Jefe de Servicio Mayra Virginia Ramos Torres

Fecha de entrega de tesis 28-02-2024

El llenado de este documento deberá ser realizado a mano por las personas que lo firman



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

A mi madre, Rosa, por su amor y apoyo incondicional durante todo mi camino académico. A mi padre, Alejandro, que es ejemplo de trabajo y dedicación constante.

También se la dedico a mi abuela Ana (†), desde el cielo eres esa luz que me daba fuerzas para continuar.

AGRADECIMIENTOS A:

Mis padres, Rosa y Alejandro. Por darme la vida y por haberme inculcado el valor de la perseverancia.

Mi Tía Mari Cruz y prima Anabel. Por su cálida compañía, me hicieron sentir siempre en casa, por su apoyo y ayuda siempre incondicional cuando más lo necesite.

Dra. Reyes. Por haber aceptado la dirección de esta tesis. Por su confianza, paciencia, dedicación y profesionalismo.

Dra. Ramos, Dr. López, Dr. García, Dr Cortés. Gracias por sus consejos, por sus enseñanzas, por compartir su tiempo y esmero en mi crecimiento profesional.

Arturo, mi querido hermano. Por estar pendiente siempre de mí.

Antonio. Por su paciencia, comprensión, compañía y apoyo incondicional a lo largo de estos años de residencia.

Mis amigos de residencia. Karla, Valeria, Sebastián, Samantha, Joss, Maricarmen, Nathaly, Daniela, Sofía y Sara. Por animarme a seguir adelante, especialmente en los días de arduo trabajo.

Mis amigos Iliana, Jesu, Carmen, Ricardo, Yoliztli y Felipe por su amistad y la fortuna de contar con ustedes.

Al Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los trabajadores del Estado, que me abrió las puertas para poder aprender y crecer como profesional.

A la Universidad Nacional Autónoma de México que me apoyó con los recursos necesarios para desarrollarme académicamente en este posgrado.

A todos ustedes, mi infinito cariño y agradecimiento.

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	8
2. ABREVIATURAS.....	9
3. INTRODUCCIÓN.....	11
4. ANTECEDENTES.....	13
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
6. JUSTIFICACIÓN.....	22
7. HIPÓTESIS	23
8. OBJETIVOS.....	23
9. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....	24
10. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD	33
11. RESULTADOS	40
12. DISCUSIÓN.....	43
13. CONCLUSIONES.....	46
14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47

1. RESUMEN.

Antecedentes y objetivos: La atorvastatina es un inhibidor de la Hidroxi-Metil-Glutaril Coenzima-A reductasa, con efecto protector en el gradiente porto-venoso hepático y reducción de hemorragia variceal. El objetivo principal fue identificar la asociación de los efectos adversos con la atorvastatina en pacientes cirróticos compensados.

Métodos: Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del 2018 a 2022. Se calculó una muestra con la fórmula de población finita de 53 pacientes por grupo. Se incluyeron pacientes cirróticos Child Pugh A y B, con antecedente de hemorragia variceal o várices grandes con intervención de ligadura endoscópica sin hemorragia aguda. Se buscaron eventos adversos clínicos, bioquímicos y registros del comité de farmacovigilancia.

Resultados: En esta cohorte se incluyeron 106 pacientes, 53 con atorvastatina y 53 sin atorvastatina; el 41.5% hombres (n=44), 58.5% mujeres (n=62). La principal etiología fue criptogénica 25.5% (n=27), con Child Pugh A 67% (n=71), B 35% (n=33). En el grupo de estatinas en el 18.4% (n=10) se realizó ligadura variceal y en el grupo sin estatinas, 24.5% (n=13), con un OR de 1.075, IC 95% (0.8-1.3). En el grupo de estatinas el 9.5% (n=5) tuvieron un evento de hemorragia y en el grupo sin estatinas el 7.5% (n=4) presentaron un evento de hemorragia, con un OR de 1.25, IC 95% (0.3-4.4). Los niveles de AST 37.4 ± 17 vs 54.3 ± 22.4 ($p=0.012$), ALT 34.6 ± 16.1 vs 45.7 ± 24.9 . ($p=0.05$). Ninguno de los participantes presentaron efectos adversos clínicos.

Conclusiones: El uso de estatinas fue seguro en pacientes cirróticos compensados con hipertensión portal.

Palabras clave: Hipertensión portal clínicamente significativa, estatinas, atorvastatina, cirrosis, hemorragia variceal, Hidroxi-Metil-Glutaril Coenzima-A reductasa, gradiente de presión venosa hepática.

Keywords: Clinically significant portal hypertension, statins, atorvastatin, cirrhosis, variceal hemorrhage, Hydroxy-Methyl-Glutaryl Coenzyme-A reductase, hepatic venous pressure gradient.

2. ABREVIATURAS.

#: Porcentaje
ACC: Colegio Americano de Cardiología
ACLF: Insuficiencia hepática aguda sobre crónica
ADP: Difosfato de adenosina
AHA: Asociación Americana del Corazón
ALB: Albúmina
ALT: Alanina aminotransferasa
ALP: Fosfatasa alcalina
ASCVD: Calculadora de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica
AST: Aspartato aminotransferasa
ATP: Trifosfato de adenosina
BBNS: Beta-bloqueador no cardio-selectivo
BD: Bilirrubina directa
BI: Bilirrubina indirecta
BT: Bilirrubina total
CASH: Esteatohepatitis asociada al colesterol
CHC: Carcinoma hepatocelular
CM: Centímetros
CMN: Centro medico nacional
CPK: Creatinina fosfocinasa
Col: Colonia
CSPH: Hipertensión portal clínicamente significativa
CT: Colesterol total
CYP 3A4: Citocromo P3A4
DAMPS: Patrones moleculares asociados a daños
DM: Diabetes Mellitus
DS: Desviación estándar
ET: Elastografía transitoria
G/DL: Gramo sobre decilitro
G/L: Gramo sobre litro
GGT: Gamaglutamil-transferasa
GOV: Várices esófago-gástricas
GPVH: Gradiente de presión venosa hepática
HB: Hemoglobina
HMG-CoA: Hidroximetilglutaril Coenzima A
HPCS: Hipertensión portal clínicamente significativa
HR: Hazard ratio
HTO. Hematocrito
HV: hemorragia variceal
IBP: Inhibidores de la bomba de protones
IC: Intervalo de confianza
INEGI: Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática
INR: International normalized ratio
ISSSTE: Instituto de seguridad y servicios sociales de los trabajadores del estado

KLF2: Factor de transcripción Kruppel-2
LEB: Ligadura endoscópica con banda
LSN: Límite superior normal
MAFLD: Metabolic Associated Fatty Liver Disease
MG/DL: Miligramo sobre decilitro
MELD: *Model for end stage liver disease*
Mincle: Lectina dependiente de Ca²⁺ + inducible por macrófagos
MM: Milímetros
MM3: Milímetros cúbicos
NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease
NASH: Esteatohepatitis no alcohólica
OR: Odds ratio
PAMPS: Pathogen-associated molecular patterns
RCV: Riesgo cardiovascular
SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*
TIPS: Derivación portosistémica intrahepática transyugular
TP: Tiempo de protrombina
USG: Ultrasonografía
VHB: Virus de hepatitis B
VHC: Virus de hepatitis C

3. INTRODUCCIÓN.

El uso de estatinas se ha considerado una contraindicación relativa en pacientes con enfermedad hepática crónica, sin embargo, no se ha demostrado que el aumento en las transaminasas indique una hepatotoxicidad o una función hepática alterada, además, la progresión a cirrosis o insuficiencia hepática es extremadamente rara. Las guías de práctica clínica recomiendan monitorear las transaminasas al inicio del tratamiento, a los 3 meses y al año; también se recomienda no excluir a las personas con elevaciones de las transaminasas hepáticas inferiores a 3 veces el límite superior normal (LSN) del tratamiento con estatinas (1).

Actualmente, ensayos clínicos, han demostrado múltiples beneficios en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada, como disminución de la presión portal, mejora del endotelio sinusoidal, disfunción microvascular, reducción de la fibrogénesis, protección contra el daño por isquemia y reperfusión, reducción de la sensibilidad a daño hepático mediado por endotoxinas y retraso en la progresión a cirrosis de cualquier etiología sin efectos adversos potencialmente mortales (1).

La hepatotoxicidad debida al uso de estatinas a menudo está relacionada con la dosis. La transaminemia elevada por atorvastatina ocurre en el 0.3%, que aumenta hasta el 2.3% en pacientes que reciben dosis altas (≥ 80 mg), puede causar toxicidad hepática significativa en 1 de cada 3000-5000 usuarios, generalmente mostrando un patrón mixto, mientras que el patrón hepatocelular es más común con simvastatina (2) El pronóstico del daño hepático asociado con las estatinas se considera favorable para la mayoría de los pacientes (1).

La cirrosis afecta a la población en edad productiva, por lo que es considerado un problema de salud pública y de prioridad nacional. En México el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) reportó en 2020 sus estadísticas de morbilidad, donde la enfermedad hepática crónica ocupa el sexto lugar general, y el séptimo lugar de morbilidad para ambos sexos (3) y en el caso de enfermedades cardiovasculares ocupa el primer lugar en morbilidad (4). La cirrosis, es ocasionada por diferentes

etiologías de evolución crónica como alcoholismo, hepatitis por virus B (VHB) o virus C (VHC) y recientemente la enfermedad crónica por hígado graso no alcohólico (MAFLD) (5).

Los principales predictores de descompensación son la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS) (determinada por un estudio invasivo de medición de gradiente venoso hepático) y una albúmina sérica baja (un indicador de disfunción hepática) (6). Los pacientes con cirrosis pueden evolucionar muchos años con enfermedad compensada y una vez que evolucionan a HPCS al encontrar valores del gradiente de la vena porta mayor de 10 mmHg el paciente puede desarrollar varices esofágicas, gástricas, duodenales o incluso rectales. Una vez que progresa la enfermedad, al superar los 12 mmHg existe un riesgo inminente de hemorragia, a lo que se le denomina hipertensión portal descompensada clínicamente significativa que endoscópicamente se observa con várices esofágicas grandes.

