

## SEGURIDAD DE LAS ESTATINAS

## SAFETY OF STATINS

*Teodoro J. Oscanoa, Napoleón Paredes-Pérez, Frank Lizaraso-Soto*

---

El descubrimiento de las estatinas marco un hito en la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares, donde el colesterol tiene un rol fisiopatológico central. Progresivamente han ingresado nuevas estatinas, siendo 7 las actualmente vigentes, que según últimos estudios metaanalíticos no revelan diferencias significativas en su efectividad medida por resultados de morbimortalidad cardiovascular. Por lo tanto, en la selección de una determinada estatina, podría ser de gran importancia los aspectos de seguridad y costos. Las dos reacciones adversas de mayor interés de las estatinas son la rabdomiolisis y el riesgo de diabetes mellitus tipo 2; la primera, es una reacción adversa que apareció casi desde el nacimiento de estos fármacos y significó el retiro de cerivastatina; mientras que la segunda, es una revelación reciente. Resulta de sumo interés el hecho que son significativas las diferencias entre las diferentes estatinas, en relación con las dos reacciones adversas señaladas.

**Palabras claves:** estatinas, reacciones adversas, rabdomiolisis, seguridad

**Abstract**

The discovery of statins, was a landmark in primary and secondary prevention of cardiovascular disease, where cholesterol plays a central pathophysiologic role.

Currently there are 7 statins, which according to recent meta-analytic studies did not reveal significant differences in effectiveness measured by results of cardiovascular morbidity and mortality. This means that the selection of a particular statin, could be very important aspects of safety and cost. The two adverse reactions greater interest currently on statins are rhabdomyolysis and risk of type 2 diabetes mellitus; the first is an adverse reaction appeared almost from the birth of these drugs and caused the withdrawal of cerivastatin, while the second has been recently reported. Significant differences have been reported between different statins, in relation to the two mentioned adverse reactions.

**Ket words;** statins, adverse drugs reactions, Rhabdomyolysis, safety

---

1.-Teodoro J. Oscanoa

Instituto de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad de San Martín de Porres. Sección Farmacología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Hospital Almenara, Departamento de Medicina Interna. Lima, Perú.

2.-Napoleón Paredes-Pérez

Director del Instituto de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad de San Martín de Porres. Lima, Perú.

3.-Frank Lizaraso-Soto

Facultad de Medicina de la Universidad de San Martín de Porres. Lima, Perú.

Financiación: Instituto de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad de San Martín de Porres

Nombre completo y dirección del autor responsable de la correspondencia:

Dr. Teodoro Julio Oscanoa Espinoza.

Dirección: Departamento de Medicina Interna del Hospital Almenara. Av. Grau 800 Hospital Almenara. Av. Grau 800. Lima 15033. LIMA PERU.

Teléfono: 324 2983 anexo 44081.

Correo Electrónico: tjoscanaoae@gmail.com toscanaoae@usmp.pe

Conflictos de interés de los autores: Ninguna.

---

## Introducción

En el mundo de los Premios Nobel, al colesterol se le conoce como "la pequeña molécula más condecorada de la biología", así fue definido por Michael Brown y Joseph Goldstein, durante su discurso de recepción del Premio Nobel en 1985, previamente otros 12 grupos de investigación habían sido galardonados con este premio, en esta misma área de investigación.<sup>1</sup> La historia del colesterol y las estatinas están muy ligadas, tienen más de 200 años y 13 Premios Nobel, curiosamente ninguno por el descubrimiento de las estatinas. El colesterol fue aislado por primera vez (a partir de una muestra de cálculos biliares) por François Poulletier de la Salle en 1769. El francés Michel E. Chevreul le puso el nombre "colesterina" (o "bilis solida", del griego khole, bilis y stereos, sólido). La elucidación de la estructura del colesterol fue premiada con 4 premios Nobel (1928, 1939, 1947, 1950). El descifrar el mecanismo de la síntesis y metabolismo del colesterol fue merecedor de los Premios Nobel de 1964, 1965 y 1985. La asociación del colesterol con la aterosclerosis que se inició en 1904 con el patólogo Félix Marchand, quien acuñó el término "aterosclerosis" y sugirió que éste era responsable de los procesos obstructivos arteriales. En 1908, el clínico A.I. Ignatowski describió las relaciones entre las comidas ricas en colesterol y la aterosclerosis experimental. En 1910, Adolf Windaus demostró que los ateromas arteriales contenían 20 veces más de colesterol que las arterias normales, en 1913 este científico ruso demostró que los conejos alimentados con yemas de huevo (que contiene grandes cantidades de colesterol), desarrollan aterosclerosis con los depósitos típicos en los vasos sanguíneos.<sup>2</sup> Desafortunadamente, los estudios que condujeron a la conexión del colesterol con la aterosclerosis, no tuvieron la misma suerte de ser premiados con la máxima presea de la investigación.

### Historia de las estatinas

La historia del descubrimiento de las estatinas por el científico japonés Dr Akira Endo, es una obra maestra de cómo nacen las nuevas ideas en la medicina. El Dr Endo, nació dentro de una familia de agricultores, cuyo abuelo era un estudioso de los hongos y setas, afición que entusiasmó y contagió a su nieto desde su niñez. En 1957, después de graduarse, se unió a un grupo de microbiólogos de la compañía Sankyo en

Tokyo, quienes estaban trabajando en una nueva pectinasa que hidrolizaba la pectina que contaminaba el vino y acidificaba. En 1958, encontró un hongo parásito de las uvas (*Coniothyrium diplo-diella*) que era un potente productor de pectinasa. En 1964 fascinado por los trabajos del premio Nobel Konrad Bloch escribió una carta para formar parte del grupo de investigación sobre la biosíntesis del colesterol, pero no consiguió su objetivo. El Dr. Endo vivió en la era dorada de las síntesis de nuevos antibióticos, cuyo origen primario a partir de hongos, mediante actividad enzimática podían explicar su actividad bactericida. Cuenta en artículo autobiográfico, que al trabajar en Nueva York vio la diferencia entre la población japonesa y la americana en relación con el problema de la obesidad; dado que en ese tiempo ya se había establecido las relaciones entre colesterol y la enfermedad aterosclerótica, pensó que si los hongos pueden producir sustancias contra las bacterias causante de infecciones, quizás no sería demasiado absurdo pensar que podrían producir enzimas para prevenir o modificar el metabolismo del colesterol en humanos. Inspirado en la historia de Fleming y la penicilina, el Dr Endo terminó de evaluar 3800 muestras de hongos y encontró en uno de ellos, una actividad potente inhibitoria del mevalonato, a esta sustancia lo denominó citrinin, el cual posteriormente se demostró que tenía una actividad inhibitoria de la HMGCoA reductasa ( $\beta$ -hidroximetilglutaril coenzima A), desafortunadamente los estudios se suspendieron por las graves lesiones renales que el producto ocasionaba en ratas. En 1972, logra aislar a partir de otro hongo, el *Penicillium citrinum* Pen-51, otro inhibidor de la síntesis de colesterol, denominándolo compactin, que pasaría a ser la primera estatina de la historia. Un obstáculo que tuvo que sortearse fue que el compactin no disminuía el colesterol sérico en ratas, perros ni monos, afortunadamente se encontró que en gallinas si se producía este efecto. En 1978 se inician las primeras pruebas clínicas del compactin y en 1980 la investigación fue paralizada, por el hallazgo de linfoma en perros tratados con dosis altas de este compuesto (100 a 200mg/kg/día por 2 años; es decir, cerca de 200 veces las dosis a administrar en humanos).<sup>2</sup> En 1978 el Dr Endo aisló otro inhibidor de la reductasa a partir del hongo *Monascus ruber*, al

que se denominó monacolin K. Paralelamente y en base a los trabajos del Dr Endo, la compañía Merck en 1979 aisló el mevinolin a partir del hongo *Aspergillus terreus*. Ese mismo año se comprobó que tanto monacolin K y mevinolin eran la misma sustancia (lovastatina). En 1987, la FDA aprueba la comercialización de lovastatina. La demora de 8 años desde su descubrimiento hasta su comercialización fue porque inicialmente hubo ciertos indicios que lovastatina estaba asociado con cáncer en perros de experimentación, sin embargo, esto no fue confirmado con ulteriores estudios.<sup>2</sup> Actualmente, se comercializan 7 estatinas, divididas en 2 grupos, el primer grupo son estatinas naturales o derivados de hongos (lovastatin, simvastatin, pravastatin). El segundo grupo, con estatinas completamente sintéticas (cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina). El año 2001 se retiró del mercado cerivastatina.

#### Farmacodinamia

Las estatinas tienen 2 principales efectos farmacológicos: hipolipemiente y pleiotrópicos. El efecto hipolipemiente se debe a su vez a 2 mecanismos principales:

- Inhibición de la  $\beta$ -hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa: HMG-CoA reductasa cataliza el paso de la HMG-CoA mevalonato en una cadena que finaliza con la síntesis del colesterol ("cascada de síntesis de colesterol"). Las estatinas tienen una estructura química parecida a la HMG-CoA, por consiguiente se trata de una inhibición competitiva. La afinidad de las estatinas por la enzima es de 1.000 a 10.000 veces la del sustrato natural. El efecto neto es la disminución en la síntesis de colesterol por el hepatocito.

