

Miopatías asociadas al uso de estatinas: Un enfoque actual

Christian Bjerre, Luis Elías Aguirre-Fernandez, Valeria Santibáñez, Rocío Santibáñez-Vásquez

Cátedra de Medicina Interna
Universidad Católica de Santiago de Guayaquil

Resumen

Las estatinas son los fármacos de elección para el tratamiento de pacientes con hiperlipidemia, enfermedad cardiovascular, enfermedad coronaria, entre otras. Su seguridad y tolerancia permiten la utilización de los mismos en múltiples áreas de la medicina. No obstante, su consumo a largo plazo está relacionado con la aparición de efectos adversos que afectan la calidad de vida de los pacientes, y por ende, la adherencia al tratamiento. Entre estos se encuentran las miopatías, con una variedad de presentaciones clínicas que van desde leves mialgias hasta rabdomiólisis fatal. La presente constituye una revisión bibliográfica mediante la cual se valorará de forma objetiva la seguridad del uso de estatinas con la finalidad de determinar qué actitud tomar respecto al tratamiento frente a alteraciones musculares

Palabras Clave: estatinas, miopatía, rabdomiólisis, manejo

Abstract

Statins are the drugs of choice for the treatment of hyperlipidemia, cardiovascular disease, and coronary disease, among others. Their safety and tolerance allows its use on multiple branches in medicine. However, its long-term use is associated with adverse effects that affect the quality of life of patients, and therefore, their adherence to treatment. Among these, myopathies are described. They represent a variety of clinical presentations ranging from mild myalgia to fatal rhabdomyolysis. In this literature review, the safety of statin use is assessed objectively in order to determine what attitude should be taken regarding the therapy for muscle disorders.

Keywords: Vstatins, myopathy, rhabdomyolysis, management

Introducción

Las estatinas, inhibidores de la 3-hidroxi-3metilglutairil-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, reducen la síntesis de mevalonato, un precursor importante para la producción de colesterol, por lo que provocan la disminución de lipoproteínas de baja densidad (low density lipoprotein, LDL) en un 25 a 50%.¹ Independientemente de su acción para disminuir el colesterol, las estatinas presentan una serie de propiedades conocidas como efectos pleiotrópicos, como son: estabilización de la placa aterosclerótica, efectos antiinflamatorios, antiagregantes, vasodilatadores, profibrinolíticos, y antitrombóticos.² Estos efectos en conjunto contribuyen a la reducción del riesgo cardiovascular (CV), aumento de supervivencia a largo plazo³ y, por lo tanto, disminución de la mortalidad en pacientes con⁴ o sin riesgo de enfermedad coronaria, lo que hace de estos fármacos la opción más eficaz para el tratamiento de la hiperlipidemia.⁵

Estas drogas han recibido excelente acogida desde su introducción en los años 80.⁶ Un total de 29.7 millones de personas las consumen en los Estados Unidos. Se estima que alrededor de 19.7 billones de dólares fueron invertidos en prescripciones para pacientes ambulatorios en el 2005.^{7,8}

El extenso uso de estos fármacos, considerados seguros y bien tolerados, ha permitido así mismo la posibilidad de reportar diferentes efectos adversos relacionados con su uso prolongado. La evidencia actual muestra una diferente gama de efectos adversos que, en ciertos casos, conllevan a la discontinuación de su uso por parte de los pacientes [Tabla1].^{5,9} Entre estos destacan las miopatías por su potencial gravedad.

El siguiente trabajo pretende revisar los aspectos más relevantes de la evidencia actual disponible respecto a la miopatía inducida por estatinas con el fin de familiarizar al lector con la epidemiología, efectos adversos posibles y con los esquemas de tratamiento recomendados, poniendo énfasis en la seguridad del paciente y forma de monitorizar cualquier irregularidad durante su manejo.