Se ha demostrado que una disminución de la presión portal de solo el 10 % disminuye significativamente el desarrollo de várices y reducir la incidencia del primer evento de hemorragia variceal (HV), ascitis y muerte en pacientes con cirrosis compensada (7).

El desarrollo de esteatohepatitis asociada al colesterol (CASH) es el principal impulsor de la necroinflamación y fibrosis que causan esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Factores tales como la dieta, el estilo de vida, la obesidad, los polimorfismos genéticos y la hiperinsulinemia secundaria a la resistencia a la insulina son impulsores fundamentales que conducen a la acumulación de colesterol dentro de los hepatocitos, lo que puede conducir disfunción mitocondrial, el desarrollo de esteroides tóxicos y la cristalización del colesterol en las gotas lipídicas, lo que a su vez conduce a la apoptosis, necrosis o piroptosis de hepatocitos. La activación de las células Kupffer y las células estelares hepáticas mediante la señalización de hepatocitos y la carga de colesterol contribuye a esta inflamación y conduce a la fibrosis hepática (8). Las estatinas aumentan la disponibilidad de óxido nítrico a nivel intrahepático y disminuyen la presión portal (9).

4. ANTECEDENTES.

En México, el Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI) reportó en 2020 sus estadísticas de morbilidad y mortalidad, donde la enfermedad hepática crónica ocupa el sexto lugar general (3), y en el caso de enfermedades cardiovasculares ocupa el primer lugar (4).

Las principales causas de cirrosis hepática se relacionan con el consumo excesivo de alcohol, infecciones virales (VHC y VHB) y MAFLD, otras causas menos frecuentes son hepatitis autoinmune, la cirrosis biliar primaria y hepatopatías por depósito (10).

La cirrosis hepática es consecuencia de una inflamación crónica persistente que genera aumento de la dureza hepática llamada fibrosis, que varía de estados tempranos o F1 hasta cambios cirróticos o F4. Cuando la enfermedad progresa altera los vasos aferentes (vena porta y arteria hepática) y eferentes (vena hepática) condicionando aumento de la presión en la vena porta o hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS) (11).

Los pacientes con cirrosis pueden encontrarse en etapa compensada o descompensada (12). La cirrosis compensada se puede dividir en 2 etapas, según la ausencia o presencia de HPCS. Los eventos que definen la descompensación son ascitis manifiesta (o derrame pleural con aumento gradiente de albúmina ascitis sérica >1.1 g/dl), encefalopatía hepática (grado de West Haven \geq II) y hemorragia variceal (11).

La seguridad y el beneficio de las estatinas en pacientes con enfermedad hepática crónica preexistente e indicación por dislipidemia o enfermedad cardiovascular, siguen siendo controvertidos, por la posibilidad de hepatotoxicidad, a pesar de que existe evidencia que ha demostrado que los pacientes con insuficiencia hepática avanzada no tienen un mayor riesgo de enfermedad hepática grave inducida por fármacos al tomar estatinas en comparación con la población general, con la excepción de los pacientes con Child-Pugh clase C (13).

La lesión hepática por estatinas es una reacción idiosincrásica que ocurre con mayor frecuencia en los primeros meses de uso. Las estatinas deberían utilizarse en los

pacientes si tienen una indicación metabólica o cardiovascular, especialmente si cuentan con etiología metabólica como MAFLD, para determinar los pacientes que por riesgo cardiovascular (RCV) se beneficiarían del uso de estatinas el Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA) desarrollaron una calculadora electrónica para determinar el riesgo de infarto del miocardio y/o embolia cerebral en población caucásica y afroamericana, llamada ASCVD, que incluye algunos parámetros empleados en la escala de Framingham, con la diferencia de que calcula el RCV a 10 años y a lo largo de la vida (14).

El tratamiento con atorvastatina se asocia con elevaciones leves, asintomáticas y generalmente transitorias de ALT y AST, encontrando niveles superiores a 3 veces el LSN en menos del 1 % (15,16), sin embargo, la cantidad de efectos adversos sigue siendo extremadamente raro y con mayores beneficios en enfermedades hepáticas crónicas, los riesgos son dependientes de la dosis de estatinas y de encontrarse en estado descompensado de la enfermedad hepática (17).

Pose y colaboradores reportaron como efectos adversos más frecuentes con el uso de estatinas, mialgias y elevación en CPK ($p=0.992$), AST ($p=0.0009$) y ALT ($p=0.0025$) (18). Abraldes y colaboradores en su ensayo clínico controlado en cirróticos usuarios de estatinas reportó únicamente 2 pacientes con elevación 2 veces LSN de ALT, dos pacientes elevaron AST 2 veces LSN, uno en el grupo placebo y otro en el grupo de intervención. En este estudio 3 pacientes presentaron un incremento de 2 veces LSN de CPK (1 paciente en el grupo placebo, con aumento de 2.44 veces sobre el LSN; 2 pacientes en el grupo de estatinas, con aumento de 2.23 y 2.75 veces LSN) (19).

Chalasanani y colaboradores, en un estudio sobre seguridad de la atorvastatina demostró una elevación de leve a moderada de enzimas hepáticas (1.9%, $p=0.002$) y severa no fue estadísticamente significativa (0.2%, $P=0.2$) (20).

En dos estudios de cohortes retrospectivos que utilizaron la misma base de datos, los pacientes con alteración en la bioquímica hepática al inicio del estudio (excluyendo hepatitis B y C y enfermedad hepática alcohólica) fueron tratados con una estatina durante

6 a 12 meses y no mostraron mayor frecuencia de alteraciones de laboratorio (bilirrubina >3 mg/dl o aminotransferasas >10 veces el límite superior de lo normal) en comparación con pacientes con bioquímica hepática normal al inicio del tratamiento con una estatina (21).

El primer estudio consistió en tres cohortes de pacientes atendidos entre diciembre de 1987 y diciembre de 1998, cohorte 1: 135 pacientes con enzimas basales elevadas (AST>40 UI/L o ALT>35 UI/L) que recibieron estatinas; cohorte 2: 620 pacientes sin enzimas hepáticas elevadas que recibieron estatinas; y cohorte 3: 2644 pacientes con enzimas hepáticas elevadas y que no se les prescribió estatinas. La incidencia a 12 meses de alteración en la bioquímica hepática en la cohorte 1 y 2 tenían una mayor incidencia (6.6 % frente a 3 %; $P > 0.03$). En comparación con la cohorte 3, los pacientes de la cohorte 1 tenían alteración bioquímica hepática (0 % frente a 5.5 %; $P < 0.01$) (22).

El segundo estudio consistió en 3 cohortes de pacientes atendidos entre el 1 de enero de 1998 y el 31 de junio de 2002: Cohorte 1: 342 pacientes hiperlipidémicos con enzimas basales elevadas (AST >40 UI/L o ALT >35 UI/L) a quienes se les recetó una estatina; cohorte 2: 1437 pacientes hiperlipidémicos con transaminasas normales a quienes se prescribió una estatina; y cohorte 3: 2245 pacientes con enzimas hepáticas elevadas pero no se les prescribió estatina. El efecto de las estatinas en la bioquímica del hígado se evaluó durante un período de 6 meses. La incidencia de elevaciones leves a moderadas y graves en la bioquímica hepática en la cohorte 1 fue del 4.7 % y el 0.6 %, respectivamente. En comparación con la cohorte 1, los individuos de la cohorte 2 tuvieron una menor incidencia de elevaciones leves a moderadas (1.9 %, $P < 0.002$), pero no de elevaciones graves (0.2 %, $P < 0.2$). Sin embargo, entre las cohortes 1 y 3, no hubo diferencias en la incidencia de elevaciones leves a moderadas (4.7 % frente a 6.4 %, respectivamente, $P < 0.2$) o elevaciones graves (0.6 % frente a 0.4 %, respectivamente, $P < 0.6$). La suspensión de estatinas durante el seguimiento fue similar entre las cohortes 1 y 2 (11.1 % frente a 10.7 %, respectivamente, $P < 0.8$). Concluyendo que las personas con enzimas hepáticas basales elevadas no tienen un mayor riesgo de hepatotoxicidad por las estatinas (20).

Un estudio de cohorte retrospectivo realizado por Kaplan y colaboradores (24), en 2 cohortes de pacientes cirróticos donde incluyeron 21,921 pacientes, de los cuales 15,687 recibieron estatinas por 90 días, se encontró, que cada año de exposición disminuyó la mortalidad en 11.4 % en pacientes con cirrosis Child-Turcotte-Pugh A y B de (HR 0.886, IC del 95 % 0.869–0.904) (23).

Kumar y colaboradores en un estudio de cohorte retrospectivo evaluó a 81 usuarios de estatinas (simvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, pravastatina, lovastatina y fluvastatina) y un grupo control con 162 pacientes, con seguimiento a 36 meses en el grupo de estatinas y 30 meses en el grupo control. El grupo con estatinas mostró menor riesgo de mortalidad (HR 0.53, $p = 0.01$) (24).

Kamal y colaboradores reportaron en un metaanálisis donde incluyeron un total de 166 000 pacientes (40 950 usuarios de estatinas) reportaron que el uso de estatinas se asocia con una reducción de la progresión de fibrosis (HR 0.55, 95 % IC 0.49-0.61), descompensación (HR 0.54, IC 95 % 0.46-0.65) y mortalidad (0.62, IC 95 % 0.43-0.91) (25). Kim y colaboradores en un metaanálisis con 121 000 pacientes reportaron una disminución del riesgo de descompensación (OR 0.54, IC 95 % 0.46-0.62), mortalidad (OR 0.54, IC 95% 0.47-0.61, $p=0.01$) y hemorragia variceal (OR 0.73, IC 95% 0.59-0.91, $p=0.049$) (26).

Mohanty y colaboradores, en un estudio de cohorte (685 usuarios de estatinas y 2062 no usuarios), describieron el uso de estatinas en pacientes con cirrosis por VHC compensada se asoció con menor mortalidad (HR 0.39 [IC 95%, 0.34, 0.44]) y descompensación (HR 0.55 [IC 95%, 0.39, 0.77]) a los 10 años de seguimiento ajustado para la edad, la albúmina sérica, MELD y las puntuaciones de Child-Pugh (9). Chang y colaboradores realizaron un estudio de casos y controles con un seguimiento de 13 años, 675 usuarios de estatinas con 675 no usuarios. El uso de estatinas se correlacionó con una disminución significativa del riesgo de descompensación (HR 0.39 [IC 95%, 0.30-0.50]) y mortalidad (HR 0.46 [IC 95%, 0.34-0.63]) (27).