- Aumento de los receptores de LDL (LDL-R) hepáticos: El efecto principal de la disminución de síntesis de colesterol a nivel de hepatocito, por la inhibición competitiva sobre HMG-CoA reductasa por parte de las estatinas, es un incremento de receptores hepáticos para el colesterol-LDL, por consiguiente, aumentan la captación celular de las moléculas LDL, favoreciendo su depuración y disminuyendo su concentración sanguínea. El efecto clínico de una caída en el LDL sanguíneo es una reducción del riesgo cardiovascular.

El mecanismo intracelular del aumento de los receptores de LDL en la membrana de hepatocitos inducido por estatinas, seguirían los siguientes

pasos 3 :

- A consecuencia de la disminución en la síntesis de colesterol hepático por las estatinas y a una concentración crítica de colesterol en la membrana del retículo endoplásmico, las SREBPs (Sterol Regulatory Element Binding Proteins 1 y 2:) se unen a dos proteínas reguladoras: SCAP (SREBP-cleavage activating protein: proteína activadora a través del clivaje de SREBP) e Insig (insulin induced gene) 1 y 2. Los SREBPs son factores de transcripción y forman parte de una cascada de señales celulares responsable de la regulación de la expresión de gen que sintetiza receptores de LDL (LDL-receptor o LDL-R).

- Cuando disminuye la concentración del colesterol en el retículo endoplásmico, las Insigs se disocian del complejo SREBP-SCAP, permitiendo que el complejo migre al aparato de Golgi, donde SREBP es escindido secuencialmente por S1P y S2P (site 1 and 2 proteases: proteasas del sitio 1 y 2 respectivamente).

- Los SREBPs activados difunden y cruzan la membrana nuclear del hepatocito donde se unen a SRE (Sterol Regulatory Element o elemento regulador de esteroides), el resultado de esta acción es un incremento en la transcripción del gen LDL-R que traerá como consecuencia un aumento en la expresión de los receptores de LDL en la membrana celular del hepatocito.

- El SREBP escindido migra al núcleo celular donde actúa como factor de transcripción uniéndose al SRE (Sterol Regulatory Element: elemento regulador de esteroides) de una serie de genes relevantes en la homeostasis celular y corporal de esteroides, regulando su transcripción.

- Los SREBPs activados difunden y cruzan la membrana nuclear del hepatocito donde se unen a SRE (Sterol Regulatory Element o elemento regulador de esteroides), el resultado de esta acción es un incremento en la transcripción del gen LDL-R que traerá como consecuencia un aumento en la expresión de los receptores de LDL en la membrana celular del hepatocito. Los genes regulados por el sistema Insig-SCAP-SREBP incluyen a los del Receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL-R).

Se denominan efectos pleiotrópicos (de la palabra inglesa pleiotropic que a su vez proviene de, griego pleio-n, más, y tropos, giro o vuelta) de las estatinas a "los otros efectos" diferentes de los

hipolipemiantes propiamente dicho, que pueden ser resultado de 4 :

- Acción independiente del efecto hipolipemiante pero dependiente de la Inhibición de la  $\beta$ -hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, tales como la resultante de la depleción celular del mevalonato.
- Acciones independientes de la Inhibición de la  $\beta$ -hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa.
- Distintas combinaciones de las anteriores.

Los efectos pleiotropicos más estudiados y de aplicación clínica son los relacionados con sus efectos favorables cuando se administra a pacientes con síndromes coronarios agudos (infarto agudo de miocardio, angina inestable) estabilizando la placa aterosclerótica, al respecto se han esbozado los mecanismos implicados 4 :

- Mecanismo de acción de las estatinas sobre el metabolismo lipídico: Las estatinas inhiben la síntesis de colesterol endógeno, especialmente a nivel hepático, por consiguiente disminuye el contenido de colesterol celular y estimula la actividad del receptor de LDL aumentando su número a nivel de la membrana del hepatocito. Al incrementarse el catabolismo de lipoproteínas aterogénicas circulantes (LDL-C, VLDL, ILD) -acción medida por el receptor de LDL y elevar los niveles de HDL- logra atenuar el desequilibrio entre las lipoproteínas aterogénicas y antiaterogénicas, favoreciendo el transporte inverso de colesterol. Estas acciones de las estatinas condicionan cambios favorables en la composición, estructura y estabilidad de la placa aterosclerótica.

- Acción antiinflamatoria de las Estatinas: A su vez se han descrito 3 mecanismos; la primera, es que las estatinas inhibirían la adhesión linfocitaria a la molécula 1 de adhesión intercelular ( o ICAM-1, intercellular adhesión molecul-1ICAM-1) y alteran la estimulación de las Células T uniéndose directamente al LFA1 (lymphocyte function-associated antigen-1 o antígeno 1 asociado a función linfocitaria); esto es un mecanismo independiente de la Inhibición de la HMG-CoA reductasa. Segundo, inhibiendo la HMG-CoA reductasa, las estatinas inhiben la vía del mevalonato ("cascada del mevalonato"), esto trae como consecuencia la reducción intracelular de la concentración de isoprenoides, consecuentemente el proceso de prenilación está disminuido. La prenilación reducida

en la proteína, a su vez, disminuye la activación del NF- $\kappa$ B e incrementa la transcripción de sintasa de óxido nítrico (NOS), el cual, en combinación con un aumento de estabilidad de NOS mRNA, induce la elevación en la producción endotelial de NO (óxido nítrico). Tercero, las estatinas reducen los niveles de LDL plasmáticas, por consiguiente disminuyen la disponibilidad del sustrato para la formación de LDL oxidado; el LDL oxidado puede inactivar el NO e igualmente disminuye la expresión endotelial del NOS. El efecto total, es que las estatinas aumentan la biodisponibilidad de NO y disminuye la adhesión de monocitos a las células endoteliales.

- Efecto sobre la formación del trombo de las Estatinas: El tratamiento con estatinas atenúa la expresión del Factor tisular (Tissue Factor, TF) en los macrófagos, reduciendo la activación de la cascada de la coagulación. Una vez que la cascada se ha activado, las estatinas reducen la formación de trombina, por disminución de la cantidad y actividad del factor VII de coagulación; Inhibe la activación del factor V e incrementa la inactivación del factor Va; Inhibe la activación del factor XIII, reduciendo la formación de un coágulo estable y atenúan la agregabilidad plaquetaria, reduciendo la formación de trombo.

### **Cronofarmacología**

Los aspectos farmacocinéticos más interesantes y de utilidad en la práctica clínica rutinaria de las estatinas, están relacionados con su cronofarmacología, es decir con la pregunta: ¿a qué hora debe tomarse las estatinas?. Tradicionalmente se ha recomendado la administración de estos fármacos en la noche, sin embargo, con la aparición de nuevas estatinas, la respuesta a esta pregunta requiere de algunas precisiones. Es importante recordar la cronobiología del metabolismo hepático en relación con el colesterol y la vida media de las diferentes estatinas. Por un lado, la actividad de la  $\beta$ -hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa hepática y la biosíntesis del colesterol es mayor en las noches, llegando a su pico más alto a las 06:00h de la madrugada<sup>7</sup>; por otro lado, algunas estatinas tienen una vida media menor de 6 horas (Lovastatina, fluvastatina y Simvastatina) y otras más de 12 horas (atorvastatina 12h y rosuvastatina 19 horas). Por consiguiente, puede deducirse que con el objetivo de lograr la máxima inhibición de la HMG-CoA reductasa hepática

(y una máxima reducción del LDL), las estatinas de vida media corta deberían administrarse en las noches con la cena o antes de dormir; y las estatinas de vida media "larga" su administración puede ser en la mañana o en la noche, indistintamente. Aunque esta conclusión parece "lógica", la medicina científica requiere pruebas o ensayos que prueben esta afirmación. Precisamente, para responder la pregunta planteada al principio, recientemente se publicó en estudio sistemático, donde se analizó 7 estudios realizados hasta el año 2006, que respondían esta interrogante; la conclusión fue que simvastatina tiene suficientes estudios que confirman que su administración nocturna resulta más eficaz que en las mañanas; en el resto de las estatinas, se requieren más ensayos clínicos diseñados exclusivamente para determinar la mejor hora de administración del fármaco.<sup>6</sup>

#### **Eficacia de las estatinas**

Según un estudio metaanalítico publicado en el 2011, que analizó 76 ensayos clínicos con un total de 170 255 pacientes, no existiría diferencias significativas entre las estatinas investigadas (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin y simvastatin) en la prevención primaria o secundaria de eventos cardiovasculares. Es posible deducir a partir de esta publicación, que la selección de un tipo específico de estatinas debería primar aspecto de seguridad y costo.<sup>7</sup>

#### **Seguridad de las Estatinas**

Las estatinas son fármacos relativamente seguros, sin embargo, según un estudio metanalítico recientemente publicado<sup>7</sup>, los aspectos de seguridad que actualmente requieren de una revisión exhaustiva son: miopatía y diabetes mellitus.