Epidemiología

Se encuentran ciertos inconvenientes al momento de describir la epidemiología de esta condición. Miopatía, mialgia, miositis y rabdomiólisis son términos que se usan inconsistentemente en diferentes estudios. Se han llegado a utilizar inclusive diversas definiciones para el mismo término dificultando la categorización y unificación de criterios. Para dar solución a este inconveniente, la American Heart Association en conjunto con el American College of Cardiology y el National Heart, Lung and Blood Institute han definido 4 síndromes miopáticos relacionados a estatinas [Tabla2].⁸

Tabla 1. Efectos Adversos de la Terapia con Estatinas⁹

Cefalea
Alteración de enzimas hepáticas
Parestesias
Alteraciones gastrointestinales
Miopatías / Mialgias
Rabdomiólisis
Rash
Hipersensibilidad (raro)

Tabla 2. Síndromes Miopáticos Relacionados a Estatinas

Término	Definición
Miopatía por Estatinas	Cualquier trastorno muscular asociado al uso de estatinas
Mialgia	Trastorno muscular con elevación de CK sérico
Miositis	Trastorno muscular con elevación de CK sérica
Rabdomiólisis	Niveles de CK > 10 veces por encima del límite superior asociado a Insuficiencia Renal

La miopatía relacionada a las estatinas suele manifestarse a partir de los 6 meses de iniciada la terapia, aunque existen reportes de efectos adversos presentados a los 3 e incluso al mes de tratamiento.^{6,9}

En un metanálisis se reportó que la incidencia de miopatías ocurre en 5 pacientes por 100 000 personas/año.¹⁰ Según el Sistema de Reporte de Eventos Adversos de la FDA, la incidencia de rabdomiólisis fatal se estima en 1.5 muertes por 10 millones de

prescripciones médicas escritas. 11 La mayor incidencia se reportó con cerivastatina con aproximadamente 100 casos de muerte documentados y cientos sin documentar, razón por la que fue retirada del mercado en agosto del 2001.11-13 En otros estudios epidemiológicos la rabdomiólisis no fatal varía desde 1.6 a 4.2 pacientes por cada 100 000 personas/año.13-14 En pacientes que reciben monoterapia se ha descrito rabdomiólisis en 0.01-0.05% de los casos.15 El dolor o mialgia ha presentado una incidencia que varía entre 2-7%15 y 7-15 %,16-17 sin embargo, las mialgias que no cursan con elevación de creatin-fosfoquinasa (CPK) raramente son reportadas, por lo que estas cifras se consideran subestimadas.

Se ha descrito que la frecuencia de la miositis verdadera fluctúa entre el 1 a 5 % y la de miopatía asociada a monoterapia se observa en un 0.2% a 7%.18 Según reportes, la interacción con otros medicamentos aumenta esta incidencia en un 1%.19 Finalmente la presencia de elevación asintomática de CPK se reporta de manera amplia en un 11 a 63% de los casos.13-17 Actualmente las estatinas que presentan mayor tasa de efectos miotóxicos son la atorvastatina y la simvastatina.6

La serie de casos de miopatías relacionadas al consumo de estatinas provocaron, en consecuencia, la realización de protocolos para mejorar controles de supervisión y seguridad de estos medicamentos.12,20 En base a nuestra búsqueda no podemos afirmar que en el Ecuador exista información documentada respecto a la incidencia de casos de miopatía relacionada al uso de estatinas. Las terapias, el tipo de estatina, las dosis utilizadas y las combinaciones con otros fármacos no forman parte de protocolos estandarizados, siendo probable que varíen según el establecimiento y experiencia clínica.

Factores de Riesgo

Dentro de los factores de riesgo que aumentan la posibilidad del desarrollo de miopatía, se encuentran diferentes variables que operan previamente o durante el consumo de estatinas y que engloban: características propias del paciente, agentes que provocan un aumento de la vida media del fármaco o un aumento de su concentración a nivel muscular, el uso de medicación concomitante, y factores que aumentan la susceptibilidad del músculo a la injuria.6,21 [Tabla 3].

