

## LAS ESTATINAS Y EL CÁNCER DE PRÓSTATA

[\*Wang K. et al. "Asociación de uso de estatinas con riesgo de cáncer de próstata específico de Gleason: un estudio de cohorte en el hospital" Cancer Med 2019; DOI: 10.1002/cam4.2500.\*](#)

Una historia de tratamiento con estatinas se asoció con una reducción del 15% en el riesgo relativo de cáncer de próstata de bajo grado y un riesgo 46% menor de desarrollar enfermedad de alto grado. Sin embargo, la asociación se limitó a los hombres que tomaron estatinas durante al menos 11 meses o que tuvieron una dosis diaria definida (DDD)  $\geq 121$ , según una dosis de referencia de simvastatina de 20 mg.

Las estatinas lipofílicas (fluvastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina y cerivastatina) parecían ser más protectoras contra el cáncer de próstata que los medicamentos hidrófilos, Kai Wang, MBBS, PhD, de la Escuela de Salud Pública de Harvard en Boston, y los coautores informaron en [\*Cancer Medicine\*](#).

"La asociación protectora del uso de estatinas con el riesgo de PCa [cáncer de próstata] está en línea con los estudios in vitro", escribieron los autores en su discusión sobre los hallazgos. " [Mecánicamente](#), las estatinas reducen el colesterol intracelular y sérico, por lo que pueden afectar la organogénesis, la esteroidogénesis y la proliferación de la membrana celular. [La inhibición del crecimiento](#) en líneas celulares derivadas de la próstata se observó en concentraciones clínicamente relevantes de estatinas".

"Además, para aclarar la asociación general del uso de estatinas en el riesgo de PCa, se necesita un esfuerzo adicional para determinar si esta asociación depende de la duración / dosis", continuaron. "En nuestro estudio, se observó que los riesgos de PCa de bajo y alto grado de Gleason disminuyeron al aumentar la duración acumulativa y la dosis acumulada de uso de estatinas, y se observó una reducción significativa del riesgo de PCa solo cuando las estatinas se habían usado durante una duración relativamente más larga. Esto está de acuerdo con un estudio de cultivo celular que informó que solo la exposición a estatinas a largo plazo podría inducir apoptosis celular, detención del ciclo celular G1, autofagia y degradación de los receptores de andrógenos".

En los últimos 15 años, el uso de estatinas ha aumentado dramáticamente y, como clase, los medicamentos se encuentran entre los medicamentos más recetados en el mundo. La disminución de los niveles de colesterol en el suero y los tejidos puede alterar las balsas lipídicas celulares, lo que conduce a una reducción de la señalización dependiente de la balsa y la proliferación celular. Por extensión, las estatinas pueden tener efectos quimiopreventivos que reducen la carcinogénesis, incluida la carcinogénesis del cáncer de próstata.

Los estudios de estatinas y riesgo de PCa han arrojado resultados mixtos... El sesgo de detección es una posible explicación de los variados resultados. Los usuarios de estatinas pueden tener una mayor necesidad de servicios de salud, aumentando las oportunidades de pruebas de antígeno prostático específico (PSA) y diagnóstico de PCa ("sesgo de usuario saludable"). La falta de ajuste estadístico para las pruebas de PSA y el grado de PCa limitarían el poder estadístico sobre el uso de estatinas y el riesgo de PCa.

Estudios previos dejaron sin respuesta una serie de otras preguntas: ¿El uso de estatinas y el riesgo de PCa tienen una relación específica de puntaje de Gleason? ¿La relación tiene duración o propiedades específicas de la dosis? ¿Las estatinas lipofílicas e hidrofílicas difieren en su relación con el riesgo de PCa?

Para abordar las preguntas, se consultaron un gran conjunto de datos longitudinales basados en el hospital. Buscaron pacientes que tuvieran al menos una visita a la clínica urológica por algún problema de próstata y al menos 12 meses de seguimiento. La búsqueda identificó 13,065 con registros médicos que van desde noviembre de 1994 hasta enero de 2016.

El análisis incluyó todas las estatinas actualmente disponibles en los EE. UU. Los pacientes se clasificaron como usuarios de estatinas si tenían al menos una receta para un medicamento de la clase. Los investigadores separaron a los usuarios de estatinas en quintiles en función de la duración del uso. Calcularon la dosis acumulada de estatina a partir del DDD de simvastatina 20 mg como referencia, convirtiendo todos los otros medicamentos de la clase en dosis equivalentes de simvastatina y dividiendo a los pacientes en quintiles por DDD.

El resultado primario fue el nuevo diagnóstico de PCa. Durante una mediana de seguimiento de 6.6 años, se diagnosticaron 2,976 cánceres de próstata, de los cuales 2,308 fueron de bajo grado (puntaje de Gleason  $< 7$ ) y 668 de alto grado (puntaje de Gleason  $\geq 7$ ). Los registros médicos mostraron que 3.839 hombres usaron estatinas durante el período de estudio.

## Resultados clave

Después del ajuste, el uso de estatinas se asoció con una reducción del 20% en el riesgo de PCa (IC del 95%: 0,71-0,90) en general. Los investigadores observaron una asociación inversa entre el riesgo de PCa y la duración acumulada del uso de estatinas y la dosis acumulada ( $P < 0.001$  para ambos). El efecto protector sobre el riesgo de PCa se limitó a una mayor duración del uso de estatinas. Los pacientes que usaron estatinas durante 1-10 meses tuvieron un mayor riesgo de PCa (HR 1.88, IC 95% 1.63-2.17).

El uso de estatinas se asoció con un riesgo reducido de PCa de bajo y alto grado, en comparación con el no uso de estatinas. El riesgo de PCa de bajo grado disminuyó con el aumento de la duración del uso de estatinas y la dosis acumulada ( $P < 0.001$ ), con el efecto beneficioso limitado a los pacientes que usaron estatinas durante al menos 30 meses o que tenían DDD  $\geq 121$ . El aumento de la duración y la DDD también se asociaron con un menor riesgo de PCa de alto grado ( $P < 0.001$ ).

Solo las estatinas lipofílicas tuvieron una asociación significativa con una disminución del riesgo de PCa (HR 0,83; IC del 95%: 0,72-0,95 para la enfermedad de bajo grado; HR 0,63; IC del 95%: 0,48-0,83 para la enfermedad de alto grado).

Los autores dijeron que sus hallazgos argumentaban en contra del "sesgo del usuario saludable" como explicación de la asociación de las estatinas con el riesgo de PCa. Si la explicación fuera cierta, se predeciría que el diagnóstico de enfermedad de alto grado disminuiría, y el diagnóstico de enfermedad de bajo grado podría aumentar entre los usuarios de estatinas. En cambio, el uso de estatinas se asoció con tasas más bajas de enfermedad de bajo y alto grado