Los pacientes con hipertensión portal fisiopatológicamente interviene la respuesta inmune innata, por medio de la lectina dependiente de Ca^{2+} activada por macrófagos (mincle)(28), estimula patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y patrones moleculares asociados a daños (DAMPs). Los PAMPs y DAMPs producen y liberan moléculas proinflamatorias, especies reactivas de oxígeno y nitrógeno generando un estado hiperinflamatorio (5). Las estrategias actuales se enfocan en profilaxis y tratamiento de descompensaciones. Como uno de los principales retos terapéuticos en cirrosis se debe encontrar una intervención adecuada que reduzca inflamación sin inducir inmunosupresión, como es el caso de las estatinas (28,29).

En los últimos años, ha existido un número creciente de informes sobre los efectos favorables de las estatinas incluyendo reducción de la presión portal, mejora de la disfunción del endotelio hepático sinusoidal y microvascular hepático, disminución de la fibrogénesis, protección contra la lesión por isquemia-reperfusión, protección contra insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF, por sus siglas en inglés) y la prevención o retraso de la progresión de la cirrosis de cualquier etiología (Figura 1) (2). (Figura 1, generada por autores del estudio creados en programa BioRender).

Las estatinas, son inhibidores de la Hidroxi-Metil-Glutaril Coenzima-A reductasa (HMG-CoA) (Figura 2), disminuyen el colesterol plasmático no solamente al inhibir su síntesis, sino que también aumentan su captación hepática por la vía del receptor de las LDL, aumentan la disponibilidad del factor de transcripción Kruppel-2 (KLF2), el óxido nítrico (NO), así como la desactivación de las células estrelladas hepáticas por KLF2, ejerciendo efectos favorables sobre la fibrogénesis, la función endotelial y la hipertensión portal (30). (Figura 2, generada por autores del estudio, creados en programa BioRender).

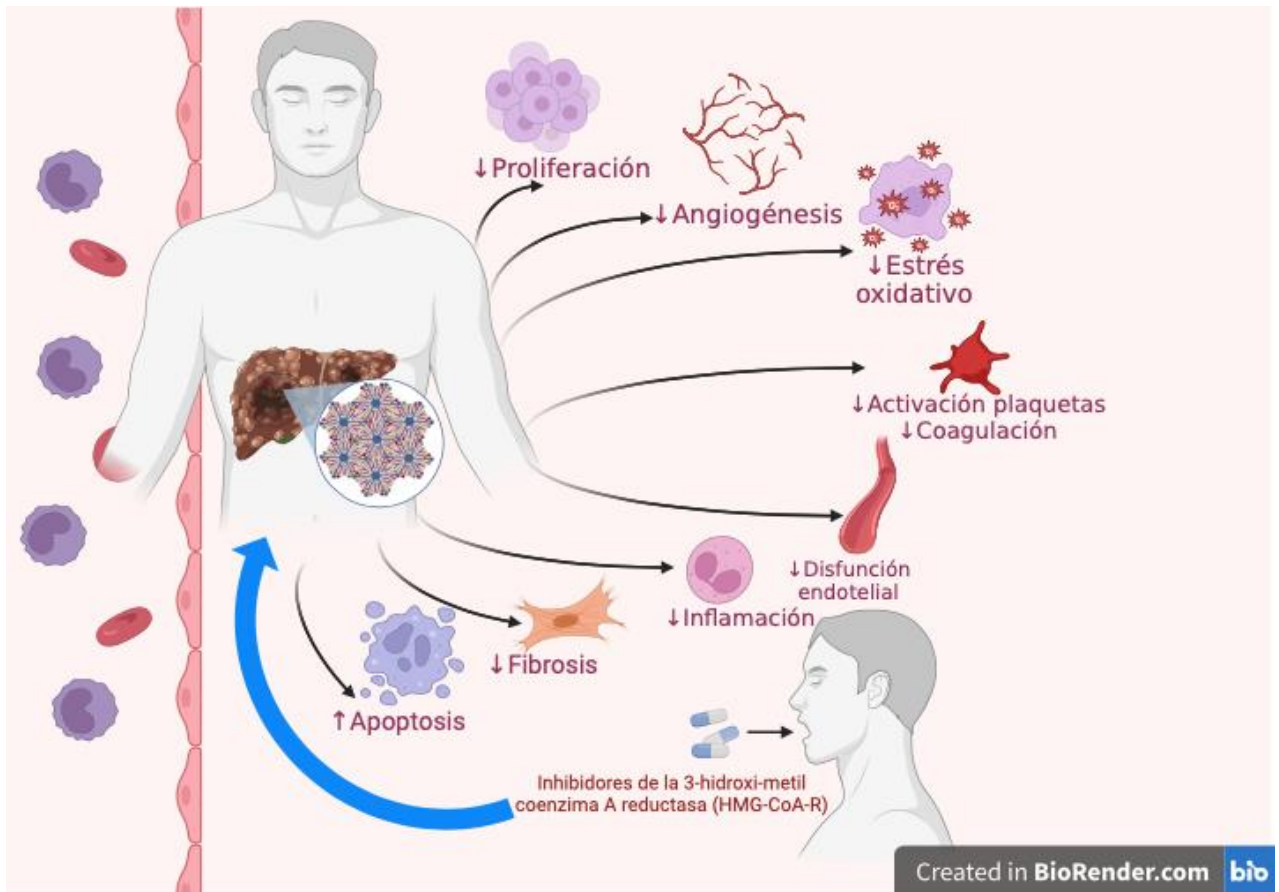


Figura 1. Efectos pleiotrópicos de las estatinas. El uso de las estatinas reduce la presión portal por propiedades antifibróticas, mejorando la disfunción endotelial, al provocar vasodilatación intrahepática, pueden mejorar el flujo sanguíneo hepático y la función hepática.