La asociación entre los trastornos del músculo esquelético y estatinas es conocida y se reporta en la literatura.12,15 Entre las razones por las que el músculo esquelético resulta más susceptible a los efectos nocivos de las estatinas en comparación a otros órganos destacan su gran masa y su alta vascularización que lo expone a una mayor concentración de drogas circulantes.16

Tabla 3. Factores de Riesgo asociados a Miopatía⁶
Edad avanzada
Sexo femenino
Bajo índice de masa muscular
Enfermedad multisistémica (ej: Diabetes Mellitus)
Enfermedades que afectan la función de riñones o hígado
Hipotiroidismo no tratado
Interacciones medicamentosas (ver tabla 4)
Ejercicio vigoroso
Exceso de alcohol
Infecciones concurrentes
Cirugía o trauma mayor
Dieta (exceso de jugo de toronja o arándano)
Factores genéticos (Ej: Polimorfismos de isoenzimas del citocromo P450, defectos heredados del metabolismo muscular, características que afecten el metabolismo oxidativo de los ácidos grasos)

Patogénesis

Los mecanismos por los cuales las estatinas podrían inducir miopatías no han sido dilucidados en su totalidad. Se sugiere que el efecto nocivo depende de la dosis y del tipo de estatina utilizada.12

Al bloquear la síntesis de colesterol en la fase inicial del proceso, las estatinas inhiben a su vez la producción de metabolitos importantes para el funcionamiento normal del miocito esquelético como son la ubiquinona, dolicoles y otros isoprenoides prenilados. Existen teorías que sostienen que la inhibición de los metabolitos derivados del mevalonato es causante de esta miopatía.8,22 Esta teoría se ve apoyada por el hecho de que inhibidores de la escualeno reductasa (fármacos que inhiben la producción del colesterol sin afectar la producción de metabolitos isoprenilados) producen una reducción de la miotoxicidad de hasta 50 veces la alcanzada por la atorvastatina y simvastatina en estudios in vitro.23

Decremento de los niveles de enzima q10

La ubiquinona, o coenzima Q10, es un componente esencial de la mitocondria, desempeñando un papel protagónico en el sistema de transporte de electrones como agente antioxidante al participar en el mecanismo celular de respiración aeróbica y aportando con alrededor del 95% de la energía corporal.24 Su déficit estaría asociado con una deficiencia de la fosforilación oxidativa y producción de ATP mitocondrial,25 perjudicando el metabolismo energético muscular y contribuyendo así, al desarrollo de miopatía y síntomas musculares. Las estatinas reducen las reservas de ubiquinona y mevalonato, reflejado en concentraciones reducidas de los mismos, tanto a nivel plasmático como a nivel de reservas en un 25 a 50%.26 Si bien es cierto que no existen datos suficientes para demostrar un efecto causal entre el déficit de ubiquinona con el uso de estatinas, en ocasiones anecdóticas y en ciertos ensayos clínicos el

suplemento de coenzima Q10 ha tenido efectos benéficos en los síntomas relacionados con la miopatía.^{25,27} Sin embargo, existen resultados controversiales en otros estudios²⁸ por lo que se necesita de más evidencia. Con respecto a la disminución de la producción de ATP en mitocondrias expuestas a estatinas, no se ha podido encontrar una relación causal entre ellos; no obstante, se ha demostrado un aumento en la tasa de conversión de lactato/piruvato sérico en pacientes, sugiriendo un aumento de producción de energía por medio de la vía anaerobia, especialmente en aquellos que efectúan ejercicio físico concomitante al consumo de estatinas.²⁹

Otros mecanismos asociados a la inhibición de la síntesis de colesterol

Existen otros mecanismos también descritos que explican la generación de síntomas musculares asociados a estatinas. Estos eventos se generan a partir de un denominador común, la inhibición de la HMGCoA reductasa.