#### **Miopatía inducida por estatinas**

##### Historia

La historia de la miopatía inducida por estatinas, comienza con su precursor (la compactina), seguido por la salida del mercado de la cerivastatina por estar asociado con rhabdomiolisis y la era post-cerivastina. La miopatía inducida por las estatinas se conocía incluso antes de que se descubriera la primera estatina (lovastatina fue aprobada por la FDA en 1987), fue descrita en 1978 con el precursor denominado compactina, descubierto por el Dr Endo, cuando se uso por primera vez en una paciente mujer de 18 años con hipercoles-

teronemia familiar severa, lográndose disminuir de un nivel serico de colesterol de 1000 mg/dl a cerca de 700mg%, sin embargo, a las 2 semanas las dosis administrada de 500mg se produjo una "distrofia muscular" y elevación de las transaminasas, que remitieron después de suspendido el tratamiento.<sup>2</sup>

La cerivastatina fue desarrollada como un inhibidor de la reductasa muy potente, lipofílico y enantiómero puro y fue evaluada en ensayos clínicos desde 1993. Se creyó que su doble vía de metabolización (CYP2C8 y CYP3A4) le conferiría seguridad y menor posibilidad de interacciones, en comparación con las estatinas metabolizadas de manera exclusiva por esta vía. A pesar de ello, los estudios clínicos mostraron que cuando era administrada con otros fármacos, como ciclosporina, eritromicina e itraconazol, las concentraciones aumentaban en 40% a 300%. Aunque los estudios postcomercialización con dosis de hasta 0,4 mg al día no indicaron un incremento del riesgo de rhabdomiolisis, la farmacovigilancia sugirió un incremento del riesgo de rhabdomiolisis, sobre todo cuando se tomaba junto con gemfibrocilo. A pesar de que en diciembre de 1999 la FDA modificó la ficha técnica y contraindicó el uso con gemfibrocilo, siguieron acumulándose casos de rhabdomiolisis, y después de que se registraran por lo menos 52 muertes en todo el mundo, el fármaco fue retirado del mercado.

La cerivastatina fue retirada del mercado el 8 de agosto del 2001 por ser la estatina con mayor riesgo de asociación con rhabdomiolisis. El retiro de cerivastina es un ejemplo ilustrativo para la farmacovigilancia, sobre una evidente asimetría de información pública y la manejada por sus fabricantes, en claro perjuicio de los usuarios y el público en general.<sup>8</sup> En documentos hechos públicos a razón de un juicio contra la compañía fabricante y publicados en la revista JAMA<sup>8</sup>, se hizo evidente algunos datos muy importantes sobre la seguridad de la cerivastatina, pero solo manejada internamente y sin acceso al público, todo ello previo al retiro de esta estatina. Entre estos datos valiosos están: 1) múltiples reportes de interacción farmacológico 100 días antes de su lanzamiento al mercado en 1988, sin que se tomara acciones inmediatas, demorándose más de 18 meses en poner una advertencia en el inserto; 2) en 1999 datos no publicados que sugerían un

incremento de rabdomiolisis asociado con altas dosis de cerivastatina en monoterapia; 3) entre 1999 y el 2000, es decir cerca de 2 años antes del retiro de cerivastatina, científicos de la compañía fabricante analizaron los datos de la FDA que evidenciaban un gran incremento del riesgo de cerivastatina comparada con atorvastatina, estos datos nunca fueron publicados. Realmente, antes del retiro de cervistatina solo se publicó 2 reportes de casos aislados de rabdomiolisis asociado a la interacción entre cerivastatina y gemfibrozil. 9,10 Extrañamente, en Julio 2001 se publicó un estudio sistemático sobre la seguridad del uso de la combinación de estatinas con fibratos, donde se incluyó 36 estudios y 29 reportes de casos publicados entre 1996 y el 2000; ¡en el estudio se excluyó a cerivastatina!.<sup>11</sup>

**Definiciones operacionales**

La tabla 1 muestra las definiciones operacionales los términos miopatía, mialgias, miositis y rabdomiolisis

**Farmacoepidemiología**

¿Cuál es la frecuencia de la miopatía inducida por estatinas?, es una pregunta difícil de responder, porque la respuesta difiere ostensiblemente en el

“mundo de los ensayos clínicos” y los obtenidos en los estudios observacionales (el denominado “mundo real”). Ver tabla 2 y 3

En el mundo de los ensayos clínicos, la frecuencia es descrita como casi inexistente hasta una incidencia extremadamente baja. Kashani<sup>12</sup> y col publicaron un estudio sistemático donde analizaron 35 ensayos clínicos (llevados a cabo entre 1996 al 2005) y llegaron a la conclusión que no existía un incremento estadísticamente significativo en el riesgo absoluto para elevación de creatinina y rabdomiolisis entre las estatinas estudiadas (Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin), para el análisis se excluyó a cerivastatina que tuvo una frecuencia de rabdomiolisis de 1%. En un estudio metaanalítico de Silva<sup>13</sup> y col analizaron 18 ensayos clínicos (llevados a cabo entre 1996 al 2005) y concluyeron que los eventos graves (creatina fosfoquinasa > 10 veces el límite superior de la normalidad o rabdomiólisis) son muy poco frecuentes (Numero necesario para dañar = 3,400) y rabdomiólisis, grave pero extremadamente raro (NNH = 7,428). Otro estudio metanalítico publicado el 2010 y realizados por el Cholesterol Treatment Trialists’

Entidad clínica	Definiciones operacionales de ACC/AHA/NHLBI – American College of Cardiology/American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute 52	Otras definiciones operacionales
miopatía	Término general que se refiere a cualquier reacción adversa relacionado a sistema muscular	-Los síntomas de mialgia (malestar o dolor muscular ), debilidad o calambres, mas de Creatinincasa > 10 veces por encima del límite superior normal. <sup>54</sup> - Creatinincasa > 10 veces por encima del límite superior normal. 53
Elevación asintomático de Creatinincasa serica	Elevación de Creatinincasa serica sin síntomas musculares	
Mialgias	Dolor o debilidad muscular sin elevación de Creatinincasa	
Miositis	Síntomas musculares con elevación de Creatinincasa < 10 veces por encima del límite superior normal	
Rabdomiolisis	-Síntomas musculares con significativa elevación de la Creatinincasa serica (por lo general > 10 veces por encima del límite superior normal) y la elevación de la creatinina (por lo general con orina de color marrón y la mioglobina urinaria)	- Creatinincasa serica >10 000 UI / L o Creatinincasa serica > 10 veces por encima del límite superior normal, además de una elevación de la creatinina sérica o intervención médica con hidratación intravenosa. 54 - Creatinincasa serica > 50 veces por encima del límite superior normal y evidencia de daño orgánico, como el compromiso renal. <sup>53</sup>

**Tabla 1 Definiciones operacionales de Miopatía inducida por estatinas**

autor	Tipo de estudio	Hallazgos principales
Kashani y col 12 2006	Estudio sistemático: 35 ensayos clínicos publicados entre 1996 y 2005, con 74,102 pacientes.	-No incremento significativo en el riesgo absoluto para mialgias, elevación de creatinina y rabdomiolisis entre las estatinas estudiadas (.Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin)  -En análisis de 3 ensayos clínico con cerivastatina se encontró diferencia significativa para rabdomiolisis (1.1% de tratados vs 0.0 controles, diferencia de incidencia de riesgo: 12.4 intervalo de confianza 95%:5.4-19.3, p<0.01)
Silva y col, 13 (2006).	estudio metaanalítico: 18 ensayos clínicos publicados entre 1996 y 2005, con 71.108 personas, y 301.374 personas-año de seguimiento.	-Eventos graves (creatina fosfoquinasa > 10 veces el límite superior de la normalidad o rabdomiolisis) son poco frecuentes (Numero necesario para dañar = 3,400) y rabdomiolisis, grave pero muy raro (NNH = 7,428).
Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration 14 ; Baigent C,	estudio metaanalítico sobre eficacia y seguridad de estatinas: 26 ensayos clínicos publicados hasta el año 2009, total de pacientes analizados 170,000. Se excluyeron estudios con cerivastatina.	- Eventos graves (creatina fosfoquinasa > 10 veces el límite superior de la normalidad o rabdomiolisis): Atorvastatina (2%), pravastatina (0.79%), simvastatina (8%), lovastatina 29.7%, fluvastatina (0%). Los Porcentajes son del total de cualquier evento adverso. -rabdomiolisis: 4 por 10,000 en 5 ensayos clínicos con terapia intensiva con estatinas (80mg de simvastatina); 1 por 10,000 en 21 ensayos clínicos con terapia estándar con estatinas.
2010		
Teramoto y col. 15 -2011	Estudio LIVALO (A large-scale study on cardio-cerebrovascular events during pitavastatin )	Incremento de CPK en 2.6%, mialgia 0.41% y rabdomiolisis 0.02%.