Imagen generada por el investigador. Disponible en BioRender.com

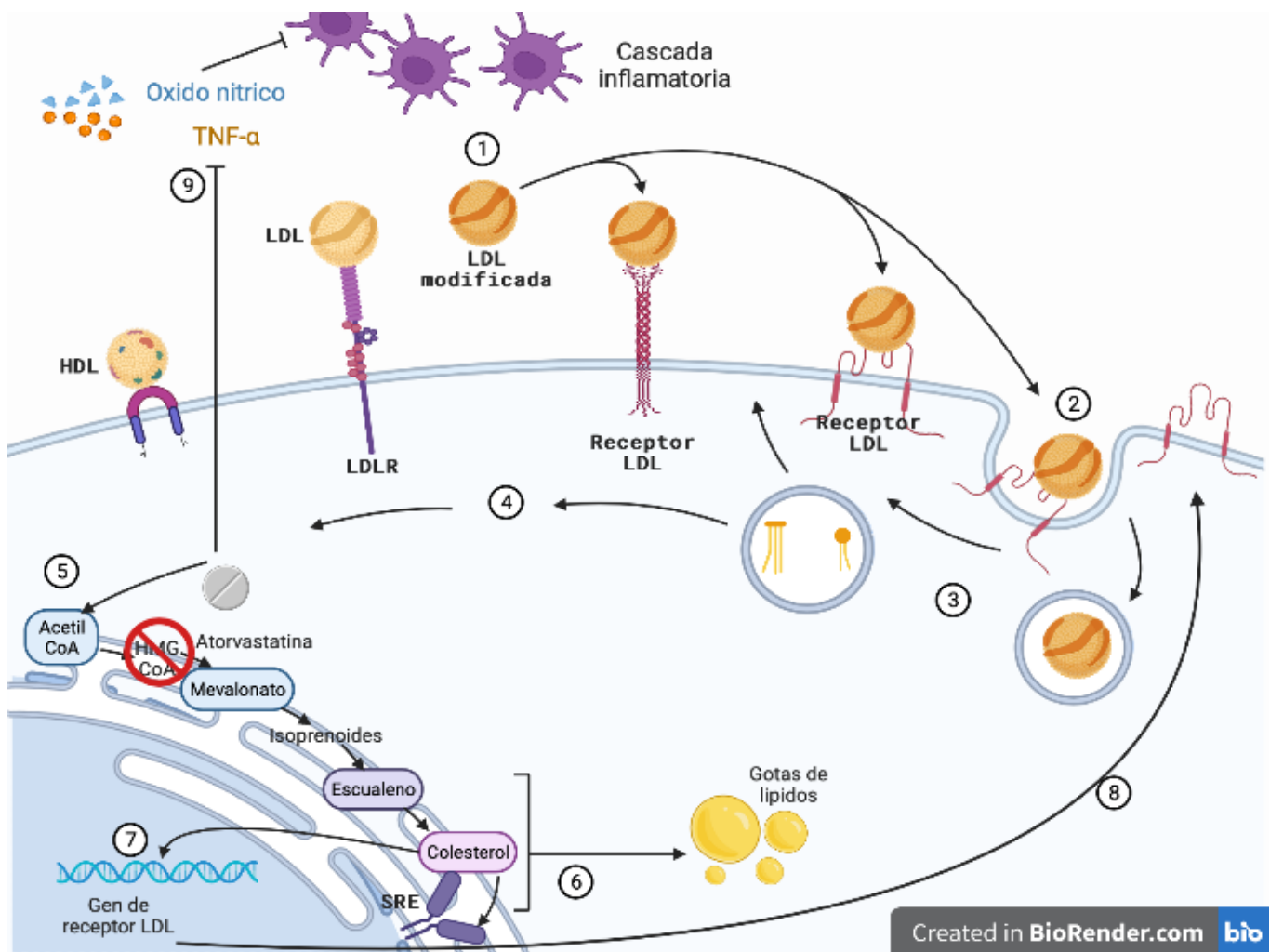


Figura 2. Mecanismo de acción de la atorvastatina. Las estatinas son inhibidores del paso para la creación del colesterol. Las vías metabólicas para el flujo de colesterol desde el retículo endoplásmico hasta la membrana plasmática de las células de los tejidos extrahepáticos y a través de la circulación hasta el hígado, incluye los siguientes pasos: 1) Dentro de las lipoproteínas de mayor importancia clínica encontramos HDL y LDL. 2) Una reducción en el colesterol aumenta la formación del receptor de LDL buscando capturar mayor colesterol LDL. 3) El colesterol es procesado por la célula para su incorporación. 4) Este proceso incluye una serie de pasos, uno de ellos es una proteína clave para la atorvastatina llamada hidroximetilglutaril CoA reductasa. 5) En el metabolismo del colesterol, el paso final incluye la activación de una proteína celular llamada SRE. 6) SRE manda señales al núcleo donde regulan la expresión del gen del receptor de LDL. 7) La expresión del receptor de LDL aumenta la absorción de LDL. 8) La inhibición de la HMG CoA reductasa reduce los niveles de colesterol celular; esto activa una proteína, que a su vez corta las SER y por tanto absorber el colesterol. 9) Los pacientes con hipertensión portal interviene la respuesta inmune, generando moléculas que producen y liberan moléculas proinflamatorias, generando un estado hiperinflamatorio. La atorvastatina aumenta la disponibilidad de factores que disminuyen y desactivan las células que generan la inflamación, ejerciendo efectos favorables sobre la dureza del hígado, la función de los vasos sanguíneos hepáticos y la hipertensión portal. HDL: Colesterol lipoproteínas de alta densidad, HMG CoA: Hidroxi-Metil-Glutaril Coenzima-A reductasa, LDL: Colesterol lipoproteínas de baja densidad, LDL-R: Receptor de colesterol lipoproteínas de baja densidad SER: proteínas de unión a elementos reguladores de los esteroides. TNF α : Factor de necrosis tumoral α .

Imagen generada por el investigador. Disponible en BioRender.com

El Grupo de Trabajo de Seguridad de la Asociación Nacional de Lípidos de Estados Unidos, reunió a un grupo de hepatólogos y cardiólogos expertos para brindar recomendaciones: 1. La enfermedad hepática crónica no es una contraindicación para el tratamiento con estatinas, 2. la cirrosis compensada no es una contraindicación para el tratamiento con estatinas y 3. las estatinas se pueden recetar de forma segura a pacientes con NAFLD. Con base en la opinión de expertos, los autores también concluyeron que las estatinas no deben usarse en pacientes con cirrosis descompensada o insuficiencia hepática aguda, así como no reiniciar el tratamiento con estatinas si experimentaron un aumento de la bioquímica hepática durante el tratamiento previo con inhibidores de la HMG-CoA (21).

La evidencia sobre los efectos pleiotrópicos de las estatinas como la atorvastatina en los pacientes cirróticos con hipertensión portal clínicamente significativa disminuyen el GPVH, adicional al tratamiento estándar con BBNS como profilaxis secundaria, está demostrado en estudios de buena calidad metodológica, pero en grupos de intervención pequeños (5,30). Por lo que es necesario continuar las investigaciones en esta línea para demostrar la eficiencia del uso de las estatinas.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México, las principales causas de morbimortalidad incluyen a las enfermedades cardiovasculares. La enfermedad hepática crónica, ocupa el sexto lugar general, y el séptimo lugar de morbimortalidad para ambos sexos, afecta a la población en edad productiva, por lo que son consideradas un problema de salud pública y de prioridad nacional.

Los medicamentos son un componente importante en la sociedad porque se emplean para curar, controlar, diagnosticar y prevenir enfermedades, pero en su simple definición nunca se menciona la dualidad que pueden presentar. Es decir, tienen dos efectos, uno benéfico y otro nocivo. En este contexto, la parte nociva de los medicamentos puede evitarse, si nos enfocamos en la seguridad del paciente.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) la define como “la ausencia de daños prevenibles para un paciente y la reducción del riesgo de causar daño innecesario asociado a la asistencia sanitaria a un mínimo aceptable, donde el mínimo aceptable se refiere a las nociones colectivas de los conocimientos actuales, los recursos disponibles y el contexto de la atención, frente al riesgo de no recibir un tratamiento u otro tratamiento” (31).

Los inhibidores de la Hidroxi-Metil-Glutaril Coenzima-A reductasa, conocidos como estatinas son parte del tratamiento de los pacientes con alto riesgo cardiovascular. Su uso se había restringido en pacientes con enfermedad hepática crónica por asociarse a una elevación de enzimas hepáticas. Sin embargo, en investigaciones recientes se ha demostrado la reducción del GPVH, con disminución del número de eventos de hemorragia variceal. Por lo que es fundamental poder determinar la seguridad de este tipo de medicamentos en pacientes con indicación de estatinas por alto riesgo cardiovascular.

La seguridad de la atorvastatina será medida en la cantidad de eventos de hemorragia variceal presentes en los pacientes cirróticos Child-Pugh A y B dentro del periodo de enero 2018 a septiembre 2022.

En el CMN “20 de Noviembre” la estatina disponible como monoterapia es atorvastatina.

Pregunta de investigación:

¿Cuál es la seguridad de las estatinas en pacientes cirróticos Child-Pugh A y B?

6. JUSTIFICACIÓN

El gasto en salud por enfermedades hepáticas crónicas que evolucionan a cirrosis con hipertensión portal es considerablemente alto por encontrarse dentro de las 10 causas principales de morbimortalidad en México.

La cirrosis hepática hasta el momento no es reversible, sus complicaciones llevan a estados avanzados de la enfermedad y muerte. La historia natural de la enfermedad se modifica con profilaxis secundaria: Tratamiento médico (propranolol) y ligadura endoscópica, lo que evita episodios de hemorragia variceal. En publicaciones recientes, se ha reportado el efecto benéfico de la atorvastatina en pacientes con cirrosis Child-Pugh A y B.

En el presente estudio evaluaremos la seguridad de la atorvastatina 20 y 40 mg (la estatina disponible en el instituto) reflejada en el número de nuevos eventos de hemorragia variceal en pacientes cirróticos Child-Pugh A y B con indicación por riesgo cardiovascular.

Los conocimientos generados a partir de la presente investigación se difundirán en foros de investigación nacionales e internacionales de la especialidad de gastroenterología o hepatología. Beneficiando a la población de derechohabientes del CMN 20 Noviembre que tiene el diagnóstico de cirrosis hepática e hipertensión portal clínicamente significativa con antecedente de hemorragia variceal, esto permitirá mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

Los beneficios generados de la presente investigación permitirán incidir en la calidad de vida de nuestros pacientes, que incluso podría extender su uso a la población de derechohabientes del CMN 20 Noviembre, al disminuir el número de descompensaciones se generará beneficio en recursos financieros del Instituto.

7. HIPÓTESIS

Se observa seguridad de las estatinas en más del 90% de pacientes cirróticos Child-Pugh A y B.

8. OBJETIVOS

Objetivo general

- Este estudio tiene como objetivo evaluar la seguridad de las estatinas en pacientes cirróticos Child-Pugh A y B.

Objetivos específicos

- Describir las características clínicas de los pacientes cirróticos Child-Pugh A y B.
- Evaluar el efecto de la atorvastatina en la prevención de nuevos eventos de hemorragia variceal en pacientes cirróticos con hipertensión portal clínicamente significativa.
- Identificar alteraciones en los niveles de AST y ALT.
- Identificar efectos adversos más comunes (mialgias, artralgias, rabdomiólisis).

9. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

Diseño y tipo de estudio: Se realizará un estudio de cohorte histórica.

Población de estudio: Pacientes atendidos en el CMN “20 de Noviembre” ISSSTE, que cuenten con diagnóstico de cirrosis hepática Child-Pugh A o B e indicación de estatina por dislipidemia o alto riesgo cardiovascular (siendo atorvastatina la disponible en el CMN “20 de Noviembre” ISSSTE).

Universo de trabajo: Pacientes atendidos en el CMN “20 de Noviembre” ISSSTE y que cuenten con diagnóstico de cirrosis hepática Child-Pugh A o B que han usado atorvastatina por riesgo cardiovascular.

Tiempo de estudio: Tiempo de reclutamiento enero 2018 a septiembre 2022. Tiempo de seguimiento octubre 2022 a octubre 2023.

Tiempo de ejecución: Noviembre 2023 a enero de 2024.

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Hombre o mujer mayor de edad.
- Criterios clínicos, analíticos, ecográficos o histológicos de cirrosis
- Los pacientes con cirrosis hepática Child-Pugh A o B.
- Expediente clínico completo.
- Para el grupo de tratamiento con estatina, tener consumo de atorvastatina.

Criterios de exclusión:

- Embarazo o lactancia.
- Cirrosis hepática clasificada como Child-Pugh C (tiempo de protrombina <40 %, bilirrubina >5 mg/dl).
- Trombosis de la vena porta.

- Carcinoma hepatocelular multinodular o carcinoma hepatocelular único > 5 cm.
- Insuficiencia cardíaca, renal o respiratoria.
- Shunt portal-sistémico previo.
- Tratamiento con nitratos orgánicos.

Criterios de eliminación:

- Expediente clínico incompleto de acuerdo a las variables del estudio o no disponible en el sistema hospitalario.

Grupos de estudio: Dos grupos.

Grupo 1. Grupo de pacientes cirróticos que recibieron estatinas.

Grupo 2. Grupo de pacientes cirróticos que no recibieron estatinas.

Metodología de muestreo: No probabilística.

Tipo de muestreo: Selección de casos consecutivos.

Tamaño de la muestra:

Esta investigación es un estudio de cohorte histórica por lo que se incluirán 48 pacientes, consideramos pérdidas del 10%, siendo un total de 53 pacientes.

Empleando un nivel de confianza del 95%, basándonos en el estudio de Gonzáles Yovera y colaboradores, con un margen de error calculado de 5% se obtiene un tamaño muestral de 48 pacientes (19).