El conjunto de estos sucesos es responsable de la producción de miopatías, y no un solo mecanismo en sí. Estos son:

- a. Inducción de la apoptosis en las miofibrillas por depleción de isoprenoides reguladores
- b. Agotamiento de intermediarios secundarios
- c. Alteraciones de la conductancia de los canales de cloruro en los miocitos
- d. Disminución del contenido de colesterol en la membrana de las células musculares causando su inestabilidad
- e. Reducción de las proteínas fijadoras

La selenocisteína, los dolicoles e incluso la ubiquinona y proteínas ligadoras de guanosa trifosfato (GTP) -Rho, Ras y Rac- surgen de un proceso denominado isopentenilación, el cual es llevado a cabo por un ARNt. La reducción de este ARNt afecta no solo la isopentenilación, sino también la N – glicosilación, el transporte de electrones en la membrana mitocondrial y el tráfico de las proteínas asociadas a membrana; alterando la correcta miogénesis y regeneración muscular.¹⁶

Otros pasos en la síntesis del colesterol también se ven afectados, como son: la isoprenilación, farnesilación y geranylgeranilación que regulan la actividad de proteínas ligadoras de GTP provocando un aumento en el calcio citosólico y la activación de la apoptosis mediada por mitocondrias. Dichas proteínas ligadoras regulan la recuperación de fibras musculares tras el ejercicio, lo que explica también la relación entre el uso de estatinas y su efecto miopático vinculado a este.³⁰

Tabla 4. Principales Interacciones con estatinas³⁶	
Inductor	Inhibidor
CYP 3A4	(atorvastatina, simvastatina, lovastatina)
Barbituricos	Amiodarona
Carbamazepina	Azoles ^c
Ciclofosfamida	Ciclosporina A ^b
Dexametasona	Corticoides
Fenitoina	Inhibidores de la proteasa
Fenobarbital	Macrolidos ^b
Troglitazona	Midazolan
	Tamoxifeno
	Tacrolimus
	Verapamilo y diltiazem
	Jugo de Toronja/Uva > 1 litro/día
CYP2C9 (fluvastatina)	
Fenitoina	Fluconazol
Fenobarbital	Ketoconazol
Rifampicina	Sulfafenazol
Otros	Mecanismo
Digoxina ^a	La atorvastatina y la simvastatina la aumentan Inhibe la glucuronización
Fibratos (gemfibrozilo) ^b	Disminuye extracción hepática
Niacina ^d	Desconocido
Warfarina ^a	Unión a proteínas Metabolito hepático 2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1 ^a 2, 3 ^a 4
Otros: resinas, antiácidos	Disminución de la absorción
Rabdomiólisis reportada con: (a) Todas las estatinas, (b) todas excepto fluvastatina, (c) atorvastatina, lovastatina, simvastatina, (d) lovastatina, pravastatina, simvastatina, menos frecuente que con fibratos	

Existe, a su vez, una teoría que sostiene que el bloqueo de la producción de colesterol produce inestabilidad en las membranas celulares del músculo liso al disminuir su disponibilidad. Mínimos cambios en la relación colesterol:fosfolípidos, pueden inclusive modificar la excitabilidad del sarcolema al afectar los canales de cloruro, potasio y sodio.³¹

También han surgido hipótesis que involucran las características bioquímicas de las estatinas. Se especula que existen mayores posibilidades de que las estatinas lipofílicas (cerivastatina, lovastatina y simvastatina) causen mayor miotoxicidad ya que su conformación les permitiría entrar más fácilmente al sarcolema³² y así producir más daño.