**Tabla 2** Frecuencia de miopatía inducida por estatina: resultados de ensayos clínicos

(CTT) Collaboration, encontró rabdomiolisis en 4 por 10,000 en 5 ensayos clínicos con terapia intensiva con estatinas (80mg de simvastatina); 1 por 10,000 en 21 ensayos clínicos con terapia estándar con estatinas.14 Sobre pitavastatina, el estudio LIVALO15 (Large Scale Survey on Cardio Cerebrovascular Events During Pitavastatin), se encontró incremento de CPK en 2.6%, mialgia 0.41% y rabdomiolisis 0.02%)

La frecuencia encontrada en estudios observacionales no es tan optimista como los estudios derivados de ensayos clínicos descritos arriba. Los hallazgos de los estudios observacionales se pueden dividir en aquellos basados en estudios de grupos de pacientes en tratamiento y los que derivados de reportes de RAMs de la base de datos de la FDA. En el primer grupo han reportado frecuencia de mialgias desde 5 hasta 23% 16-19 y frecuencia de Rabdomiolisis del 0.05%.16 Los estudios que analizan los reportes de RAMs de la FDA, arrojan resultados realmente sorprendentes 20-23 y deben tomarse muy en cuenta porque se trata de análisis de 3'472,494 reacciones adversas desde el 1997al 2011, reportados a la FDA 23 y cuyos hallazgos principales son las siguientes hechos (Ver figura 1):

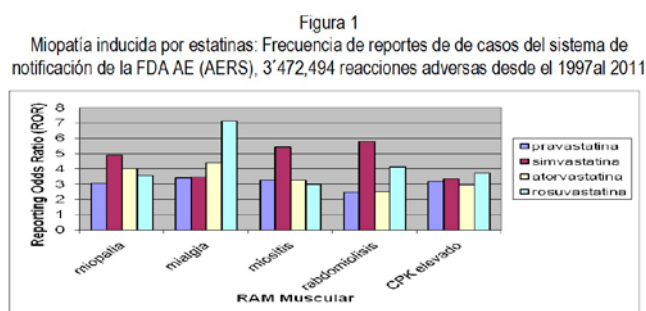


Gráfico construido con los datos de: Murakami, H., et al. Gender Effects on Statin-Associated Muscular Adverse Events: An Analysis of the FDA AERS Database. *Pharmacology & Pharmacy*, 2013, 4, 340-346

**Figura 1**  
Miopatía inducida por estatinas: Frecuencia de reportes de de casos del sistema de notificación de la FDA AE (AERS), 3'472,494 reacciones adversas desde el 1997al 2011

a) Cerivastatina es la estatina con mayor riesgo de miopatía y rabdomiolisis comparado con todas las estatinas.23 Las conclusiones que siguen a continuación excluyen a esta estatina.

b) Estatinas con mayor riesgo de miopatía: rosuvastatina; riesgo intermedio: Atorvastatina y simvastatina; y los de menor riesgo: pravastatina y lovastatina.20

a) Existiría una relación directa entre la potencia reductora de LDL y riesgo relativo de

autor	Tipo de estudio	Hallazgos principales
LaRosa y col 16 2005	Treating to New Targets  (TNT) Study: 10,001pacientes tratados con atorvastatina de 10 u 80 mg/día	-Tasa de discontinuacion por RAM: 7.2 vs 5.3% grupo atorvastatina de 10 u 80 mg/día (p<0.001) -Mialgias: 4.8 vs 4.7% grupo atorvastatina de 10 u 80 mg/día (p=0.72) -Rabdomiolisis: 0.05% de total de pacientes
de Sauvage 17 2002;	Estudio multicentrico abierto con pacientes de 27 clinica de Holanda.  Estudio de seguridad y eficacia de simvastatina en hipercolesterolemia familiar. Estudio EXPRESS FH (The Examination of Proband and Relatives in Statin Studies With Familial Hypercholesterolemia [EXPRESS FH])	Tasa de discontinuacion: 0.8%  -Mialgias: 8.9% (1.4% discontinuaron)
Bruckert E y col. 19 2005. francia	The Prediction of Muscular Risk in Observational Conditions (PRIMO) study. 7,924 (edad: 18-75 años de edad) pacientes con estatinas a dosis altas dosis (atorvastatin 40 to 80 mg, fluvastatin 80 mg, pravastatin 40 mg, and simvastatin 40 to 80 mg.	-mialgias. 10.5% - Porcentaje de mialgia por tipo estatina: Pravastatin 10.9%; Atorvastatin 14.9%; Simvastatin 18.2%; Fluvastatin 5.1%.
Buettner y col 18. (2012).	Estudio transversal. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004.	-Mialgias: entre 5,170 sin artritis la prevalencia fue mayor en sin artritis que tomaban estatinas (23% Entre usuarios de estatinas, 95%CI: 19–27% comparado con 18% entre no usuarios de estatinas, 95%CI: 17–20%; p=0.02)
Hoffman y col. 20 (2012)	Reporte de de casos del sistema de notificación de la FDA AE (AERS), base de datos de eventos adversos musculares relacionados con el uso de estatinas (07/01/2005-03/31/2011)	-mayor riesgo de miopatía: rosuvastatina, riesgo intermedio: Atorvastatina y simvastatina, menor riesgo: pravastatina y lovastatina. -Existiría una relacion directa entre la potencia reductora de LDL y riesgo relativo de miopatía, a excepcion de fluvastatina. -Relacionado potencia por miligramo y riesgo de miopatía: Rosuvastatin >Atorvastatin> Simvastatin>.Pravastatin=Lovastatin.
Sakaeda y col. 21 (2011)	Reporte de de casos del sistema de notificación de la FDA AE (AERS), 1,644,220 reacciones adversas desde el 2004 al 2009	- el riesgo de miopatía fue mayor con rosuvastatin que con pravastatin o atorvastatin. -reporte odds ratio para mialgias (95% intervalo de confianza): rosuvastatina (9.7; 9.2-10.1); atorvastatina (3.6; IC:3.4-3.7); simvastatina (3.5; IC:3.4-3.7); pravastatina (3.1;IC: 2.8-3.3) - reporte odds ratio para rabdomiolisis: rosuvastatina (6.0.7; IC: 5.6-6.6); simvastatina (7.6;IC:7.2-7.9), atorvastatina (3.6; IC:3.4-3.7); pravastatina (3.1; IC: 2.8-3.3). -Incremento de CPK: : rosuvastatina (5.7; IC: 5.2-6.1); simvastatina (3.7;IC:3.5-3.9), atorvastatina (2.9; IC:2.7-3.1); pravastatina (2.4; IC: 2.1-2.7).
Alsheikh-Ali y col. 22 (2005)	Reporte de de casos del sistema de notificación de la FDA AE (AERS), en el primer año de comercializacion	Rosuvastatina estaría más significativamente asociado a rabdomiolisis, proteinuria, nefropatía o insuficiencia renal, comparado atorvastatin, simvastatin y pravastatin.
Murakami y col 23, (2013).	Reporte de de casos del sistema de notificación de la FDA AE (AERS), 3'472,494 reacciones adversas desde el 1997al 2011	-Aparte de cerivastatina, los reportes de RAMs inducido por estatina que afectan el sistema muscular, rosuvastatina y simvastatina estan mas asociados a rabdomiolisis, -Miopatía: (ROR, 95% CI; reporte odds ratio;95% intervalo de confianza): cerivastatina (22.42 IC: 20.50, 24.33), Rosuvastatina (3.58 IC: 3.03, 4.12), atorvastatina (4.02 IC: 3.71, 4.34), simvastatina (4.92 IC:4.55, 5.29), pravastatina (3.04 ic:2.56, 3.52). -Mialgias:: cerivastatina (10.55 IC:10.12, 10.99); rosuvastatina (7.23 IC: 6.96, 7.50)* (; simvastatina (3.55 IC: 3.45, 3.66)*), atorvastatina (4.53 IC: 4.42, 4.64); pravastatina (3.44 IC: 3.26, 3.61). -Miositis: cerivastatina (13.68 IC:12.08, 15.28)*); rosuvastatina (3.00 IC:2.46, 3.54)** (; simvastatina (5.63 IC: 5.19, 6.07)*), atorvastatina (3.33 IC:(3.02, 3.65)); pravastatina (3.30 (2.75, 3.85) -Rabdomiolisis: . : cerivastatina (51.42 IC:49.99, 52.86)*); rosuvastatina (4.13 IC:3.87, 4.40), (; simvastatina (6.03 IC: 5.85, 6.21)), atorvastatina (2.56 IC: 2.46, 2.67)*); pravastatina (2.50 IC: 2.30, 2.69) -)Incremento de CPK: cerivastatina (8.74 IC: 8.19 - 9.29)*); rosuvastatina (3.75 IC:3.48- 4.02)*), (; simvastatina (3.43 IC: 3.29- 3.57)*), atorvastatina (3.00 IC: 2.87 - 3.13)*); pravastatina (3.22 IC: 2.98 - 3.46)



miopatía, a excepción de fluvastatina. Relacionando potencia por miligramo y riesgo de miopatía: Rosuvastatin > Atorvastatin > Simvastatin > Pravastatin = Lovastatin.<sup>20</sup>

b) Rosuvastatina y simvastatina son las estatinas más reportadas como causantes de rhabdomiolisis.<sup>22,23</sup>

