



Insuficiencia Cardiaca

ISSN: 1850-1044

revista@insuficienciacardiaca.org

Federación Argentina de Cardiología
Argentina

Corral, Pablo

¿Son las estatinas hepatotóxicas o hepatoprotectoras? Revisión bibliográfica y actualización científica

Insuficiencia Cardiaca, vol. 9, núm. 2, 2014, pp. 61-65

Federación Argentina de Cardiología

Buenos Aires, Argentina

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=321931434003>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

¿Son las estatinas hepatotóxicas o hepatoprotectoras? Revisión bibliográfica y actualización científica

Pablo Corral¹

Resumen

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en el mundo occidental y Argentina no escapa a esta realidad. Según las estadísticas nacionales, más de un tercio de todas las muertes reportadas en Argentina se deben a eventos cardiovasculares. La introducción de las estatinas como herramienta terapéutica, tanto en prevención primaria como en secundaria ha logrado ser parte responsable de la declinación global de la enfermedad cardiovascular en las últimas dos décadas. Las estatinas han sido las drogas más estudiadas y analizadas de la farmacología moderna, demostrando un perfil de seguridad muy amplio y una eficacia difícilmente comparable. Los efectos adversos descriptos con estos compuestos han sido minuciosamente investigados, describiéndose desde cuadros miopáticos hasta aumento en los nuevos casos de diabetes. Si bien la hepatotoxicidad por estatinas ha sido ampliamente descripta y analizada, el transcurso del tiempo ha demostrado un cambio claro en este concepto, llevando a plantear no sólo la falta de relación entre estos efectos adversos y las estatinas, sino el potencial efecto hepatoprotector en diferentes escenarios. El objetivo principal de esta revisión se centra en el análisis de los efectos de las estatinas sobre la funcionalidad hepática.

Insuf Card 2014;(Vol. 9) 2: 61-65

Palabras clave: Estatinas - Hepatotoxicidad - Hígado graso no alcohólico - Transaminasas - Falla hepática

Summary

Are statins hepatotoxic or hepatoprotective? Bibliographical review and scientific update

Cardiovascular disease is the leading cause of death in the Western world and Argentine is no exception to this reality. According to national statistics, more than a third of all deaths reported in Argentine are due to cardiovascular events. The introduction of statins as therapeutic tool in both primary and secondary prevention has managed to be responsible for part of the overall decline in cardiovascular disease in the last two decades. Statins have been the most studied and analyzed modern pharmacology drugs, demonstrating a very wide safety profile and effectiveness unmatched. The described adverse effects with these compounds have been thoroughly investigated, describing from myopathic syndromes to increase in new cases of diabetes. While statin hepatotoxicity has been widely described and analyzed over time has shown a clear shift in this concept, leading to raise not only the lack of relationship between these adverse effects and statins, but rather the potential hepatoprotective effect in different scenarios. The main objective of this review focuses on the analysis of the effects of statins on liver function.

Keywords: Statins - Hepatotoxicity - Nonalcoholic fatty liver - Transaminases - Liver failure

¹ Especialista en Clínica Médica. Instituto Clínica Médica (ICM). Mar del Plata. Buenos Aires. República Argentina.

Correspondencia: Dr. Pablo Corral.

Instituto Clínica Médica (ICM). Rawson 1006 (7600). Mar del Plata. Buenos Aires. República Argentina.
Teléfono/fax: 54-223-4515475 / 451-6803 E-mail : drpablocorral@gmail.com

Recibido: 10/01/2014

Aceptado: 20/04/2014

Resumo

¿São estatinas hepatotóxicas ou hepatoprotetoras? Revisão bibliográfica e atualização científica

A doença cardiovascular é a principal causa de morte no mundo ocidental e na Argentina não é exceção a esta realidade. De acordo com estatísticas nacionais, mais de um terço de todas as mortes relatadas na Argentina são devido a eventos cardiovasculares. A introdução das estatinas como ferramenta terapêutica na prevenção primária e secundária conseguiu ser responsável por parte do declínio geral na doença cardiovascular nas últimas duas décadas. As estatinas têm sido os fármacos mais estudados e analisados da farmacologia moderna, mostrando um perfil de ampla segurança e eficiência inigualável. Os efeitos adversos descritos com esses compostos têm sido exaustivamente investigados, descrevendo desde síndromes miopáticas para aumento de novos casos de diabetes. Embora hepatotoxicidade por estatinas tenha sido amplamente descrita e analisada ao longo do tempo e tem mostrado uma clara mudança nesse conceito, levando a questionar não só a falta de relação entre estes efeitos adversos e as estatinas, mas o potencial efeito hepatoprotetor em diferentes cenários. O principal objetivo desta revisão centra-se na análise dos efeitos das estatinas na função hepática.