En la siguiente figura se presenta un esquema de los procesos fisiopatológicos antes mencionados.³⁰

Estatinas e interacciones medicamentosas

La evidencia que vincula el aumento de miotoxicidad a la terapia combinada es sólida.³³ Se ha descrito que hasta la mitad de los casos de miopatía asociada a estatinas se relacionan con interacciones medicamentosas.¹¹ El riesgo de rabdomiólisis y miopatías aumenta cuando las estatinas son administradas conjuntamente con otros fármacos que atraviesan una misma vía metabólica, la vía del citocromo P450. Normalmente, la mayor parte de las estatinas se unen a proteínas plasmáticas por lo que existe una mínima exposición de la droga activa a nivel sistémico.³⁴ Estas son posteriormente metabolizadas por la isoenzima 3A4 del CYP 450. Las excepciones a esta regla son la fluvastatina, que es metabolizada principalmente por la isoenzima 2C9, y la pravastatina que es transformada a nivel hepático y no hace uso del citocromo P450³⁴ y la rosuvastatina, metabolizada por las isoenzimas CYP2C9 y 2C19, que reporta menor tasa de alteraciones musculares.^{35,22} [Tabla 4].

La razón por la que la administración de gemfibrozilo conlleva a una mayor predisposición a desarrollar miopatía cuando se administra conjuntamente con estatinas está vinculada a mecanismos farmacocinéticos que lo distinguen del fenofibrato. Se piensa que la razón radica no solo en que las estatinas deben metabolizarse por el CYP450 (dado a que son lipofílicas y es necesaria su hidrolización para facilitar su dilución en agua y excreción renal subsecuente), sino también en que sufren parcialmente procesos de glucuronidación en los que se encuentran involucradas familias de enzimas compartidas por el gemfibrozilo y no por el fenofibrato. El gemfibrozilo logra inhibir la glucuronidación de los metabolitos de estatina lo que conlleva a una mayor concentración de estos en plasma.³⁶ Existe así mismo otra posible vía de metabolización mediada por gemfibrozilo (la inhibición de la CYP 2C8) que podría contribuir al aumento de la concentración de estatinas y al daño a nivel de musculo esquelético.³⁷

Puesto que el gemfibrozilo no altera la farmacocinética de la lovastatina, es posible administrarlos de forma conjunta en casos de que la terapia combinada sea requerida (una vez agotada toda posibilidad de terapia conjunta de estatinas con otros fármacos como niacina o aceites de pescado).

Tabla 5. Recomendaciones para el manejo de miopatía asociada a estatinas
<p>1. Pacientes asintomáticos</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Monitoreo rutinario de Ck no es requerido excepto en pacientes de alto riesgo b. Si el Ck es medido <ul style="list-style-type: none"> i. CK < 5 SVN ii. CK ≥ 5 – 10 SVN: Monitoreo de síntomas y determinación de CK periódica iii. CK ≥ 10 SVN: Descontinuar estatina y reconsiderar los riesgos/beneficios del tratamiento <p>2. Pacientes Sintomáticos</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Reconsiderar riesgos y beneficios del tratamiento b. Síntomas tolerables <ul style="list-style-type: none"> i. Seguir las recomendaciones de acuerdo a los niveles de CK anteriormente descritos ii. Se puede intentar agua tónica o suplemento de coenzima Q10 c. Síntomas intolerables o valores séricos de CK ≥ 10 SVN, detener la estatina <ul style="list-style-type: none"> i. Una vez que los niveles de CK vuelvan a la normalidad: <ul style="list-style-type: none"> -Probar con estatinas para intentar reproducir los síntomas -Cambiar a regímenes de estatinas utilizados en pacientes intolerantes <ul style="list-style-type: none"> Fluvastatina XL 80 mg y Ezetimibe 10 mg/día Atorvastatina 10 mg 2 veces por semana y Ezetimibe 10 mg/día Rosuvastatina (2.5-10 mg) 2 o 3 veces por semana Atorvastatina (10-40 mg) Intentar suplementación con coenzima Q10 <p><i>Si el paciente no tolera o se encuentra reacio a intentar otro tratamiento con estatinas, utilizar otras drogas hipolipemiantes incluyendo levadura roja o aféresis de LDL en casos en pacientes calificados.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> d. Pacientes con insuficiencia renal aguda o CK > 10.000 U/L <ul style="list-style-type: none"> i. Cuando se encuentre recuperado, considerar riesgo/beneficio de la terapia con estatinas. <p>Se recomienda el uso de otros hipolipemiantes con precaución.</p>
<p>* Cuando se determine una elevación del CK, descartar causas comunes de esta elevación como aumento de la actividad física, trauma, infecciones, hipotiroidismo, alcohol y cocaína.</p>