Gráfico construido con los datos de: Murakami, H., Sakaeda, T., Kadoyama, K., & Okuno, Y. (2013). Gender Effects on Statin-Associated Muscular Adverse Events: An Analysis of the FDA AERS Database. *Pharmacology & Pharmacy*, 2013, 4, 340-346

Las hipótesis que se han lanzado para tratar de explicar estas diferencias marcadas de los hallazgos de

estudios basados en ensayos clínicos y los observacionales, se fundamentan en las serias limitaciones de los ensayos clínicos (de donde derivan los estudios sistemáticos y metanalíticos para establecer análisis sobre reacciones adversas de fármacos, entre las cuales están<sup>20</sup> :

a) Los ensayos clínicos excluyen pacientes más susceptibles a reacciones adversas: pacientes adultos mayores, con polifarmacia, con comorbilidades; es decir, no se incluyen a pacientes que tienen más riesgo de presentar reacciones adversas.

b) Los pacientes con baja adherencia también son excluidos, uno de los factores principales de no adherencia, es obviamente las reacciones adversas.

c) La falta de consenso en definiciones operacionales de reacciones adversas relacionados con el sistema muscular (“miopatía”, “mialgia”, “elevación de CPK”, rhabdomiolisis, etc)

d) La exposición a las estatinas en los ensayos con de corto periodo de duración, en el “mundo real” de los estudios postcomercialización, la duración del tratamiento es prácticamente de por vida.

e) Valoración e interpretación real de la tasa de discontinuación como signo de probable reacción adversa.

f) Falta de estudios diseñados específicamente para comparar una estatina con otra, sobre variables de seguridad netamente.

**Mecanismo de la miopatía inducida por estatinas**

La miopatía inducida por estatinas tiene un am-

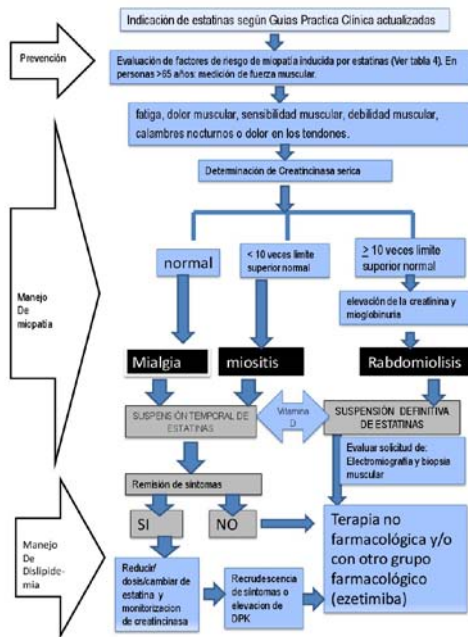
plio espectro de presentaciones fisiopatológicas, pero que pueden ser resumidos en dos formas principales: tóxica e inmune. La miopatía tóxica presenta factores genéticos predisponentes, factores metabólicos (disfunción mitocondrial y depleción de coenzima Q10, disminución de farnesil pirofosfato y geranylgeranyl pirofosfato; reducción del contenido de colesterol de las membranas del músculo esquelético y reducción del contenido de colesterol de las membranas del músculo esquelético). La miopatía inmune puede ser inflamatoria (polimiositis o dermatomiositis) o no inflamatoria.<sup>24</sup>

Los estudios genéticos con dianas farmacocinéticas, han determinado que el más fuerte predictor de riesgo de miopatía por estatinas es el SLCO1B1, por otro lado, dentro de los genes candidatos farmacodinámicos está el RYR2. El gen SLCO1B1 está localizado en el cromosoma 12 (gen locus 12p<sup>12</sup>) y expresa el polipéptido de transportes aniónico orgánico OATP-1B1, que se encuentra en la membrana de los hepatocitos y facilita la captación hepática de varias estatinas. El gen SLCO1B1 tiene un alto grado de predictibilidad en el riesgo de miopatía asociado a simvastatina.<sup>25</sup> El gen RYR2 ha sido identificado en paciente con rhabdomiolisis asociado a cerivastatina.<sup>26</sup> Es posible deducir que la genómica jugará un papel importante en la prevención de las RAMs de las estatinas, la detección de genes como SLCO1B1 y RYR2 representan un avance en ese sentido, aunque presentan ciertas limitaciones como su baja predictibilidad con las otras estatinas. Existen otros factores genéticos en estudio, entre las cuales están las mutaciones en genes que codifican isoenzimas del citocromo P-450, coenzima Q, miofosforilasa, carnitina palmitoil transferasa 2, mioadenilato transferasa 2, mioadenilato deaminasa, ATP-binding cassette sub-family B (MDR/TAP), entre otros.<sup>26</sup>

### Manejo de la miopatía inducida por estatinas

El manejo de las reacciones adversas de las estatinas a nivel muscular pueden realizarse en 3 fases:

pre exposición (prevención), durante la RAM (manejo de la miopatía) y postexposición (tratamiento de la dislipidemia después de la miopatía).<sup>27</sup> Ver figura 2



**Figura 2**  
 Manejo de miopatía inducida por estatinas\*  
 Modificado de: Shannon, J. A., John, S. M., Parihar, H. S., Allen, S. N., & Ferrara, J. J. (2013). A Clinical Review of Statin-Associated Myopathy. *Journal of Pharmacy Technology*, 29(5), 219-230

**Prevención de la miopatía inducida por estatinas**

Los consensos sobre este tópico recomiendan la toma de creatinina basal, es decir, pre-tratamiento, en los pacientes con alto riesgo de miopatía, y luego hacer el seguimiento con este examen de laboratorio solo en los pacientes con sintomatología que sugiera miopatía.<sup>27</sup>

En la prevención de la miopatía inducida por estatinas, la estrategia de identificar a un paciente con potencial riesgo, es de la mayor importancia. Entre estos factores más importantes esta la edad del paciente y la dosis administrada, es ilustrativo los hallazgos del estudio TNT (Treating to New Targets Study Steering Committee and Investigators), donde los pacientes mayores de 65 años tuvieron mayor tasa de abandono relacionados con reacciones adversas, comparado con los pacientes menores de 65 años; adicionalmente, las RAMs fueron más frecuentes en los que recibían mayores dosis (12.3% con dosis de 80mg/día de

atorvastatina vs 9.5% con dosis de 10mg/día); es interesante resaltar que en este estudio no se detectó pacientes con creatinina mayores de 10 veces límite superior normal (el estudio referido no indica si se detectó otras variables: mialgias, creatinina elevadas pero menores de 10 veces límite superior normal, etc).<sup>28</sup>

En los adultos mayores existirían factores farmacocinéticos relacionados con el envejecimiento que aumentarían la biodisponibilidad de las estatinas (que está directamente relacionado con su toxicidad muscular) entre las cuales estarían: disminución de la función renal (disminución de la eliminación renal), disminución de metabolismo hepático del fármaco, aumento de la grasa corporal (aumento del volumen de distribución de las estatinas) y reducción del agua corporal total.<sup>29</sup> Un estudio australiano en personas mayores (media de edad=62 años) en terapia con estatinas, ha demostrado un mayor riesgo de síndrome de caídas y una declinación más pronunciada de la fuerza muscular.<sup>30</sup> Otra investigación recientemente publicada encontró una asociación entre la reducción en la masa magra corporal (tejido que no es grasa: músculos, huesos y órganos vitales) y el uso de estatinas especialmente en los pacientes mayores de 75 años de edad.<sup>31</sup> La disminución de la masa muscular o sarcopenia en los adultos mayores frágiles, hacen que la menor alteración en el sistema muscular (mialgias o disminución de fuerza muscular), tenga grandes efectos en la movilidad y calidad de vida de los ancianos.