Palavras-chave: Estatinas - Hepatotoxicidade - Fígado gorduroso não alcoólico - Transaminases - Insuficiência hepática

Introducción

La enfermedad cardiovascular es y será, según las estimaciones en las próximas dos décadas, la principal causa de muerte y segunda causa de discapacidad en el mundo occidental¹. Actualmente en Argentina, más de un tercio de todas las muertes reportadas se deben a eventos cardiovasculares de acuerdo con las últimas estadísticas². Diferentes medidas preventivas y terapéuticas se han implementado para cambiar esta realidad, logrando desde hace más de dos décadas disminuir la tasa de eventos cardiovasculares³. El descubrimiento por parte de Goldstein y Brown del receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDL), hace ya cuarenta años, con el posterior descubrimiento a cargo de Akira Endo de las estatinas, hace veinticinco años, han cambiado en forma radical el manejo de la enfermedad cardiovascular⁴. La introducción de las estatinas como parte estratégica, tanto en prevención primaria como en secundaria, ha logrado ser parte responsable de la declinación global de la enfermedad cardiovascular en las últimas dos décadas. Estos compuestos han sido ampliamente estudiados y analizados desde el punto de vista farmacológico, siendo testeados en diferentes poblaciones en grandes estudios de eficacia y seguridad. Se ha demostrado un perfil de seguridad muy amplio y una eficacia difícilmente comparable a otros compuestos⁵. Los efectos adversos descriptos con las estatinas han sido profundamente investigados y analizados, describiéndose desde los clásicos y frecuentes efectos miopáticos, pasando por los controvertidos efectos hepatotóxicos, hasta los recientemente descriptos nuevos casos de diabetes⁶. La hepatotoxicidad por estatinas ha sido ampliamente estudiada, descripta y analizada; las antiguas recomendaciones sobre el monitoreo de la función hepática al iniciar la terapia y los controles posteriores, sumados a las indicaciones de discontinuación de las estatinas en diferentes circunstancias han variado en forma sustancial, llevando a formular no sólo la falta de relación entre estos efectos adversos hepáticos y las estatinas, sino el potencial efecto hepatoprotector en determinados pacientes con diferentes

escenarios⁷. El objetivo principal y motivo de esta revisión es el análisis y actualización científica de los efectos de las estatinas sobre la funcionalidad hepática, haciendo hincapié en el cambio del paradigma sobre la hepatotoxicidad hacia los efectos potencialmente hepatoprotectores de estos fármacos.

Hepatotoxicidad aguda y estatinas

Históricamente la Conferencia de Fogarty, en el año 1978, determinó que una elevación de la enzima glutamato-piruvato transaminasa (GPT), mayor a tres veces su valor basal, era un indicador de lesión hepática en el contexto del inicio de un nuevo tratamiento farmacológico⁸. Esta recomendación claramente no fue hecha bajo evidencia científica y actualmente se sigue utilizando en el monitoreo de grandes estudios clínicos. La *Hy Rule* establece que un aumento de las transaminasas mayor a 3 veces, sumado al aumento de la bilirrubina total mayor a dos veces su valor basal, en cualquier momento del tratamiento farmacológico, es un criterio para monitorizar la hepatotoxicidad inducida por fármacos⁹.

Las estatinas han demostrado un poder de reducción de eventos cardiovasculares mayores alrededor del 25% al 40% de acuerdo con la población estudiada; el número necesario a tratar (NNT) llega a ser tan bajo como tres⁵. Por otro lado, las estadísticas muestran que el número necesario a dañar (NNH) respecto a la hepatotoxicidad aguda es de 1.000.000, significando que debemos tratar 1.000.000 de pacientes para encontrarnos con un cuadro de falla hepática atribuible a estatinas¹⁰.