Resulta pertinente mencionar que tanto un panel de expertos del American College of Cardiology ACC, American Heart Association (AHA) y del NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute)³⁶ dedicado a evaluar la seguridad del uso de estatinas tras valoración de 8 ensayos clínicos controlados de terapia combinada estatinas-fibratos, como un metanálisis de 36 ensayos clínicos relacionados a la incidencia de miopatías en la terapia combinada con estos fármacos concluyeron que los beneficios de la misma (usada como último recurso) superan a los posibles riesgos, apreciándose tasas de incidencia de miopatía de tan solo el 1% y 0.12% en cada caso respectivo.

Manejo

La principal forma de abordaje es la prevención. Se recomienda que se recurra de ser posible a las dosis efectivas más bajas de estatinas para el tratamiento con la finalidad de reducir el riesgo de miopatía, especialmente en los pacientes de alto riesgo.¹⁴ En caso de que el paciente refiera debilidad muscular o dolor y decoloración de la orina, es necesario descontinuar el tratamiento con el medicamento.

Aquellos pacientes que presenten mialgias sintomáticas necesitan ser evaluados para determinar su perfil clínico y enzimático. En caso de que las manifestaciones sean ligeras o moderadas, se recomienda continuar con el tratamiento. Por otra parte, si la manifestación sintomatológica es grave se debe interrumpir inmediatamente la medicación e indicar una droga hipolipemiente de otra clase (secuestradores de sales biliares, inhibidores de la absorción de colesterol en el intestino como ezetimibe, o niacina).^{14,38}

Se ha descrito cierta mejoría sintomática en pacientes con dolores musculares causados por estatinas al momento de administrar 200 mg diarios de Coenzima Q o por medio del uso de agua tónica antes de dormir.²⁷ No se recomienda la evaluación rutinaria de CPK en pacientes asintomáticos, sin embargo el encontrar niveles elevados (5-10 veces por encima del límite superior) debe efectuarse un monitoreo periódico y descartarse las causas más comunes de miopatía (alcohol, ejercicio, cocaína e hipotiroidismo).^{9,16,30,39}

En la siguiente tabla se presenta un esquema de manejo aplicable a estos pacientes.³⁰

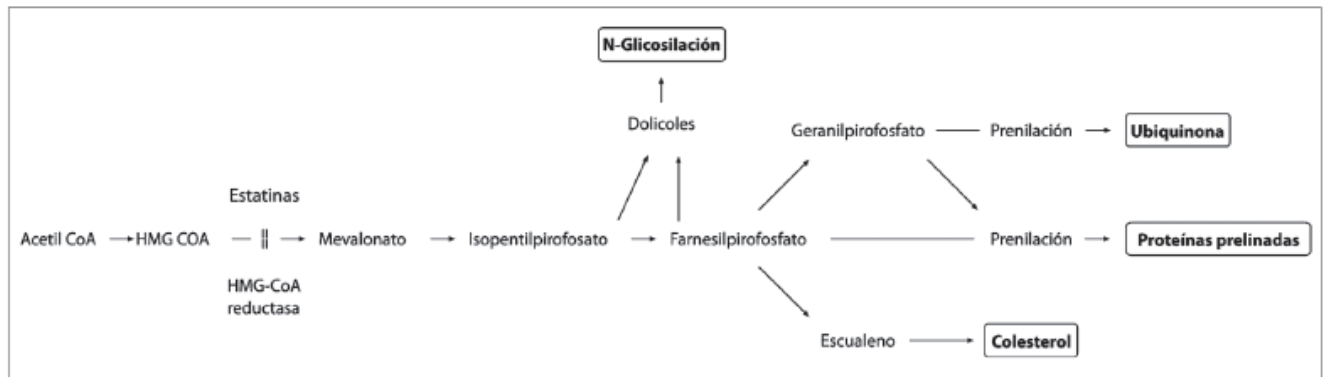


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos de la miopatía asociada a estatinas