**Manejo de la miopatía**

Una vez detectada la sintomatología muscular y su asociación con la administración de estatinas (es posible aplicar instrumento de asociación causa-efecto de reacción adversa medicamentosa como el algoritmo de Naranjo<sup>32</sup>), se procede a la suspensión del fármaco y monitorización clínica, con exámenes que evalúan el daño muscular (creatinina) y renal (detección de insuficiencia renal) y otros según el daño multiorganico detectado. La rabdomiolisis requiere hospitalización por su compromiso multiorganico, especialmente a nivel renal, el tratamiento es de una insuficiencia renal aguda. En una serie de 45 casos de miopatía inducida por estatinas, publicado por Hansen y col<sup>33</sup> los hallazgos principales fueron: duración de la terapia al iniciarse las manifestaciones clínicas 6.3 meses (los que hicieron rabdomiolisis: 1.3

meses), resolución de la mialgia después de la suspensión del fármaco a los 2.3 meses, 13% de pacientes desarrollaron rabdomiolisis que requirió hospitalización, 2 pacientes hicieron insuficiencia renal aguda que remitió, 1 paciente quedó en hemodiálisis de por vida. En el seguimiento, <sup>37</sup> pacientes recibieron otra estatina después del episodio inicial, de los cuales 57% reportaron recurrencia de mialgia y 43% toleraron otra estatina sin recurrencia de cuadro clínico; no se reportó mortalidad.

Se han reportado intervenciones terapéuticas con vitamina D para pacientes con miopatía inducida por estatinas. Los fundamentos del tratamiento con vitamina D en estos pacientes, es el hallazgo de bajos niveles de 25 (OH) vitamina D (D2 + D3) en estos pacientes con mialgia asociada a estatinas y que remitieron con la administración de vitamina D (50,000 unidades/semana por 12 semanas). <sup>34</sup> Otro estudio logro remisión de la miopatía y tolerancia a estatinas con la administración concomitante de vitamina D y restitución de las estatinas. <sup>35</sup> Existe otro estudio <sup>36</sup> donde no se ha encontrado una asociación entre la deficiencia de vitamina D, miositis o mialgia inducida por estatinas y la elevación de la creatinina sérica, por consiguiente, se requiere estudios adicionales para una recomendación formal y para valorar la efectividad de una intervención terapéutica con vitamina D en estos pacientes.

#### **Manejo de la dislipidemia después de la miopatía inducida por estatina**

Una vez remitida la sintomatología de la miopatía inducida por estatina, existen hasta 4 estrategias descritas posibles a seguir: reiniciar la misma estatina pero a dosis bajas, cambiar a otra estatina, seleccionar otro grupo farmacológico o recurrir a la medicina herbaria. A continuación se hará la descripción de cada una de estas estrategias, se describirá priorizando la seguridad y las evidencias científicas, más que de la eficacia de la intervención de la terapéutica sobre el manejo de la dislipidemia en sí misma.

La intervención más segura y con más evidencias científicas es el cambio a ezetimiba <sup>37-39</sup> asociada o no a colesvelam (secuestrador de ácidos biliares) <sup>40</sup>, tiene la desventaja que en pacientes con alto riesgo cardiovascular, su eficacia es menor en la disminución de LDL. Se ha reportado asociación de dosis bajas de estatinas (atorvastatina)

combinada con ezetimiba, con la ventaja de una mejor eficacia sobre la dislipidemia. <sup>41</sup>

Otras dos estrategias adicionales, son el reinicio de la misma estatina pero a dosis bajas o cambiar a otra estatina (atorvastatina o rosuvastatina desde 2 veces por semana a una posología interdiaria). <sup>41-43</sup> Se prefieren atorvastatina o rosuvastatina por tener vida media más prolongadas, 14 y 19h respectivamente. Se debe mencionar que estas dos últimas estrategias, no han sido aprobadas por la FDA, quienes recomiendan más estudios al respecto, especialmente sobre aspectos de seguridad. <sup>27</sup>

En medicina herbaria, se ha empleado arroz de levadura roja chino, sin embargo, este compuesto tiene el inconveniente que su principio activo, el monacolin K, viene a ser la forma natural de la lovastatina, por lo tanto, los riesgos son similares a administrar nuevamente otra estatina. <sup>44</sup>

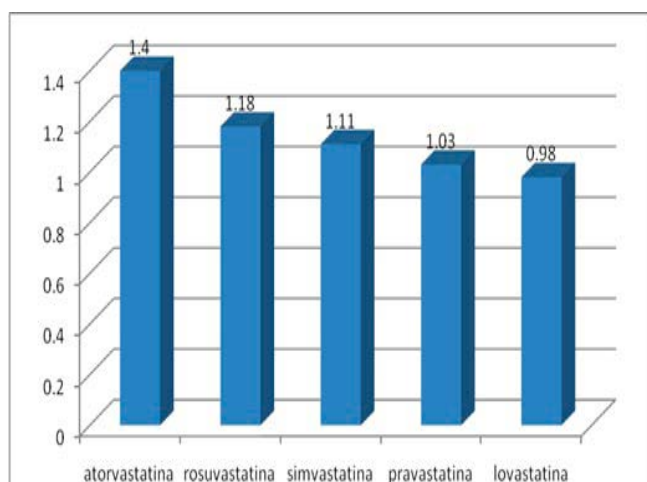
#### **Diabetes Mellitus inducido por estatinas** **Farmacoepidemiología**

Actualmente cuatro estudios metaanalíticos evidencian el efecto disglucémico de las estatinas <sup>45,46, 55,56</sup>. El primer estudio concluye que el efecto podría ser de clase <sup>45</sup>; el segundo estudio señala su aparente relación con la posología <sup>46</sup>, el tercer estudio describe que este efecto no se relaciona específicamente con los niveles objetivos de reducción de LDL <sup>55</sup> y finalmente el cuarto estudio revela un leve pero significativo incremento de la hemoglobina glicosilada en pacientes diabéticos asociado al uso de estatinas. <sup>56</sup>

El primer estudio metaanalítico de Sattar y col <sup>45</sup> publicado en el año 2010, que analizó 13 ensayos clínicos realizados entre el año 1994 y el 2009, con 91,140 pacientes, encontró un incremento de riesgo del 9% (odds ratio =1.09; intervalo de confianza 95%=1.02–1.17), especialmente en población de adultos mayores. Los riesgos (odds ratio) para diabetes mellitus asociado a terapia con estatinas entre los diferentes fármacos de este grupo fueron: rosuvastatina (1.18; IC=1.04–1.33), atorvastatina (1.4 intervalo de confianza 95% 0.89–1.46), simvastatina (1.11; IC=0.97–1.26), pravastatina (1.03; IC=0.90–1.19), lovastatina (0.98; IC=0.70–1.38). Ver figura 3.

Un segundo estudio metaanalítico <sup>46</sup>, analizó la relación de la posología (terapia intensiva vs moderada) y la diabetes mellitus inducida por estatinas. Esta investigación incluyó 5 ensayos clí-

nicos (3 con atorvastatina y 2 con simvastatina) con 32,752 pacientes, demostrándose que la terapia intensiva con estatina se asoció con mayor incidencia de diabetes mellitus de reciente inicio (OR=1.2) comparado con terapia moderada. Por otro lado, este mismo estudio aclara que el



Riesgo (Odds ratio) de diabetes mellitus tipo 2 inducida por estatinas\*

\*Gráfico construido a partir de los datos de: Sattar, N., Preiss, D., Murray, H. M., Welsh, P., Buckley, B. M., de Craen, A. J., ... & Ford, I. (2010). Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *The Lancet*, 375(9716), 735-742

número necesario para dañar (NND) por año de estatinas a dosis intensivas es de 498, al mismo tiempo que el número necesario para tratar (NNT para prevención de eventos cardiovasculares) por año de este tipo de terapia es de 155, es decir, los beneficios superan ampliamente a los riesgos. Un tercer estudio metaanalítico<sup>55</sup> reciente analizó en forma específica si un objetivo moderado de disminución de los niveles de LDL (1.89-2.59 mmol/L), también estaba asociado con diabetes mellitus inducida por estatinas, al igual que los objetivos más bajos de LDL (menores de 1.89 mmol/L. En 14 ensayos clínicos publicados hasta el año 2012 y con 95 102 participantes no diabéticos, se encontró que el riesgo de diabetes mellitus inducida por estatinas fue 33% (Odds ratio= 1.33 IC 95%, 1,14 a 1,56; I<sup>2</sup> = 7,7%) y de 16 % (Odds ratio =1,16; IC del 95% 1.6 a 1.28; I<sup>2</sup> = 0%) cuando los niveles de c-LDL objetivo intensificado eran menores de 1.8 mmol / L y 1,8 a 2,59 mmol / L, respectivamente. El riesgo de diabetes incidente no aumentó cuando el nivel objetivo de LDL-c fue de 2,59 mmol / L. Es decir, el factor

de riesgo asociado a diabetes mellitus inducida por estatinas es independiente de cuanto se baje LDL, aunque es mayor cuando el LDL objetivo es menor a 1.8mmol/L.

El cuarto estudio metaanalítico sobre este tema, está dedicado a evaluar si los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) son afectados por las estatinas, en los pacientes que ya tienen diagnóstico o de diabetes mellitus.<sup>56</sup> En 9 ensayos clínicos publicados hasta el año 2013, con 9,696 pacientes (4,980 grupo de estatinas y 4,716 controles) periodo de seguimiento de 3.6 años, la media de la diferencia de HbA1c fue mayor en 0.12% (o 1.3mmol/mol) (p= 0.005) en los pacientes diabéticos; por lo tanto, se confirma el efecto diabétopégenicos de estos fármacos, aunque queda por aclarar si este efecto es clínicamente significativo o afecta variables de morbi mortalidad.