Actualmente, es necesario diferenciar el cuadro de “transaminitis” por estatinas, donde se ha demostrado que el cambio de los componentes lipídicos de la membrana del hepatocito aumentan la permeabilidad, con la consecuente liberación de enzimas hepáticas; este cuadro es totalmente reversible, asintomático, reproducible, transitorio, dosis dependiente, sin posibilidad de dejar secuelas y la elevación enzimática de las transaminasas no supera 3 a 5 veces su valor basal. Este

cuadro se relaciona con un “efecto de clase” de las estatinas, relacionado a las dosis elevadas y clásicamente descripto en las primeras 12 semanas de tratamiento¹¹.

Una elevación mayor a 10 veces de los valores basales pasa a considerarse un cuadro hepatotóxico relacionado, en este caso, a estatinas. Los cuadros descriptos en este contexto (estatinas y hepatotoxicidad aguda) se han demostrado atribuibles a reacciones idiosincrásicas (idiopáticas) sin diferencia a las encontradas en la población general con cuadros de injuria hepática aguda.

Los patrones histológicos hepáticos analizados en el contexto de estas reacciones idiosincrásicas no demuestran un típico cuadro en particular, describiéndose patrones de injuria hepatocelular, colestásico y mixto¹².

Estas reacciones idiosincrásicas asociadas a estatinas tienen la particularidad de tener una muy baja incidencia (no diferente a otros fármacos en general), ser independiente de la dosis e impredecibles, tener un período de latencia variable y, por último, una incapacidad de reproducirlas en modelos animales. Dos tipos de reacciones idiosincrásicas se han descripto: una inmunológica, con un corto período de exposición al fármaco (1 a 5 semanas), caracterizándose por un cuadro de hipersensibilidad (*rash*, fiebre y eosinofilia). El segundo tipo de reacción es la denominada metabólica, donde el período de exposición se establece hasta 12 meses, no reproducible en modelos de experimentación y es la que más se asemeja a los cuadros descriptos o relacionados a las estatinas¹³.

Los mecanismos fisiopatológicos propuestos se basan en una alteración de la función de la citocromo P-450, una injuria inmunomediada y una inducción de la apoptosis del hepatocito mediada por células T¹³.

Podemos resumir este aspecto, describiendo a la falla hepática inducida por estatinas como idiosincrática, impredecible y sin diferencia en cuanto a la incidencia con otros fármacos en la población general (Tabla 1).

Estatinas y hepatopatías crónicas

A.- Enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNH)

La EHGNH es considerada una manifestación común del síndrome metabólico y se presenta hasta en el 50% de los pacientes que presentan diabetes *mellitus* tipo II. Se describe que hasta el 25% de los pacientes dislipémicos tienen elevación basal de las transaminasas¹⁴. Históricamente, las estatinas han sido contraindicadas en aquellos pacientes con elevación basal de las enzimas hepáticas, situación frecuente en estos pacientes con EHGNH. Por lo tanto, un gran número de pacientes con clara indicación de estatinas se veían privados de los beneficios de éstas, por el hecho de presentar un hepatograma alterado basal en el contexto del síndrome metabólico y/o diabetes II.

Más allá de la demostrada falta de asociación entre las estatinas y la elevación de las transaminasas, diferentes y recientes estudios han demostrado efectos “hepatoprotectores” de las estatinas en aquellos pacientes con alteración del

hepatograma secundario a EHGNH. Mejoría en la histología y disminución de la elevación de enzimas hepáticas han sido descriptas con diferentes estatinas^{15,16}. Si bien a la fecha no existe una recomendación firme de tratar a todos los pacientes con EHGNH con estatinas, la evidencia sugeriría que la mejoría histológica como la normalización enzimática serían puntuales para valorar dicho tratamiento en este contexto.

B.- Infección por virus de la hepatitis C (HCV)

La infección por el HCV tiene una relación establecida con el aumento del riesgo cardiovascular. En aquellos pacientes tratados con estatinas en el contexto de una infección por HCV se ha demostrado una disminución de la tasa de replicación viral, con mejoría en la respuesta al tratamiento convencional con antivirales contra este microorganismo hepatotrópico¹⁷.