Matriz de Tamaños Muestrales para diversos márgenes de error y niveles de confianza, al estimar una proporción en poblaciones Finitas		
N [tamaño del universo]	55	
p [probabilidad de ocurrencia]	0.5	
Nivel de Confianza (alfa)	1-alfa/2	z (1-alfa/2)
90%	0.05	1.64
95%	0.025	1.96
97%	0.015	2.17
99%	0.005	2.58

Fórmula empleada	
$n = \frac{n_0}{1 + \frac{n_0}{N}}$	donde: $n_0 = p*(1-p)* \left(\frac{z(1-\frac{\alpha}{2})}{d} \right)^2$

Matriz de Tamaños muestrales para un universo de 55 con una p de 0.5										
Nivel de Confianza	d [error máximo de estimación]									
	10.0%	9.0%	8.0%	7.0%	6.0%	5.0%	4.0%	3.0%	2.0%	1.0%
90%	30	33	36	39	42	46	49	51	53	55
95%	35	38	40	43	46	48	50	52	54	55
97%	37	40	42	45	47	49	51	53	54	55
99%	41	43	45	47	49	51	52	53	54	55

Tabla de variables

Descripción operacional de las variables.			
Nombre variable	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medida
AST	Enzima que ayuda a metabolizar los aminoácidos recabado de los estudios clínicos analíticos disponibles en el expediente clínico. Normal ≤ 34 UI/L Elevado >34 UI/L	Cuantitativa continua	U/L
ALT	Enzima que se encuentra en el hígado y que ayuda a convertir las proteínas en energía para las células hepáticas recabadas de los estudios	Cuantitativa continua	U/L

	<p>clínicos analíticos disponibles en el expediente clínico.</p> <p>Mujer Normal ≤ 25 UI/L Elevado >25 UI/L</p> <p>Hombre Normal ≤ 33 UI/L Elevado >33 UI/L</p>		
Child-Pugh- Turcotte	<p>Sistema de puntuación para predecir la mortalidad en pacientes con cirrosis determinado por el médico tratante y descrito en las notas medicas del expediente clínico.</p>	<p>Cualitativa</p> <p>Nominal</p>	<p>A: compensado</p> <p>B: compensado</p>
Clasificación Baveno	<p>Dato recabado de los reportes de los estudios clínicos dentro del expediente clínico y considera pequeñas (<5mm) o grandes (>5mm).</p>	<p>Cuantitativa continua</p>	<p>mm</p>
Colesterol total	<p>Es un lípido que se encuentra en plasma sanguíneo. Niveles elevados se relacionan con infarto al miocardio, obesidad y enfermedades metabólicas recabado de los estudios clínicos analíticos disponibles en el expediente clínico..</p> <p>Normal < 200 mg/dL</p> <p>Elevado ≥ 200 mg/dL</p>	<p>Cuantitativa continua</p>	<p>mg/dL</p>

<p>Colesterol lipoproteínas de alta densidad (HDL)</p>	<p>Las lipoproteínas de alta densidad son complejos macromoleculares, seudomicelares, constituidos por lípidos anfipáticos, lípidos no polares y por proteínas llamadas apolipoproteínas. Bajos niveles correlacionan con un riesgo elevado de desarrollar enfermedad aterosclerosa coronaria recabadas de los estudios clínicos analíticos disponibles en el expediente clínico.</p> <p>Mujer Bajo ≤ 40 mg/dL Normal >40 mg/dL</p> <p>Hombre Bajo ≤ 50 mg/dL Normal >50 mg/dL</p>	<p>Cuantitativa continua</p>	<p>mg/dL</p>
<p>Colesterol lipoproteínas de baja densidad (LDL)</p>	<p>Lipoproteínas de baja densidad, también denominadas beta-lipoproteínas. Producto de la acción de la lipoproteína lipasa sobre las VLDL. Poseen un alto contenido de colesterol y son la fracción más aterogénica de las lipoproteínas recabadas de los estudios clínicos analíticos disponibles en el expediente clínico..</p> <p>Normal < 130 mg/dL Elevado ≥ 130 mg/dL</p>	<p>Cuantitativa Continua</p>	<p>mg/dL</p>
<p>Creatinina sérica</p>	<p>Se definió como un compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina, considerándolo como un producto de desecho del metabolismo normal muscular, que se produce</p>	<p>Cuantitativa Continua</p>	<p>mg/dl</p>

	<p>constantemente, y que tiene excreción renal, pueden ser indicativos de la función renal recabada de los estudios clínicos analíticos disponibles en el expediente clínico.</p>		
<p>Creatinina fosfocinasa</p>	<p>Enzima más utilizada para diagnosticar y seguir enfermedades musculares, es el indicador más sensible de lesión muscular.</p> <p>Cataliza la producción de trifosfato de adenosina de alta energía (ATP) a través de la transferencia de un fosfato del fosfato de creatina, que es el principal depósito de almacenamiento de energía durante el reposo muscular, al difosfato de adenosina (ADP). Recabada de los estudios clínicos analíticos disponibles en el expediente clínico.</p>	<p>Cuantitativa Continua</p>	<p>mg/dl</p>
<p>Descompensación hepática</p>	<p>Episodio donde la función hepática se deteriora presentándose ictericia, coagulopatía (por la disminución de la función hepática), ascitis, hemorragia varicosa (hipertensión portal) y encefalopatía hepática, tomado de las notas médicas del expediente clínico.</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>Ascitis, encefalopatía, hemorragia variceal</p>
<p>Edad</p>	<p>Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contado desde su nacimiento; la edad se suele</p>	<p>Cuantitativa continua</p>	<p>años</p>

	expresar en años, documentado de la historia clínica del paciente.		
FA	Enzima hidrolasa presente en casi todos los tejidos del organismo, siendo particularmente alta en huesos, hígado, placenta, intestinos y riñón recabada de los estudios clínicos analíticos disponibles en el expediente clínico.	Cuantitativa continua	U/L
Sexo	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras, al hombre de la mujer, ya sea en seres humanos y animales, y estará definido por los gametos que produce documentado de la historia clínica del paciente.	Cualitativa nominal	Hombre, mujer
Hematocrito	Porcentaje que ocupa la fracción sólida de una muestra de sangre anticoagulada recabado de los estudios clínicos analíticos disponibles en el expediente clínico..	Cuantitativa continua	%
Hemoglobina	Proteína del interior de los glóbulos rojos que transporta oxígeno desde los pulmones a los tejidos y órganos del cuerpo; además, transporta el dióxido de carbono de vuelta a los pulmones recabada de los estudios clínicos analíticos disponibles en el expediente clínico.	Cuantitativa continua	g/dL

Hipertensión portal clínicamente significativa	Várices grandes con manchas rojo, hematoquiste y manchas cereza tomada de las notas médicas del expediente clínico.	Cualitativa nominal	Presencia, ausencia
INR	Medida internacional del grado de coagulabilidad de la sangre recabada de los estudios clínicos analíticos disponibles en el expediente clínico.	Cuantitativa continua	(P/C) ^{IS1} (P = tiempo de Quick del plasma problema; C = tiempo de Quick del plasma control).
Meld Na	Sistema de puntuación para predecir la mortalidad en pacientes con cirrosis determinado por el médico tratante y descrito en las notas medicas del expediente clínico.	Cuantitativa discreta	<17 puntos: <2% mortalidad a 90 días 17-20 puntos:3-4% 21-22 puntos: 7-10% 23-26 puntos:14-15% 27-31 puntos: 27-32% >=32 puntos: 65-66%
Plaquetas	Células sanguíneas, que se forman en la médula ósea, un tejido similar a una esponja en sus huesos, con participación en la coagulación recabadas de los estudios clínicos analíticos disponibles en el expediente clínico.	Cuantitativa continua	Célula/mm ³
Riesgo cardiovascular	ASCVD 2013, calculadora MDCalc, mide riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica	Cuantitativa discreta	%

	<p>con recomendaciones para el inicio estatina de dosis baja a moderada para la prevención de eventos de enfermedad cardiovascular y mortalidad determinado por el médico tratante y descrito en las notas medicas del expediente clínico.</p>		
<p>Seguridad</p>	<p>Ausencia de riesgo.</p> <p>En el presente estudio será evaluada la presencia o ausencia de nuevos eventos de hemorragia variceal en pacientes cirróticos Child-Pugh A y B que usaron estatinas (atorvastatina, la disponible en este CMN “20 de Noviembre”) tomada de las notas médicas del expediente clínico.</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>Presencia de hemorragia variceal, ausencia de hemorragia variceal.</p>
<p>Sodio sérico</p>	<p>Electrolito que participa en la regulación de la cantidad de agua que hay dentro y alrededor de las células recabado de los estudios clínicos analíticos disponibles en el expediente clínico.</p>	<p>Cuantitativa continua</p>	<p>mEq/L</p>
<p>Tiempo de protrombina</p>	<p>Hallazgos del examen de sangre que mide el tiempo que tarda el plasma en coagularse recabada de los estudios clínicos analíticos disponibles en el expediente clínico.</p>	<p>Cuantitativa continua</p>	<p>Segundos</p>

Técnicas y procedimientos: Se llevó a cabo la revisión de los expedientes electrónicos comprendidos en el periodo de enero 2018 a septiembre 2022 para selección de pacientes con el diagnóstico de cirróticos compensados que utilizan atorvastatina por alto riesgo cardiovascular que cumplan con los criterios de inclusión.

Se registró la edad del paciente, comorbilidades asociadas, dosis de tratamiento con atorvastatina, indicación por ASCVD 2013, datos laboratorio de cada año con los que cuenta el paciente: niveles de ALT, AST, fosfatasa alcalina, bilirrubina, colesterol (total, LDL, HDL) y biometría hemática.

Se hizo dos mediciones de datos de laboratorio, considerando que la medición basal puede variar entre los años 2018-2022 y la última registrada en el expediente.

Metodología de análisis estadístico: Una vez completada la base de datos se realizará estadística descriptiva. Se utilizó prueba T de student para variables continuas con distribución normal.

Se efectuó el análisis inferencial para describir el coeficiente de asociación con los efectos adversos para cada grupo de estudio tras la construcción de variables de contingencia, el cual se expresó como *odd ratios* (OR). Se consideraron pruebas con valor de punto crítico (p-value) <0.05 como significativas.

Se registró los datos en una base de Microsoft Excel versión 16.62. El análisis estadístico se realizó con programa estadístico SPSS versión 27.0 y R versión-4.2.0. Registro de referencias bibliográficas por Mendeley Reference Manager 2.109.0.

10. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD

Apegándonos al REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, CAPITULO I De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, ARTICULO 17, fracción II corresponde a investigación con riesgo mínimo, por uso con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no siendo medicamentos de investigación. El ARTICULO 18, se refiere a el investigador principal

suspenderá la investigación de inmediato, al advertir algún riesgo o daño a la salud del sujeto en quien se realice la investigación. Asimismo, será suspendida de inmediato cuando el sujeto de investigación así lo manifieste. Por referencia al CAPITULO II: De la Investigación Farmacológica, ARTICULO 65, respecto a medicamentos de los cuales no se tenga experiencia previa en el país, cuando se investigue su caso con modalidades, indicaciones, dosis o vías de administraciones diferentes de las establecidas, se deberá informar a autoridades correspondientes y al mismo paciente, siendo este totalmente autónomo en su decisión de aceptar su participación.

Esta investigación no ha escogido a grupos de sujetos basados solamente en que son de fácil reclutamiento por su situación social, no involucra a grupos que no puedan beneficiarse de los resultados positivos, y los riesgos y beneficios están distribuidos en forma justa entre los grupos seleccionados aleatoriamente. El estudio es inclusivo y no se rechazará por ningún motivo de género o raza.

Este estudio se apegará a lo señalado por la declaración de Helsinki, Código de Núremberg y lo dispuesto en la ley general de salud en materia de investigación.

Declaración de Helsinki: La declaración de Helsinki publicada por la Asociación Médica Mundial (AMM) en 1964 ha sido enmendada 7 veces desde su publicación, siendo la última en el 2013. Esta Declaración es mayormente conocida por contener propuestas de principios éticos para la investigación médica en seres humanos con el fin de velar y proteger la salud del paciente y considerando en todo momento la mejor de sus atenciones para este. Esta protección también considera a los sujetos participes en alguna investigación médica pues el progreso y avances médicos dependen de la investigación y estudios en seres humanos, por lo cual se debe asegurar su salud y sus derechos. La investigación médica tiene como fin comprender las causales de una enfermedad para innovar en tratamientos preventivos, de diagnóstico y el tratamiento correspondiente, asegurando en todo momento su efectividad, accesibilidad y calidad. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnosticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y traumatismos). Incluso, las mejores

intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas y accesibles y de calidad, teniendo siempre en cuenta el interés superior de la persona, protegiendo los valores de la vida, salud, dignidad, intimidad, confidencialidad, por mencionar algunos. El médico participe en la investigación, también debe tomar en cuenta normas éticas, legales y estándares internacionales vigentes, también tomando en cuenta que con esta investigación no se dañe al medio ambiente y no se maltrate a los animales que por algún supuesto participe en alguna investigación. De igual forma se debe cuidar que la investigación no dañe grupos o personas en situación de vulnerabilidad al ser ellos los que mayor índice de participación tienen en las mismas.

Código de Nuremberg: Publicado en 1947, después de los juicios de Nuremberg que se dieron después de la Segunda Guerra Mundial, este código recoge 10 principios que se deben tomar en cuenta al momento de experimentar con seres humanos. Entre ellos, se incluye el consentimiento informado y la ausencia de coerción, la experimentación científica fundamentada y la beneficencia del experimento para los sujetos humanos involucrados. De estos diez puntos se debe destacar los siguiente:

Es absolutamente esencial el consentimiento voluntario del sujeto humano, considerando su capacidad legal al momento de dar el consentimiento, de manera libre de engaños, coacciones o coerciones, teniendo en todo momento conocimiento de la naturaleza, duración y fin del experimento del cual es parte, todo experimento debe evitar que exista sufrimiento físico o mental innecesario en el individuo parte del mismo. El experimento debe tener como fin la sociedad y el beneficio de esta,

Ley General De Salud En Materia De Investigación: El Derecho a la Protección a la Salud es concebido como una garantía social y es mediante esta ley que se establece que la investigación sirve como el medio para proteger, promover y restaurar la salud de los individuos que conformen la sociedad, esto a través de la promoción de servicios y la innovación de tecnologías.

El desarrollo de la salud mediante la investigación debe promover principios éticos que busquen la dignidad y bienestar de las personas, sujetándose a controles para garantizar la eficacia y éxito de la investigación, siempre buscando la protección de sus derechos.

Esta ley marca las directrices para la realización de la investigación en materia de salud en el territorio mexicano, estableciendo políticas nacionales en materia de salud. Las investigaciones en materia de salud deben de realizarse por un profesional altamente capacitado y el sujeto que participe en la investigación debe de dar su previo consentimiento para participar en la misma, protegiéndose su identidad e integridad, suspendiendo de inmediato la investigación si está en riesgo la vida del individuo que participa o si se pone en riesgo su salud.

En las investigaciones en comunidades, el investigador principal deberá obtener la aprobación de las autoridades de salud y otras autoridades civiles de la comunidad a estudiar, además de obtener la carta de consentimiento informado de los individuos que se incluyan en el estudio.

En el caso de menores de edad solo podrán participar aquellos menores de 16 años emancipados. De acuerdo a la Ley General de salud en materia de investigación para la salud, en el título primero, capítulo único, artículo 3° apartado II, el presente estudio de investigación se centra en el conocimiento de los vínculos entre las causas de la enfermedad, la práctica médica y la estructura social. Se sustenta en la normativa expuesta en el título segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo I, artículo 13° y 14°.

En concordancia con el artículo 17°, apartado I, se considera una investigación sin riesgo, siendo aquellos estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participen en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Conflicto de intereses: El investigador responsable y el investigador asociado 1, declaran no tener conflictos de intereses.

Consideraciones de bioseguridad: En el presente protocolo no existen ya que no se transgrede las leyes de bioseguridad. No se contempla intervención, el uso de atorvastatina tenía indicación cardiovascular previa.

RECURSOS

Todos los recursos humanos y materiales serán proporcionados por el CMN "20 de Noviembre", ISSSTE.

Recursos humanos

- Médico residente Dra. Roxana Teresa Hernández Rodríguez de primer año de Gastroenterología del CMN "20 de Noviembre" quien estará involucrada en todo proceso, se dedicará tiempo necesario para cumplimiento a satisfacción de presente protocolo
- Médico adscrito Dra Miriam Gabriela Reyes Zermeño de Gastroenterología del CMN "20 de Noviembre" e investigadora clínica quien realizará el Análisis estadístico y escrito del reporte científico.

Recursos materiales

- Expedientes electrónicos de los pacientes seleccionados conforme a los criterios de inclusión.
- Computadora con sistema de administración hospitalaria (SIAH) y conexión a internet, así como los paquetes informáticos mencionados previamente para realizar el análisis estadístico correspondiente
- Para el análisis estadístico computadoras propias de cada investigador.

Recursos financieros.

- No requiere.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Responsable													
		Enero 2018- Septiembre 2022	Octubre 2022	Noviembre 2022	Diciembre 2022	Enero 2023	Febrero 2023	Octubre 2023	Noviembre 2023	Diciembre 2023	Enero 2023	Febrero 2023	Marzo- septiembre 2023	Septiembre 2023-enero 2024
Tiempo de reclutamiento	Dra Miriam Gabriela Reyes Zermeño/ Dra. Roxana Teresa Hernández Rodríguez	x												
Tiempo de seguimiento	Dra Miriam Gabriela Reyes Zermeño/ Dra. Roxana Teresa Hernández Rodríguez		x	x	x	x	x	x						
Elaboración de protocolo	Dra Miriam Gabriela Reyes Zermeño/ Dra. Roxana Teresa Hernández Rodríguez		x	x										
Evaluación por comités				x	x	x	x							
Elaboración de base de datos	Dra Miriam Gabriela Reyes Zermeño/ Dra. Roxana Teresa Hernández Rodríguez							x						
Recolección de datos.	Dra Miriam Gabriela Reyes Zermeño/ Dra. Roxana Teresa Hernández Rodríguez								x	x	x	x		
Análisis de resultados	Dra Miriam Gabriela Reyes Zermeño/ Dra. Roxana Teresa												x	

	Hernández Rodríguez													
Conclusión y presentación de resultados	Dra Miriam Gabriela Reyes Zermeño/ Dra. Roxana Teresa Hernández Rodríguez													x
Desarrollo del estudio	Dra Miriam Gabriela Reyes Zermeño/ Dra. Roxana Teresa Hernández Rodríguez							x	x	x	x	x		
Análisis de información y escrito	Dra Miriam Gabriela Reyes Zermeño/ Dra. Roxana Teresa Hernández Rodríguez												x	x

11.RESULTADOS

Se incluyó un total de 106 pacientes, de los cuáles 53 con uso de estatinas y 53 sin estatinas. Las características fueron 41.5% hombres (n=44), 58.5% mujeres (n=62). La edad promedio fue de 62 ± 10 años. Por orden de frecuencia, las causas fueron: criptogénica 25.5% (n=27), virus de hepatitis C (VHC) 21.7% (n=23), colangitis biliar primaria (CBP) 14.2% (n=15), enfermedad por hígado graso asociado a alteración metabólica (MAFLD) 13.2% (n=14), alcohol 12.3% (n=13), hepatitis autoinmune (HAI) 11.3% (n=12), virus de hepatitis B (VHB) 1.9% (n=2). Con Child Pugh A 67% (n=71) Child Pugh B 35% (n=33), FIB-4 de 3.3 ± 2.5 vs 7.2 ± 5.6 $p < 0.001$ (Tabla 1).

En el grupo de estatinas y sin estatinas, como medición inicial los valores promedio de las siguientes variables fueron TP 12.7 ± 1.9 vs 14 ± 2.2 , AST 37.4 ± 17 vs 54.3 ± 22.4 , ALT 34.6 ± 16.1 vs 45.7 ± 24.9 , albúmina 3.8 ± 0.6 vs 3.6 ± 0.56 , colesterol total 173.55 ± 56.2 vs 155.8 ± 37.3 , INR 1.06 ± 0.17 vs 1.1 ± 0.18 , plaquetas $172\ 905 \pm 81\ 407$ vs $102\ 188 \pm 62\ 618$ ($p < 0.05$) (Tabla 2). Como medición final los valores promedio en el grupo de estatinas y sin estatinas, de las siguientes variables fueron TP 12.5 ± 1.7 vs 14 ± 2.2 , AST 40.6 ± 18.2 vs 48.6 ± 20.4 , ALT 34.96 ± 18.6 vs 38.5 ± 17.4 , albúmina 3.8 ± 0.53 vs 3.6 ± 0.56 , colesterol total 164.8 ± 47 vs 146.8 ± 37 , INR 1.07 ± 0.18 vs 1.1 ± 0.19 , plaquetas $170\ 094 \pm 73\ 795$ vs $116\ 377 \pm 134\ 096$ ($p < 0.05$) (Tabla 3). No existieron cambios entre la comparación de valores de laboratorio iniciales y finales.