Existen otros estudios publicados después de los estudios metaanalíticos mencionados arriba y por lo tanto no incluidos en las mismas, que aportan pruebas del efecto disglucémico de las estatinas. Dormuth y col han publicado en el año 2014 un estudio sobre el efecto disglucémico de las estatinas de elevada potencia ( rosuvastatin  $\geq 10$  mg, atorvastatin  $\geq 20$  mg y simvastatina  $\geq 40$  mg) administrado a pacientes como prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular, encontrándose un riesgo significativo de diabetes comparado con otras estatinas de menor potencia.<sup>57</sup> Culver y col publicaron un estudio sobre diabetes mellitus de reciente inicio inducido por estatinas entre 161 808 mujeres postmenopáusicas americanas (edades entre 50 y 79 años), sus dos hallazgos principales fueron: un incremento significativo en el riesgo de diabetes mellitus de 1.71 (intervalo de confianza al 95%, 1.61-1.83) y que este efecto es aparentemente de clase, puesto que no hubo diferencias significativas entre las estatinas estudiadas (fluvastatin, lovastatin, pravastatin, simvastatin y atorvastatin).<sup>47</sup> Otro estudio de casos y controles realizado en Taiwán y publicado en el año 2013, tuvo como objetivo evaluar la relación entre el reciente inicio de diabetes mellitus, asociado a terapia con estatinas y grupos étnicos de sexo femenino. Los hallazgos principales fueron: el mayor riesgo de esta reacción adversa es en mujeres entre 40 a 64 años de edad, comparado con los mayores de 65 años; rosuvastatina fue la estatina que tuvo el mayor riesgo de diabetes

mellitus en mujeres de 40-54 años de edad y las otras 3 estatinas ((atorvastatina, simvastatina y pravastatin) en mujeres entre 55 y 64 años.<sup>48</sup>

### Mecanismo

Se han descrito una serie de mecanismo 49 que podrían explicar la acción diabética de las estatinas, entre la cuales están:

- La llegada intracelular de la glucosa a través de transportador de glucosa (Glut2 en células Beta) conduce a la fosforilación por la glucoquinasa. La cascada resultante de cierre de canal de potasio dependiente de ATP, la despolarización y el influjo de calcio conduce a la secreción de insulina; este proceso puede ser inhibida por las estatinas.
- La glucoquinasa es inhibida por la abundancia de colesterol en plasma, las estatinas al disminuir la síntesis de novo del colesterol, disminuiría esta inhibición, conduciendo a una menor secreción de insulina.
- Las estatinas al inhibir la HMG-CoA reductasa suprimen la síntesis de ubiquinona (coenzima Q10), un factor esencial en el sistema de transferencia de electrones mitocondrial, lo que resulta en la inhibición de la secreción de insulina debido a la reducción de la producción de ATP.
- Las estatinas al inhibir la HMG-CoA reductasa suprimen la síntesis de isoprenoides, propiciando así la regulación negativa de la expresión de GLUT4 en células de adipocitos, alterando la absorción de la glucosa (inductor de la liberación de insulina)
- La inhibición de la HMG-CoA reductasa altera la regulación de receptores de LDL, que conduce a una mayor captación de LDL-colesterol en un esfuerzo para reponer las reservas intracelulares. Sin embargo, el destino intracelular de derivados de plasma de LDL-colesterol puede ser distinta de la de colesterol sintetizado de novo.
- La oxidación del LDL-colesterol puede incitar a una cascada inflamatoria que compromete la funcionalidad (secreción de insulina) y la integridad estructural de las células beta de los islotes. Adicionalmente, la sobreproducción de óxido nítrico, inducido por citoquinas (por el proceso inflamatorio), induce apoptosis de las células beta vía activación de calpain (una proteasa dependiente de calcio).

En síntesis, las hipótesis que explicarían la diabetes inducida por estatinas son varias, dentro de las que tienen evidencia experimental, está

aquella donde la inhibición crónica de la síntesis de colesterol (en ratones e islotes pancreáticos humanos) alteraría la secreción de insulina y la función de las células beta pancreáticas. La desregulación del colesterol celular puede alterar la función de las células beta el cual conduciría al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. Según esta hipótesis esta reacción adversa sería un efecto de clase, es decir, todos en mayor o menor medida presentarían este RAM y con mayor posibilidad si las dosis son mayores.<sup>50</sup> Por otro lado, es interesante mencionar la hipótesis que explica que los pacientes con significativa disminución de LDL, reaccionarían de manera inadecuada a este dato, con pobre adherencia a los estilos de vida saludable como disminuir de peso, por lo tanto, su riesgo de diabetes se incrementaría.<sup>58</sup>

### Prevención

Este tópico sobre la diabetes mellitus de reciente inicio inducido estatinas, es un tema todavía en debate. La FDA en el año 2012 se pronunció después de revisión de la literatura con una nota que a la letra dice: “Basado en ensayos clínicos y estudios meta-analíticos de datos epidemiológicos de la literatura publicada, se añadió a las etiquetas de las estatinas la información sobre el efecto de las estatinas sobre la incidencia de diabetes y el aumento de HbA1c y / o glucosa plasmática en ayunas”.<sup>51</sup>

La única recomendación hasta el momento es la monitorización para la detección de diabetes en los pacientes que están tomando estatinas.<sup>47</sup>

### Conclusión

Las estatinas como todas las intervenciones farmacológicas deben ser evaluadas básicamente en su efectividad y seguridad. En efectividad, este grupo farmacológico puede ser considerado uno de los mayores avances en el control y prevención de las enfermedades cardiovasculares. En seguridad, las reacciones adversas son poco frecuentes, sin embargo, los dos aspectos que actualmente son necesarios tomar en cuenta para su prevención son la miopatía y la diabetes mellitus tipo 2 de reciente inicio inducidos por las estatinas. Es interesante notar que en aspectos de seguridad, existirían ciertas diferencias significativas entre las distintas estatinas. Por el contrario, de acuerdo a los últimos estudios metaanalíticos las diferencias en efectividad -medidos con varia-

bles de morbimortalidad- no parecen ser significativas ni favorables a una estatina específica.

Conflictos de interés potenciales: ninguna declarado por los autores del artículo.

## Referencias

1. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*. 1986 Apr 4;232(4746):34-47.
2. Endo A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2010;86(5):484-93. Review.
3. Rader DJ. A new feature on the cholesterol-lowering landscape. *Nat Med*. 2001 Dec;7(12):1282-4.
4. Sposito AC, Chapman MJ. Statin therapy in acute coronary syndromes: mechanistic insight into clinical benefit. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002 Oct 1;22(10):1524-34.
5. Jones PJ, Schoeller DA. Evidence for diurnal periodicity in human cholesterol synthesis. *J Lipid Res*. 1990 Apr;31(4):667-73.
6. Plakogiannis R, Cohen H. Optimal low-density lipoprotein cholesterol lowering--morning versus evening statin administration. *Ann Pharmacother*. 2007 Jan;41(1):106-10.
7. Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, Eyawo O, Guyatt G, Berwanger O, Briel M. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM*. 2011 Feb;104(2):109-24.
8. Psaty BM, Furberg CD, Ray WA, Weiss NS. Potential for conflict of interest in the evaluation of suspected adverse drug reactions: use of cerivastatin and risk of rhabdomyolysis. *JAMA*. 2004 Dec 1;292(21):2622-31. Epub 2004 Nov 22. Review.
9. Pogson GW, Kindred LH, Carper BG. Rhabdomyolysis and renal failure associated with cerivastatin-gemfibrozil combination therapy. *Am J Cardiol*. 1999 Apr 1;83(7):1146.
10. Alexandridis G, Pappas GA, Elisaf MS. Rhabdomyolysis due to combination therapy with cerivastatin and gemfibrozil. *Am J Med*. 2000 Aug 15;109(3):261-2.
11. Shek A, Ferrill MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother*. 2001 Jul-Aug;35(7-8):908-17.
12. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, Krumholz HM. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation*. 2006 Dec 19;114(25):2788-97.
13. Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataronis GR. Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Ther*. 2006 Jan;28(1):26-35.
14. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra 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 Nov 13;376(9753):1670-81.
15. Teramoto T, Urashima M, Shimano H, et al. A large-scale study on cardio-cerebrovascular events during pitavastatin (LIVALO tablet) therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia: LIVES 5-year extension study. *Jpn Pharmacol Ther* 2011;39:789-803.
16. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005 Apr 7;352(14):1425-35.
17. de Sauvage Nolting PR, Buirma RJ, Hutten BA, Kastelein JJ; Dutch ExPRESS Investigator Group. Two-year efficacy and safety of simvastatin 80 mg in familial hypercholesterolemia (the Examination of Proband and Relatives in Statin Studies With Familial Hypercholesterolemia [ExPRESS FH]). *Am J Cardiol*. 2002 Jul 15;90(2):181-4.
18. Buettner C, Davis RB, Leveille SG, Mittleman MA, Mukamal KJ. Prevalence of musculoskeletal pain and statin use. *J Gen Intern Med*. 2008 Aug;23(8):1182-6.
19. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005 Dec;19(6):403-14.
20. Hoffman KB, Kraus C, Dimbil M, Golomb BA. A survey of the FDA's AERS database regarding muscle and tendon adverse events linked to the statin drug class. *PLoS One*. 2012;7(8):e42866.
21. Sakaeda T, Kadoyama K, Okuno Y. Statin-associated muscular and renal adverse events: data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system. *PLoS One*. 2011;6(12):e28124.
22. Alsheikh-Ali AA, Ambrose MS, Kuvin JT, Karas RH. The safety of rosuvastatin as used in common clinical practice: a postmarketing analysis. *Circulation*. 2005 Jun 14;111(23):3051-7.
23. Murakami H, Sakaeda T, Kadoyama K, & Okuno Y. (2013). Gender Effects on Statin-Associated Muscular Adverse Events: An Analysis of the FDA AERS Database. *Pharmacology & Pharmacy*, 2013, 4, 340-346.
24. Bitzur R, Cohen H, Kamari Y, Harats D. Intolerance to statins: mechanisms and management. *Diabetes Care*. 2013 Aug;36 Suppl 2:S325-30.

