

Estatinas seguras

Dr. Mario Stoll*, Dr. Mario Zelarayán**, Dra. Rosana Gambogi***

*Médico genetista, Coordinador del Área de Genética Cardiovascular de la Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular.

**Médico Cardiólogo. Director Ejecutivo de la Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular.

***Médico internista, Responsable de los programas de Prevención del Fondo Nacional de Recursos. Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular. Montevideo, Uruguay

Resumen: El tratamiento con estatinas es mundialmente reconocido como efectivo, seguro y económico en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o con alto riesgo cardiovascular.

Sin embargo, desde los innumerables estudios clínicos con resultados contundentes hacia los beneficios y la realidad de los resultados en la población, existe un puente mal-trecho llamado "adhesión". Su uso sigue siendo limitado en el escenario clínico real, no lográndose el tratamiento continuado y las dosis efectivas, por una serie de factores que dependen, entre otros, tanto del paciente como del médico tratante.

En este artículo revisamos algunas de las evidencias que resaltan los beneficios de su empleo, insistiendo sobre la seguridad de su uso y en la prevención de complicaciones circulatorias.

Encaramos el tema considerando nuestra experiencia en el registro de pacientes con hipercolesterolemia familiar, adultos, jóvenes y niños que necesitan esta medicación para vivir más, en ocasiones a altas dosis y siempre de por vida.

Palabras Clave: Estatinas, prevención, adhesión al tratamiento.

Abstract: Statin therapy is widely recognized as an effective, safe and economical in patients with established cardiovascular disease or high cardiovascular risk.

However, from the many clinical studies with strong results towards the benefits and the reality of the results in the population, a battered bridge called "adhesion". Its use is still limited in the actual clinical setting, not achieving continued treatment and dose effects for a number of factors that depend, between others, on both the patient and the treating physician.

In this article we review some evidence that highlight the benefits of their use, insisting on the safety of use and prevention of circulatory complications.

We face the issue considering our experience in the registration of patients with familial hypercholesterolemia, adults, youth and children who need this medication to live, sometimes at high doses and long lifetime.

Keywords: Statins, cardiovascular prevention, treatment adherence.

Introducción

La baja adherencia al tratamiento de las enfermedades crónicas es universalmente reconocida y padecida al punto de transformarse en un nuevo factor de riesgo de la enfermedad⁽¹⁾. El problema trasciende el ámbito estrictamente médico para elevarse al estatus de **problema de salud pública**.⁽²⁾ Las estatinas sin duda, comparten esta misma problemática de todos los tratamientos crónicos.

Como este trabajo está referido básicamente al uso de las estatinas, no profundizaremos en la adherencia a tratamientos coadyuvantes en las hipercolesterolemias como son la alimentación adecuada y la actividad física, ya que como sabemos la adherencia a estas indicaciones es aún **más baja** que la medicamentosa en tanto involucra "cambios de hábitos".

Cambiar conductas implica dirigirse a causas que están a muchos niveles en los procesos que determinan el comportamiento humano y no solo el comportamiento individual.

E-mail: comiscv@cardiosalud.org

Indicaciones actuales de las Estatinas

La **aterosclerosis vascular** es una enfermedad crónica y progresiva que comienza temprano en la vida y se desarrolla lentamente durante varias décadas antes de convertirse en clínicamente manifiesta. Además, asociada a la hipertensión, la obesidad y la diabetes tipo 2 configuran el núcleo duro y devastador de las enfermedades crónicas actuales.

Es intuitivamente atractiva la hipótesis de que *la reducción de LDLc de comienzo temprano en la vida puede prevenir o retrasar sustancialmente la progresión de la aterosclerosis en general y la coronaria en particular y mejorar significativamente las perspectivas vitales de estos pacientes*.

Las estatinas se recomiendan como primera línea para la prevención primaria y secundaria, porque hay buena evidencia científica respecto a que *su uso se asocia con una reducción significativa en el riesgo de mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio fatal y no fatal, angina de pecho estable, y variables combinadas de mortalidad y morbilidad cardíacas*.

Está aprobado su uso en las Hipercolesterolemias dominantes puras con elevación del LDLc como la hipercolesterolemia familiar hetero cigótica y en la dislipidemia mixta a colesterol y triglicéridos.

Además, puede ser tratamiento complementario o combinado en una serie de situaciones clínicas cada vez más amplias, extendiéndose cada vez más la indicación en prevención primaria en todas las patologías donde el progreso de la aterosclerosis es un factor de riesgo cardiovascular.

Mecanismo de acción

Las estatinas constituyen un grupo de moléculas capaces de **reducir la síntesis intracelular de colesterol a nivel hepático**. Lo hacen al unirse de forma reversible al sitio activo de la enzima HMG-CoA reductasa (3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa), desplazando de manera efectiva al sustrato natural, la HMG-CoA e inhibiendo la síntesis de mevalonato, un precursor del colesterol.

Las diferencias en los modos de interacción con la enzima están en la base de su potencia farmacológica y su selectividad.

Al reducir la síntesis de colesterol intracelular se aumenta la síntesis del receptor de LDL, que en la membrana del hepatocito **promueve la captación de LDLc circulante y la disminución del LDLc plasmático**.