Conclusión

Si bien la incidencia de miopatías se considera rara, resulta relevante por su gravedad. La falta de protocolos estandarizados para el tratamiento con estatinas y de seguimiento estricto de los pacientes es muy elevada en nuestro país debido al nivel socioeconómico en el que este se encuentra, no permite la estimación correcta de la epidemiología de las miopatías asociadas a estatinas en nuestro medio. Se ha demostrado un elevado nivel de factores de riesgo para esta patología en estudios limitados a poblaciones locales.⁴⁰ Por lo que es necesario tomar medidas apropiadas en el manejo de estos pacientes.

Resultaría ideal obtener una medición de CPK basal en pacientes con estos factores de riesgo antes de iniciar la terapia con estatinas, ya que en la eventualidad de presentar síntomas de daño muscular, se podrían comparar la variabilidad en los niveles a lo largo del tiempo para identificar la existencia de daño en músculo esquelético. La realización de estudios epidemiológicos es de gran interés para el conocimiento de la incidencia de la miopatía inducida por estatinas en nuestra población, así como la documentación de otros datos de importancia como son las estatinas más utilizadas, su dosificación usual prescrita y los eventos adversos más comunes relacionados a su consumo.

Bibliografía

- Perler BA. The effect of statin medications on perioperative and long-term outcomes following carotid endarterectomy or stenting. *Semin Vasc Surg.* 2007 Dec;20(4):252-8
- Finkel R, Clark M, Cubeddu L. Hyperlipidemias. In: Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology. 4th Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2009. Chapter 21; 253 – 255
- Heart Protection Study Collaborative, Mihaylova B, Briggs A, Armitage J, Parish S, Gray A, Collins R. Lifetime cost effectiveness of simvastatin in a range of risk groups and age groups derived from a randomised trial of 20,536 people. *BMJ.* 2006 Dec 2;333(7579):1145
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/ BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:7-22
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002; 106:3143-4421
- Sathasivam S, Lecky B. Statin induced myopathy. *BMJ* 2008;337:a2286.
- Oskarsson B. Myopathy: Five New Things. *Neurology Clinical Practice* 2011; 76 (suppl 2):S14-S19.
- Quiceno G, Cush J. Iatrogenic Rheumatic Syndromes in the elderly. *Rheum Dis Clin N Am.* 2007; 33:123-134
- Patel B, Choudhury M. Rhabdomyolysis with simvastatin. *BMJ Case Reports* 2011; 1-4
- Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006; 97:52C–60C
- Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 2002;346:539-540
- Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40:567-572
- Gounden R, Blockman M. Statin-induced myopathy. *Cardiovascular Journal of Africa* Vol 19, No 3, May/ June 2008. 156-157
- Thompson PD, Clarkson P, Kara RH. Statin associated myopathy. *JAMA* 2003;289(13): 1681–90
- Jacobson TA. Combination lipid-lowering therapy with statins: safety issues in the postcerivastatin era. *Expert Opin Drug Saf.* 2003; 2:269-286
- Klopstock T. Drug-induced myopathies. *Curr Opin Neurol* 2008, 21:590–595
- Mohaupt M, Karas R, Babychuk E, Sanchez-Freire V, Monastyrskaya K, Iyer L, et al. Association between statin-associated myopathy and skeletal muscle damage. *CMAJ* 2009;181(1-2):E11-E18
- Oh J, Ban M, Miskie B, Pollex R, Hegele R. Genetic determinants of statin intolerance. *Lipids in Health and Disease* 2007, 6:7
- Feher M, Foxton J, Banks D, Lant AF, Wray R. Longterm safety of statin-fibrate combination treatment in the management of hypercholesterolaemia in patients with coronary artery disease. *Br Heart J* 1995; 74: 14–7
- McKenney JM. Report of the National Lipid Association's Statin Safety Task Force. *Am J Cardiol* 2006;97(suppl):S1-98
- Shek A, Ferrill MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother* 2001;35:908 –917
- Turpin-Fenoll L, Pascual M, Martín-Estefanía C. Estatinas y patología neuromuscular. *Rev Neurol.* 2008; 47 (1):46-51.
- Nihimoto T, Tozawa R, Amano Y, Wada T, Imura Y, Sugiyama Y. Comparing myotoxic effects of squalene synthase inhibitor, T-91485, and 3-hydroxy-3- methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors in human myocytes. *Biochem Pharmacol.* 2003 Dec 1;66(11):2133-9.
- Ernster, L; Dallner, G (1995). Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochimica et Biophysica Acta* 1271 (1): 195–204
- Casso G, Kelly P, McNurlan M, Lawson E. Effect of Coenzyme Q10 on Myopathic Symptoms in Patients Treated With Statins. *Am J Cardiol.* 2007;99:1409 –1412
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM et al, ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA.* 2006 Apr 5;295:1556-1565. Epub 2006 Mar 13