25. Feng Q, Wilke RA, Baye TM. Individualized risk for statin-induced myopathy: current knowledge, emerging challenges and potential solutions. *Pharmacogenomics*. 2012 Apr;13(5):579-94
26. Marciante KD, Durda JP, Heckbert SR, Lumley T, Rice K, McKnight B, Totah RA, Tamraz B, Kroetz DL, Fukushima H, Kaspera R, Bis JC, Glazer NL, Li G, Austin TR, Taylor KD, Rotter JI, Jaquish CE, Kwok PY, Tracy RP, Psaty BM. Cerivastatin, genetic variants, and the risk of rhabdomyolysis. *Pharmacogenet Genomics*. 2011 May;21(5):280-8.
27. Shannon, J. A., John, S. M., Parihar, H. S., Allen, S. N., & Ferrara, J. J. (2013). A Clinical Review of Statin-Associated Myopathy. *Journal of Pharmacy Technology*, 29(5), 219-230.
28. Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, Bittner V, Welty FK; Treating to New Targets Study Steering Committee and Investigators. Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann Intern Med*. 2007 Jul 3;147(1):1-9.
29. Bhardwaj S, Selvarajah S, Schneider EB. Muscular effects of statins in the elderly female: a review. *Clin Interv Aging*. 2013;8:47-59.
30. Scott D, Blizzard L, Fell J, Jones G. Statin therapy, muscle function and falls risk in community-dwelling older adults. *QJM*. 2009 Sep;102(9):625-33
31. Dzien A, Winner H, Theurl E, Dzien-Bischinger C, Lechleitner M. Fat-free mass and fasting glucose values in patients with and without statin therapy assigned to age groups between <60 and >75 years. *Obes Facts*. 2013;6(1):9-16
32. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981 Aug;30(2):239-45.
33. Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE, Stein JH. Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. *Arch Intern Med*. 2005 Dec 12;165(22):2671-6
34. Ahmed W, Khan N, Glueck CJ, Pandey S, Wang P, Goldenberg N, Uppal M, Khanal S. Low serum 25 (OH) vitamin D levels (<32 ng/mL) are associated with reversible myositis-myalgia in statin-treated patients. *Transl Res*. 2009 Jan;153(1):11-6
35. Glueck CJ, Budhani SB, Masineni SS, Abuchaipe C, Khan N, Wang P, Goldenberg N. Vitamin D deficiency, myositis-myalgia, and reversible statin intolerance. *Curr Med Res Opin*. 2011 Sep;27(9):1683-90
36. Kurnik D, Hochman I, Vesterman-Landes J, Kenig T, Katzir I, Lomnicki Y, Halkin H, Loebstein R. Muscle pain and serum creatine kinase are not associated with low serum 25(OH) vitamin D levels in patients receiving statins. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Jul;77(1):36-41.
37. Ara R, Tumor I, Pandor A, Duenas A, Williams R, Wilkinson A, Paisley S, Chilcott J. Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2008 May;12(21):iii, xi-xiii, 1-212
38. Stein EA, Ballantyne CM, Windler E, Sirnes PA, Sussekov A, Yigit Z, Seper C, Gimpelewicz CR. Efficacy and tolerability of fluvastatin XL 80 mg alone, ezetimibe alone, and the combination of fluvastatin XL 80 mg with ezetimibe in patients with a history of muscle-related side effects with other statins. *Am J Cardiol*. 2008 Feb 15;101(4):490-6
39. Gazi IF, Daskalopoulou SS, Nair DR, Mikhailidis DP. Effect of ezetimibe in patients who cannot tolerate statins or cannot get to the low density lipoprotein cholesterol target despite taking a statin. *Curr Med Res Opin*. 2007 Sep;23(9):2183-92.
40. Rivers SM, Kane MP, Busch RS, Bakst G, Hamilton RA. Colesevelam hydrochloride-ezetimibe combination lipid-lowering therapy in patients with diabetes or metabolic syndrome and a history of statin intolerance. *Endocr Pract*. 2007 Jan-Feb;13(1):11-6.
41. Athyros VG, Tziomalos K, Kakafika AI, Koumaras H, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Effectiveness of ezetimibe alone or in combination with twice a week Atorvastatin (10 mg) for statin intolerant high-risk patients. *Am J Cardiol*. 2008 Feb 15;101(4):483-5
42. Reddy KJ, Singh M, Batsell RR, Bangit JR, Zaheer MS, John S, Varghese S, Molinella R. Efficacy of combination drug pulse therapy in maintaining lipid levels in patients intolerant of daily statin use. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009 Dec;11(12):766-8
43. Backes JM, Venero CV, Gibson CA, Ruisinger JF, Howard PA, Thompson PD, Moriarty PM. Effectiveness and tolerability of every-other-day rosuvastatin dosing in patients with prior statin intolerance. *Ann Pharmacother*. 2008 Mar;42(3):341-6.
44. Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, French B, Morris PB, Rader DJ. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009 Jun 16;150(12):830-9, W147-9.
45. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010 Feb 27;375(9716):735-42
46. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, DeMicco DA, Barter P, Cannon CP,

- Sabatine MS, Braunwald E, Kastelein JJ, de Lemos JA, Blazing MA, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Sattar N, Ray KK. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011 Jun 22;305(24):2556-64
47. Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, Olendzki BC, Sepavich DM, Wactawski-Wende J, Manson JE, Qiao Y, Liu S, Merriam PA, Rahilly-Tierny C, Thomas F, Berger JS, Ockene JK, Curb JD, Ma Y. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med*. 2012 Jan 23;172(2):144-52
48. Chen CW, Chen TC, Huang KY, Chou P, Chen PF, Lee CC. Differential impact of statin on new-onset diabetes in different age groups: a population-based case-control study in women from an asian country. *PLoS One*. 2013 Aug 12;8(8):e71817
49. Sattar N, Taskinen MR. Statins are diabetogenic--myth or reality? *Atheroscler Suppl*. 2012 Aug;13(1):1-10.
50. Xia F, Xie L, Mihic A, Gao X, Chen Y, Gaisano HY, Tsushima RG. Inhibition of cholesterol biosynthesis impairs insulin secretion and voltage-gated calcium channel function in pancreatic beta-cells. *Endocrinology*. 2008 Oct;149(10):5136-45
51. FDA. In: FDA Expands Advice on Statin Risks; 2015. Disponible en: <http://www.fda.gov/forconsumers/consumerupdates/ucm293330.htm>
52. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C; American College of Cardiology; American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Aug 7;40(3):567-72
53. Sewright KA, Clarkson PM, Thompson PD. Statin myopathy: incidence, risk factors, and pathophysiology. *Curr Atheroscler Rep*. 2007 Nov;9(5):389-96.
54. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR; National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol*. 2006 Apr 17;97(8A):89C-94C
55. Cai R, Yuan Y, Zhou Y, Xia W, Wang P, Sun H, Yang Y, Huang R, Wang S. Lower intensified target LDL-c level of statin therapy results in a higher risk of incident diabetes: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Aug 14;9(8):e104922
56. Erqou S, Lee CC, Adler AI. Statins and glycaemic control in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2014 Dec;57(12):2444-52.
57. Dormuth CR, Fillion KB, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, Rahme E, Tamim H, Lipscombe L; Canadian Network for Observational Drug Effect Studies Investigators. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. *BMJ*. 2014 May 29;348:g3244
58. Preiss D, Sattar N. Statins and the risk of new-onset diabetes: a review of recent evidence. *Curr Opin Lipidol*. 2011 Dec;22(6):460-6.