Se observa seguridad de las estatinas en más del 90% de pacientes cirróticos Child-Pugh A y B, ya que ninguno de los participantes presentó efectos adversos clínicos. En el grupo de pacientes con uso de estatinas en el 18.4% (n=10) se realizó ligadura variceal, y en el grupo sin estatinas, 24.5% (n=13), con un OR de 1.075, IC 95% (0.8-1.3). En el grupo de pacientes con uso de estatinas el 9.5% (n=5) tuvieron un evento de hemorragia, y en el grupo sin estatinas el 7.5% (n=4) presentaron un evento de hemorragia, con un OR de 1.25, IC 95% (0.3-4.4).

Características	Uso de estatinas, % (n=53)	Sin uso de estatinas, % (n= 53)
Sexo		
• Femenino	58.5 (31)	58.5 (31)
• Masculino	41.5 (22)	41.5 (22)
Etiología		
• MAFLD	11.3 (6)	15.1 (8)
• CBP	11.3 (6)	17 (9)
• HAI	9.4 (5)	13.2 (7)
• VHC	22.6 (12)	20.8 (11)
• VHB	1.9 (1)	1.9 (1)
• Alcohol	13.2 (7)	11.3 (6)
• Criptogénica	30.2 (16)	20.8 (11)
Edad	63	61
p (0.082)*		
FIB 4	3.3 ±2.5	7.2 ±5.6
p (<0.001)*		

Características demográficas. FIB-4: Índice de fibrosis, MAFLD: Hígado Graso Asociado a Disfunción Metabólica, CBP: colangitis biliar primaria, HAI: hepatitis autoinmune, VHC: virus de hepatitis C, VHB: virus de hepatitis B.

*Prueba t de student para comparación de medias entre dos grupos.

Valor de laboratorio	Uso de estatinas, (n=53)	Sin uso de estatinas, (n= 53)	p*
AST	37.4	54.3	0.001
ALT	34.6	45.7	0.004
Plaquetas	172 905	102 188	0.001
Albúmina	3.8	3.6	0.045
BT	1.1	1.5	0.040
TP	12.7	14	0.001
CT	173.5	155.8	0.029
INR	1.06	1.1	0.002

Primer registro de laboratorios al ingreso del estudio en pacientes con uso de estatinas y sin uso de estatinas. AST: aspartato transaminasa, ALT: alanina transaminasa, BT: bilirrubina total, CT: colesterol total, TP: tiempo de protrombina.

*Prueba t de student para comparación de medias entre dos grupos.

Tabla 3. Características de laboratorio finales			
Valor de laboratorio	Uso de estatinas(n=53)	Sin uso de estatinas (n= 53)	<i>p</i>*
AST	40.05	48.6	0.012
ALT	34.9	38.5	0.053
Plaquetas	170 094	116 377	0.006
Albúmina	3.8	3.6	0.026
Bilirrubina total	1.2	1.5	0.059
TP	12.7	14	0.001
CT	164.8	146.8	0.016
INR	1.07	1.1	0.013

Último registro de laboratorios durante el periodo a analizar en pacientes con uso de estatinas y sin uso de estatinas. AST: aspartato transaminasa, ALT: alanina transaminasa, BT: bilirrubina total, CT: colesterol total, TP: tiempo de protrombina.

*Prueba t de student para comparación de medias entre dos grupos.

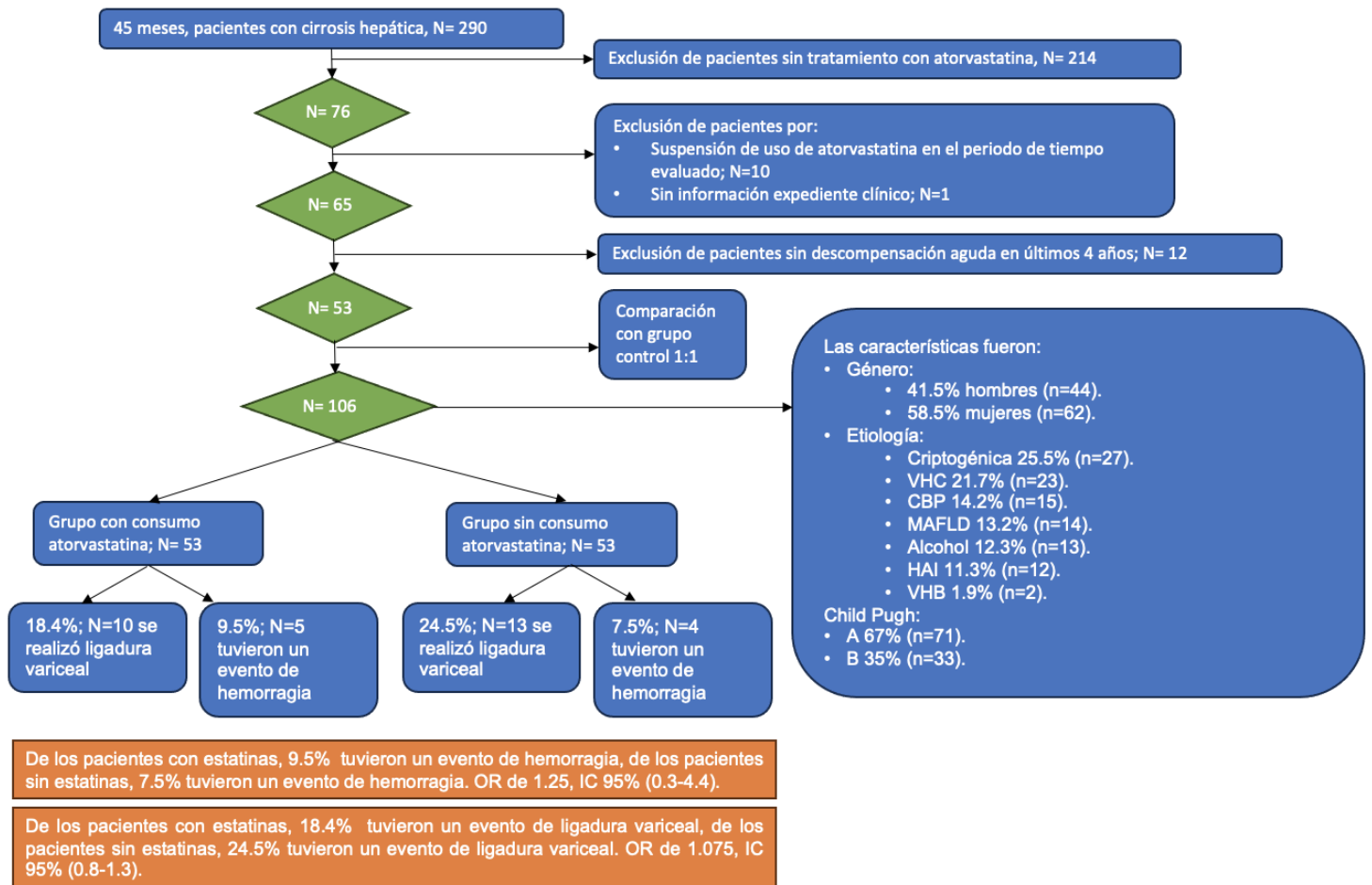


Figura 3. Diagrama de flujo mostrando la distribución de los pacientes. VHC, Virus de hepatitis C; CBP, colangitis biliar primaria; enfermedad por hígado graso asociado a alteración metabólica, MAFLD; hepatitis autoinmune, HAI; virus de hepatitis B, VHB; RR, riesgo relativo; IC, intervalo de confianza

12. DISCUSIÓN.

En México la principal causa de morbilidad y mortalidad se encuentran enfermedades cardiovasculares y enfermedad hepática crónica, ocupa el sexto lugar general, y el séptimo lugar de morbi-mortalidad para ambos sexos, afecta a la población en edad productiva, por lo que son consideradas un problema de salud pública y de prioridad nacional. En nuestro estudio la edad promedio fue de 62 años (DS=10). Por orden de frecuencia, las causas más frecuentes fueron: criptogénica, virus de hepatitis C, colangitis biliar primaria (CBP) y enfermedad por hígado graso asociado a alteración metabólica (MAFLD), comparando con las poblaciones mencionadas por los autores Pollo, et al. la infección por

el virus de la hepatitis C fue la etiología más prevalente de cirrosis hepática, seguida de la enfermedad hepática alcohólica, el virus de la hepatitis B y la hepatitis autoinmune (32).

En el grupo de consumo de atorvastatina ningún paciente mostró un aumento significativo de los niveles de aminotransferasas. La evidencia publicada muestra que las estatinas en pacientes cirróticos no presentan mayor hepatotoxicidad comparados con la población general. En nuestro estudio encontramos una pequeña mejoría en el puntaje de Child-Pugh (clasificación pronóstica).

La escala FIB-4 que usualmente se usa como un marcador de fibrosis no invasiva que se ha utilizado para contrastar los valores de biopsia con METAVIR e ISHAK, que se relaciona con mayor progresión de la enfermedad, en nuestro estudio se encontró que el grupo sin estatinas tenían un mayor puntaje en escala por FIB-4, que equivale a un METAVIR F3-F4, ISHAK 4-6. En contraste la albúmina en límite normal bajo, con un promedio de 3.6 ± 0.2 g/dL, plaquetas en $102 \times 10^9 \pm 40 \times 10^9$, adicionalmente esa población se acompañó de descompensaciones adicionales como ascitis, que requirieron paracentesis de gran volumen en al menos una ocasión.

En el presente estudio, el tiempo de estudio evaluado fue de enero 2018 a septiembre 2022, con tiempo de reclutamiento de 56 meses, y seguimiento de 12 meses, de octubre 2022 a octubre 2023, en contraste con 6 meses de seguimiento en protocolos utilizado en ensayos clínicos reportados (32). Los pacientes con hipertensión portal cirrótica usuarios de estatinas pueden beneficiarse de un tratamiento más prolongado como se evaluó en 2014 Abraldes et al (33).