27. Thompson PD, Marcoff L. The role of coenzyme Q10 in Statin-Associated Myopathy. *JACC* 2007; 49: 2231-7
28. Young MJ, Florkowski CM, Molyneux SL, McEwan RG, Frampton CM, George PM, et al. Effect of coenzyme Q10 Supplementation on Simvastatin-Induced Myalgia. *Am J Cardiol.* 2007;100:1400 –1403
29. Capachione JF, Sambuughin N, Bina S, Mulligan LP, Lawson TD, Muldoon SM. Exertional Rhabdomyolysis and Malignant hyperthermia in a Patient with Ryanodine Receptor Type 1 Gene, L-type Calcium channel alpha-1 Subunit Gene, and Calsequestrin- 1 Gene Polymorphisms. *Anesthesiology* 2010; 112:239 – 44
30. Venero CV, Thompson PD. Managing Statin Myopathy. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2009; 38: 121–136
31. O'Keefe JH Jr, Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R. Optimal lowdensity lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:2142-2146
32. Paoletti R, Corsini A, Bellostta S. Pharmacological interactions of statins. *Atheroscler Suppl* 2002;3(1):35–40
33. Tal A, Rajeshawari M, Isley W. Rhabdomyolysis associated with simvastatin-gemfibrozil therapy. *South Med J* 1997;90:546 –547
34. Corsini A, Bellostta S, Baetta R, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* 1999;84:413–28
35. Mc Taggart F, Buckett L, Davidson R, Holdgate G, Mc Cormick A, Schneck D, et al. Preclinical and clinical pharmacology of rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Am J Cardiol.* 2001; 87 (suppl): 28B-32B.
36. Davidson M, Armani A, McKenney J, PharmD, Jacobson T. Safety Considerations with Fibrate Therapy. *Am J Cardiol* 2007;99[suppl]:3C–18C
37. Owczarek J, Jasinska M, Orszulak-Michalak D. Drug-induced myopathies: an overview of the possible mechanisms. *Pharmacol Rep* 2005;57:23–34
38. Evans M, Rees A. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on skeletal muscle: are all the statins the same? *Drug Saf* 2002;25(9):649–63.
39. Jacobson T. The Safety of Aggressive Statin Therapy: How Much Can Low-Density Lipoprotein Cholesterol Be Lowered? *Mayo Clin Proc.* 2006;81(9):1225- 1231.
40. Garcia-Santibañez R, Santibañez V, Bjerre C, Sanchez GE, Santibañez-Vasquez R. Epidemiología del Ictus entre los años 2007-2009 en el Hospital Regional Dr. Teodoro Maldonado Carbo. *Rev. Ecuat. Neurol.*2010; 19 (1-2):10-15.