C.- Otras: infección por virus hepatitis B (HBV) y cirrosis biliar primaria (CBP)

Reportes aislados han evidenciado mejoría histológica en el contexto de infección por HBV¹⁸.

La simvastatina ha demostrado disminuir la presión portal en pacientes con cirrosis¹⁹ y diferentes estatinas han sido evaluadas en el contexto del hepatocarcinoma secundario a infecciones crónicas, como HCV, mostrando una clara disminución de la incidencia²⁰.

Por último cabe recordar y mencionar que ninguna enfermedad crónica hepática compensada se considera actualmente una contraindicación absoluta para el inicio y/o continuación de terapia estatínica.

Recomendaciones actuales

A.- Inicio de terapia con estatinas y control de enzimas hepáticas

La historia clínica detallada del paciente y el examen físico son los pilares fundamentales a la hora de evaluar el inicio

Tabla 1. Diferencias entre los cuadros de “transaminitis” y verdadera hepatotoxicidad por estatinas

Transaminitis	Hepatotoxicidad
Asintomática	Clínica falla hepática
Reversible, no mortal	Alta mortalidad
Reproducible	No reproducible
Dosis dependiente	Dosis independiente
Transitoria	Potencialmente mortal
Primeras 12 semanas	Hasta 12 meses
Efecto de clase	Reacción idiosincrática
Sin disfunción hepatocitaria	Con falla hepatocitaria
Sin secuela posterior	Con eventual secuela
1-3% pacientes tratados	Incidencia 1/1.000.000
Elevación hasta 5 veces de transaminasas, bilirrubina normal	Elevación mayor a 10 veces de transaminasas y aumento de bilirrubina total (directa)

con estatinas en cuanto a su potencial toxicidad. Las características del paciente en cuanto a su historia de tolerancia y toxicidad a diferentes medicamentos, los fármacos que recibe habitualmente que puedan llegar a interaccionar con las estatinas son básicos a la hora de evaluar el inicio del tratamiento.

Un punto fundamental es contar con un nivel basal de transaminasas y bilirrubina previo al comienzo de estatinas. En el año 2012, se modificó la indicación en cuanto al seguimiento y monitoreo con hepatograma luego del comienzo con tratamiento estatínico. La sistematización del seguimiento enzimático para detectar reacciones hepatotóxicas no ha demostrado ser ni costo-efectivo ni eficaz en la detección de toxicidad hepática²¹.

La solicitud del laboratorio ante la sospecha de hepatotoxicidad debe encuadrarse cuando el paciente presente los siguientes síntomas: letargia, astenia, dolor abdominal e ictericia. El aumento de la bilirrubina directa ha demostrado ser un mejor marcador pronóstico en el contexto del paciente con sospecha de toxicidad farmacológica; otros indicadores son los niveles de albúmina, el dosaje del índice razón normatizada (INR) y del factor V de coagulación²².

B.- Elevación de transaminasas luego del inicio de terapia con estatinas

Tres escenarios diferentes son potencialmente encontrados en el contexto del inicio de estatinas y la elevación de enzimas hepáticas.

El primero de ellos se presenta luego del comienzo con estatinas cuando se encuentra una elevación de transaminasas menor a tres veces el valor basal. Cabe recordar que entre el 8% al 10% de la población general, según diferentes estimaciones, presentan elevaciones basales de transaminasas, sin que ello se considere una contraindicación para el inicio de estatinas²³.

La bilirrubina, generalmente, se encuentra en valores normales y siempre se debe considerar el estudio de esta alteración enzimática en el contexto clínico del paciente.

Un porcentaje menor de pacientes sufre elevación de transaminasas, menor a 3 veces su valor basal, luego de comenzar con estatinas; esta especie de “transaminitis” se presenta en el contexto de un paciente totalmente asintomático, siendo transitoria (generalmente dentro de las primeras 12 semanas), reversible, reproducible y dosis dependiente de la estatinas administradas. No existe hepatotoxicidad comprobada ni disfunción hepatocitaria demostrada. La base fisiopatológica de este efecto se debería a cambios en los componentes lipídicos de la membrana hepatocitaria, aumentando su permeabilidad con la consiguiente liberación de enzimas. La normalización al suspender la estatina es prácticamente total¹¹.