Autores como Pollo et al. realizaron cateterización de la vena hepática para analizar hipertensión portal, si bien no se vio reflejado en el número de eventos de resangrado o nueva ligadura variceal de forma significativa, si lo fue en la disminución del gradiente de presión portal y el flujo sanguíneo hepático (32), nosotros al no contar con esa medición precisa no pudimos demostrar si repercutió el uso de atorvastatina en la perfusión hepática y numéricamente en la presión portal, pero coincidimos que no tiene efecto sobre el número de intervenciones endoscópicas para hemorragia variceal.

En el CMN “20 de Noviembre” los pacientes con diagnóstico de cirrosis e indicación de atorvastatina por riesgo cardiovascular, se observó seguridad de las estatinas en más del 90% de pacientes cirróticos Child-Pugh A y B. En el grupo de pacientes con uso de atorvastatina que tuvieron intervención endoscópica con ligadura variceal, dos casos se asociaban con consumo crónico de aspirina. Ninguno de los participantes presentó efectos adversos clínicos, siendo parecidos hallazgos acorde a Abralde, et al (19).

Las manifestaciones clínicas de la cirrosis hepática pueden variar ampliamente y dependen principalmente del grado de disfunción hepatocelular y de hipertensión portal. Aunque las complicaciones asociadas a la hipertensión portal son la causa principal de la alta mortalidad de la cirrosis, sólo unos pocos fármacos han demostrado que disminuyen eficazmente la hipertensión portal. Las estatinas parecen ser una nueva opción prometedora en este contexto.

Nuestro estudio demostró que una ingesta diaria de 20-40 mg de atorvastatina durante 56 meses fue segura en en más del 90% de pacientes cirróticos Child-Pugh A y B. Además, como se muestra en la tabla 2 se observa que al grupo con estatinas se asoció con una ligera mejoría en la función hepática.

En este estudio, no encontramos diferencias significativas al evaluar el efecto de la atorvastatina en la prevención de nuevos eventos de hemorragia o ligadura variceal en pacientes cirróticos con hipertensión portal clínicamente significativa.

Aunque se logran los objetivos de la presente, y el grupo de investigadores se encuentran satisfechos con los resultados, no omiten mencionar que las limitaciones de nuestro estudio incluyen que los datos pertenecen a un solo hospital y la cuantificación del gradiente de hipertensión portal de forma directa no ha sido factible, ya que nuestra medición fue indirecta observado con el número de eventos de hemorragia variceal o de ligadura de várices esofágicas. Además, se deben evaluar ensayos a gran escala utilizando resultados clínicos sólidos con mayor rigor estadístico.

13. CONCLUSIONES.

El uso de estatinas en pacientes cirróticos compensados con hipertensión portal fue seguro. Este estudio refuerza los resultados obtenidos por otros grupos y confirma la seguridad de las estatinas en la enfermedad hepática crónica. Ningún paciente que recibió atorvastatina mostró un aumento de los niveles de aminotransferasas, por lo que la hepatotoxicidad de las estatinas en pacientes cirróticos no parece ser mayor que la de la población general. Aunque ninguno de los parámetros bioquímicos de la función hepática, riesgo de hemorragia variceal o ligadura de várices esofágicas cambió significativamente después del tratamiento, encontramos que los pacientes del grupo de atorvastatina tuvieron una pequeña mejoría en la puntuación de Child-Pugh.

14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. González Yovera JG, Concepción-Zavaleta MJ, Moreno Marreros DM, Armas Flórez CD. Statins in liver cirrhosis in a developing country: benefits outweigh the risk? <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/101080/1474033820201836153> [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Oct 2];19(12):1651–2. Available from: <https://www-tandfonline-com.pbidi.unam.mx:2443/doi/abs/10.1080/14740338.2020.1836153>
2. Bosch J, Gracia-Sancho J, Abraldes JG. Cirrhosis as new indication for statins. *Gut*. 2020 May 1;69(5):953–62.
3. COMUNICADO DE PRENSA NÚM. 61/21 27 DE ENERO DE 2021 PÁGINA 2/4 COMUNICACIÓN SOCIAL. [cited 2022 Oct 21]; Available from: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/2016-cha-epidemiological-calendar.pdf>
4. INEGI CARDIOVASCULAR [Internet]. [cited 2022 Oct 21]. Available from: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodemo/DefuncionesRegistradas2020_Pnles.pdf
5. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018 Aug 1;69(2):406–60.
6. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic Venous Pressure Gradient Predicts Clinical Decompensation in Patients With Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology* [Internet]. 2007 Aug 1 [cited 2024 Jan 3];133(2):481–8. Available from: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508507010062/fulltext>
7. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-Blockers to Prevent Gastroesophageal Varices in Patients with Cirrhosis. <https://doi.org/101056/NEJMoa044456> [Internet]. 2005 Nov 24 [cited 2024 Jan 3];353(21):2254–61. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa044456>

8. Role of Cholesterol-Associated Steatohepatitis in the Development of NASH - Horn - 2022 - Hepatology Communications - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2022 Sep 10]. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hep4.1801>
9. Mohanty A, Tate JP, Garcia-Tsao G. Statins Are Associated With a Decreased Risk of Decompensation and Death in Veterans With Hepatitis C-Related Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2024 Jan 3];150(2):430-440.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26484707/>
10. Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2011 Apr [cited 2024 Jan 3];25(2):281–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21497745/>
11. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. Vol. 76, *Journal of Hepatology*. Elsevier B.V.; 2022. p. 959–74.
12. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017 Jan 1;65(1):310–35.
13. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Vol. 139, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. E1082–143.
14. Heart N, Institute B. *Assessing Cardiovascular Risk: Report From the Risk Assessment Work Group National Heart, Lung, and Blood Institute*.

15. Atorvastatin. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Jan 3]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548236/>
16. Russo MW, Hoofnagle JH, Gu J, Fontana RJ, Barnhart H, Kleiner DE, et al. Spectrum of statin hepatotoxicity: experience of the drug-induced liver injury network. *Hepatology* [Internet]. 2014 [cited 2024 Jan 3];60(2):679–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24700436/>
17. Simon TG. When less is more: dosing simvastatin in decompensated cirrhosis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Jan 3];5(1):3–5. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2468125319303218/fulltext>
18. Pose E, Napoleone L, Amin A, Campion D, Jimenez C, Piano S, et al. Safety of two different doses of simvastatin plus rifaximin in decompensated cirrhosis (LIVERHOPE-SAFETY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jan 1;5(1):31–41.
19. Abraldes JG, Albillos A, Bañares R, Turnes J, González R, García-Pagán JC, et al. Simvastatin Lowers Portal Pressure in Patients With Cirrhosis and Portal Hypertension: A Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1651–8.
20. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with Elevated Liver Enzymes Are Not at Higher Risk for Statin Hepatotoxicity. *Gastroenterology*. 2004;126(5):1287–92.
21. Russo MW, Scobey M, Bonkovsky HL. Drug-induced liver injury associated with statins. *Semin Liver Dis*. 2009;29(4):412–22.
22. Vuppalanchi R, Teal E, Chalasani N. Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes. *American Journal of the Medical Sciences*. 2005;329(2):62–5.

23. Kaplan DE, Serper MA, Mehta R, Fox R, John B, Aytaman A, et al. Effects of Hypercholesterolemia and Statin Exposure on Survival in a Large National Cohort of Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019 May 1;156(6):1693-1706.e12.
24. Kumar S, Grace ND, Qamar AA. Statin use in patients with cirrhosis: A retrospective cohort study. *Dig Dis Sci*. 2014;59(8):1958–65.
25. Kamal S, Khan MA, Seth A, Cholankeril G, Gupta D, Singh U, et al. Beneficial Effects of Statins on the Rates of Hepatic Fibrosis, Hepatic Decompensation, and Mortality in Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2024 Jan 3];112(10):1495–505. Available from: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2017/10000/beneficial_effects_of_statins_on_the_rates_of.6.aspx
26. Kim RG, Loomba R, Prokop LJ, Singh S. Statin Use and Risk of Cirrhosis and Related Complications in Patients With Chronic Liver Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 15, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. W.B. Saunders; 2017. p. 1521-1530.e8.
27. Chang FM, Wang YP, Lang HC, Tsai CF, Hou MC, Lee FY, et al. Statins decrease the risk of decompensation in hepatitis B virus– and hepatitis C virus–related cirrhosis: A population-based study. *Hepatology* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2024 Jan 3];66(3):896–907. Available from: https://journals.lww.com/hep/fulltext/2017/09000/statins_decrease_the_risk_of_decompensation_in.21.aspx
28. Schierwagen R, Uschner FE, Ortiz C, Torres S, Brol MJ, Tyc O, et al. The Role of Macrophage-Inducible C-Type Lectin in Different Stages of Chronic Liver Disease. *Front Immunol* [Internet]. 2020 Jul 7 [cited 2024 Jan 3];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32733451/>

29. Casulleras M, Zhang IW, López-Vicario C, Clària J. Leukocytes, Systemic Inflammation and Immunopathology in Acute-on-Chronic Liver Failure. *Cells* [Internet]. 2020 Dec 8 [cited 2024 Jan 3];9(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33302342/>
30. Kockerling D, Nathwani R, Forlano R, Manousou P, Mullish BH, Dhar A. Current and future pharmacological therapies for managing cirrhosis and its complications. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2019 [cited 2024 Jan 3];25(8):888–908. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30833797/>
31. Cristián Rocco, Alejandro Garrido. SEGURIDAD DEL PACIENTE Y CULTURA DE SEGURIDAD PATIENT SAFETY AND SAFETY CULTURE. 2017. *REV. MED. CLIN. CONDES* - 2017; 28(5) 785-795]
32. Pollo-Flores P, Soldan M, Santos UC, Kunz DG, Mattos DE, da Silva AC, et al. Three months of simvastatin therapy vs. placebo for severe portal hypertension in cirrhosis: A randomized controlled trial. *Digestive and Liver Disease*. 2015 Nov 1;47(11):957–63.
33. Abraldes JG, Villanueva C, Aracil C, Turnes J, Hernandez-Guerra M, Genesca J, et al. Addition of Simvastatin to Standard Therapy for the Prevention of Variceal Rebleeding Does Not Reduce Rebleeding but Increases Survival in Patients with Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016 May 1;150(5):1160-1170.e3.