El segundo escenario se presenta en el contexto del paciente con elevación entre 3 a 10 veces su valor basal luego del comienzo con estatinas. Este cuadro se presenta en menos del 1% de la población general que recibe estatinas y en reportes con atorvastatina a dosis de 80 mg llegan hasta el 2% ó 3%²⁴. La indicación en este escenario es la suspensión del tratamiento, re-chequear otros hepatotóxicos como el alcohol y

fármacos y evaluar finalmente el cambio de estatinas y/o disminución de la dosis en el contexto del riesgo y potencial beneficio.

El último escenario se presenta cuando luego del inicio con estatinas el paciente se presenta con una elevación enzimática de más de 10 veces el valor basal.

Siempre se debe indagar y profundizar sobre hepatopatías de base que presente el paciente, como infección concomitante con virus de la hepatitis E, herpes virus o varicela-zoster, hepatitis autoinmune, el consumo de medicación potencialmente hepatotóxicas de venta libre (paracetamol) o consumo excesivo de alcohol.

El cuadro de reacción hepatotóxica idiosincrática, previamente descripto, también se presenta con elevación de transaminasas mayores a 10 veces su valor basal¹³.

Como regla general, se acepta que valores de la enzima GPT hasta 1000 UI se relaciona con un efecto fármaco-tóxico y valores que superan las 5000 UI se ven en el contexto de toxicidad por paracetamol, *shock hepático*, envenenamiento por hongos hepatotóxicos u otras hepatotoxinas²⁵.

C.- Elevación de transaminasas previo al inicio de terapia con estatinas

Como se describió previamente, existe un porcentaje no menor de pacientes, que llega en diferentes series al 8%-10%, que se presenta con clara indicación de estatinas y de base presentan un aumento de las enzimas hepáticas²³.

Se conoce que en pacientes con diferentes trastornos del perfil lipídico, hasta el 25% se presentan con alteración basal del hepatograma²⁶.

La causa principal de este escenario es sin duda el contexto del paciente con síndrome metabólico, diabetes y/o resistencia a la insulina, donde el perímetro de cintura marca el depósito patológico adipositorio¹⁵.

Otras causas a descartar y menos frecuentes lo constituyen las infecciones crónicas con virus de la hepatitis C y B, el consumo excesivo de alcohol y el uso de diferentes fármacos de metabolización hepática.

Cabe recalcar que de todas estas causas enunciadas, ninguna constituye una contraindicación formal para la utilización de estatinas, siempre que el cuadro de hepatopatía esté compensado; por el contrario, muchas de éstas en la actualidad tienen una clara indicación de estatinas y otras con potenciales indicaciones.

Conclusiones y recomendaciones

Sin duda alguna, la introducción de las estatinas en la prevención, tanto primaria como secundaria, de la enfermedad cardiovascular ha marcado un antes y un después en el pronóstico de esta enfermedad.

Sin embargo, y a pesar de la disminución en las últimas décadas de la incidencia de la enfermedad cardiovascular, un alto porcentaje de pacientes requiere de este grupo farmacéutico para el manejo de no sólo los trastornos lipídicos, sino también en cuanto a los efectos que van más allá de los

estRICTAMENTE relacionados a los valores de lípidos (efectos pleiotrópicos).

Como es lógico plantear, todo fármaco posee sus efectos adversos y las estatinas no escapan a esta regla; la miopatía y el aumento de la incidencia de nuevos casos de diabetes son las principales y quizás las más estudiadas hasta el momento. El caso de la hepatopatía relacionada a estatinas se discute desde hace más de dos décadas. En la actualidad podemos afirmar con total grado de evidencia dos conceptos fundamentales en cuanto a este tópico; primero que no existe evidencia alguna para afirmar que las estatinas sean hepatotóxicas y que tengamos que tomar recaudos específicos para el control de su uso crónico y durante el seguimiento de la terapia. El segundo punto que se destaca, es el potencial beneficio que tendrían las estatinas en diferentes escenarios, relacionados o no al mayor riesgo cardiovascular del paciente; en este aspecto se destacan principalmente los cuadros relacionados al síndrome metabólico, la diabetes tipo II, el hígado graso no alcohólico y la obesidad abdominal. Todos estos escenarios, con la resistencia a la insulina como factor común, se han visto beneficiados con la utilización de las estatinas en cuanto a su pronóstico general y más aún, como en el caso de la EHGNH, con beneficios derivados de la utilización de este grupo farmacológico.

Para concluir podemos afirmar que la relación entre las estatinas y la hepatotoxicidad se asemeja más a un mito que a una afirmación científica con evidencia establecida; que no sólo no son hepatotóxicas las estatinas, sino que tienen un claro uso potencial para prevenir daño hepático, relacionado directa o indirectamente a factores cardiovasculares establecidos.

Recursos financieros

El autor no recibió ningún apoyo económico para la investigación.

Conflictos de intereses

El autor no presenta ningún conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442.
2. Ferrante D, Linetzky B, Konfino J, King A, Virgolini M, Laspiur S. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2009: Evolución de la epidemia de enfermedades crónicas no transmisibles en la Argentina. Estudio de corte transversal. *Rev Argent Salud Pública* 2011;2(6):34-41.
3. Jones DS, Greene JA. The contributions of prevention and treatment to the decline in cardiovascular mortality: lessons from a forty-year debate. *Health Aff* 2012;31(10):2250-8.
4. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29(4):431-8.
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376(9753):1670-81.
6. Mancini GB, Tashakkor AY, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, Gupta M, Hegele RA, Ng DS, Pearson GJ, Pope J. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian working group consensus update. *Can J Cardiol* 2013;29(12):1553-68.
7. Bader T. The myth of statin-induced hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol* 2010;105:978-80.
8. Davidson C, Leevy C, Chamberlayne E (eds.). *Guidelines for Detection of Hepatotoxicity Due to Drugs and Chemicals*. NIH publication no. 79-313. National Institutes of Health: Bethesda, MD; 1979.
9. Senior JR. Monitoring for hepatotoxicity: what is the predictive value of liver function tests? *Clin Pharmacol Ther* 2009;85(3):331-334.
10. FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. Accessed at: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm. Posted Feb 28, 2012.
11. Dujovne CA. Side effects of statins: hepatitis versus "transaminitis"- myositis versus CPKitis. *Am J Cardiol* 2002;89(12):1411-1413.
12. Björnsson E, Jacobsen E, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol* 2012;56:49-49.
13. Russo MW, Scobey M, Bonkovsky HL. Drug-induced liver injury associated with statins. Review. *Semin Liver Dis* 2009;29(4):412-422.
14. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010;363:1341-1350.
15. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, Pagourelas ED, Theocharidou E, Karagiannis A, Mikhailidis DP, GREACE Study Collaborative Group. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests; in the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study: a post hoc analysis. *Lancet* 2010;376: 1916-1922.
16. Calderon RM, Cubeddu LX, Goldberg RB, Schiff ER. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma. *Mayo Clin Proc* 2010;85:349-356.
17. Georgescu E, Catu D, Stoica R, Ionescu R. Fluvastatin as out-of-label enhancer for early and sustained virological response in chronic hepatitis C treated with peginterferon and ribavirin. *J Hepatol* 2010;52:S110.
18. Tsan YT, Lee CH, Wang JD, Chen PC. Statins and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B infection. *J Clin Oncol* 2012;30:623-630.
19. Abraldes JG, Albillos A, Bañares R, Turnes J, González R, García-Pagán JC, Bosch J. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2009;136:1651-1658.
20. Popovich DG, Tiaras F, Yeo CR, Zhang W. Lovastatin interacts with natural products to influence cultured hepatocarcinoma cell (hep-g2) growth. *Am Coll Nutr* 2010;29:204-210.
21. Lewis JH. Clinical perspective: statins and the liver-harmful or helpful?. *Dig Dis Sci* 2012;57(7):1754-63.
22. Clarke AT, Mills PR. Atorvastatin associated liver disease. *Dig Liver Dis* 2006;38(10):772-777.
23. Gupta N, Lewis J. Review article: the use of potentially hepatotoxic drugs in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1021-41.
24. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N, National Lipid Association Statin Safety Task Force, Liver Expert Panel. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):77C-81C.
25. Björnsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology* 2005;42(2):481-489.
26. 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):1287-1292.