Además, las estatinas **reducen la inflamación vascular en forma selectiva y dosis dependiente, mejorando la función endotelial, la estabilidad de las placas ateroscleróticas, disminuyen el estrés oxidativo e inhiben la respuesta trombogénica, por mecanismos alternos que no tienen relación con sus efectos sobre el metabolismo del colesterol**. Muchos de estos efectos pleiotrópicos están mediados por la inhibición de isoprenoides, que actúan en la señalización intracelular.⁽⁴⁾

La optimización del perfil lipídico

La optimización del perfil lipídico con la reducción de LDLc ha sido uno de los pilares de la terapia de prevención en enfermedades aterogénicas en las últimas dos décadas, y el grupo de las estatinas es el más ampliamente prescrito, constituyendo los más potentes reductores de lípidos plasmáticos conocidos.

En los más modernos trabajos de randomización mendeliana se ha demostrado que **la exposición prolongada a bajos niveles de LDLc en plasma, comenzando**

Hitos negativos en la historia de las Estatinas

En el año 2001, la empresa Bayer retiró voluntariamente del mercado mundial la cerivastatina debido a las notificaciones de debilidad muscular, rhabdomiolisis y muertes asociadas⁽³⁾. En Estados Unidos, la FDA revisó los informes de 31 muertes debidas a rhabdomiolisis grave asociada con el uso de cerivastatina, 12 de las cuales involucraron el uso concomitante con gemfibrozilo. El manejo científico, comercial y mediático dejó una huella de desconfianza que tuvo un impacto en el cumplimiento, la adhesión de los pacientes y que todavía perdura en la memoria popular.

tempranamente en la vida, se asocia a una sustancial reducción del progreso de la aterosclerosis y el riesgo de enfermedad coronaria, que es mayor que la reducción observada con el tratamiento con estatinas tardíamente y que la disminución del riesgo es incluso independiente del modo de bajar el colesterol y dependiente **del tiempo y magnitud de la reducción**⁽⁵⁾. Estos hallazgos reafirman la necesidad de mantener los niveles de LDL en rango toda la vida, para prevenir la enfermedad aterosclerótica en los pacientes de alto riesgo, con elevación crónica de los niveles de colesterol.

Sabemos que el descenso de lípidos plasmáticos reduce significativamente la incidencia y tasas de morbilidad y mortalidad de la enfermedad cardiovascular (ECV) en pacientes con hipercolesterolemia. En el *Cholesterol Program Adult Treatment Panel Educación* (NCEP-ATP) III⁽⁶⁾, -que muchos adoptamos como guía de la indicación de hipolipemiantes- queda claro el importante papel que tiene la reducción del LDLc en la reducción del riesgo de desarrollo y la progresión de la enfermedad aterosclerótica.

Estas conclusiones ampliamente aceptadas por la experiencia y experimentación que resumen, alientan a bajar el nivel de colesterol LDL como objetivo y a cifras específicas según la estimación del riesgo cardiovascular.

Sin embargo, sabemos que **existe un bajo cumplimiento de las recomendaciones de las Guías en el manejo de los lípidos tanto en prevención primaria como secundaria y que los pacientes que más beneficio tendrían por un adecuado tratamiento hipolipemiante son los que menos alcanzan las metas terapéuticas**⁽⁷⁾.

En Estados Unidos se encontró que menos del 33% de los pacientes con IAM llevaban tratamiento hipolipemiante al alta y que la probabilidad de que el médico ajuste la dosis de estatinas en pacientes con LDLc >160 mg/dl es

Tabla 1. Test de Cumplimiento Autocomunicado de Morinski-Green-Levine

Valora si el paciente adopta actitudes correctas en relación con la terapéutica
1. ¿Se olvida alguna vez de tomar los medicamentos?
2. ¿Es descuidado con la hora en que debe tomar la medicación?
3. Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomarlos?
4. Si alguna vez le sientan mal, ¿deja de tomar la medicación?

Se considera adherente a la persona que responde "NO" a las cuatro preguntas, si contesta "SI" en al menos una de las preguntas se clasifica como no-adherente. Se establece que un paciente que cumple con el 80% de las indicaciones en frecuencia y dosis, tiene una correcta adherencia por el hecho de que con ese porcentaje igual se obtiene los beneficios del tratamiento.

menor del 30%.⁽⁸⁻⁹⁾ Resultados semejantes se obtuvieron en Reino Unido⁽¹⁰⁾ donde sólo el 35% de los varones y el 20% de las mujeres alcanzaban los objetivos terapéuticos recomendados y España⁽¹¹⁾, donde sólo el 13% de los pacientes con dislipemia alcanzaba la meta de LDLc en el tratamiento inicial, un 13% la alcanzaba tras cambios en el tratamiento y un 74% no la alcanzó después de 3 años de seguimiento.

En la práctica no se alcanzan los objetivos terapéuticos recomendados por las guías clínicas por **dosis insuficientes, inicio tardío del tratamiento o discontinuidad**.

Este sub-tratamiento es muy frecuente y provoca un costo en morbilidad y mortalidad. Este **costo en salud**, es especialmente importante en la población de pacientes crónicos de alto riesgo, donde la prevención de eventos cardiovasculares requiere medidas terapéuticas permanentes.

Inercia terapéutica

Este fracaso terapéutico en el uso adecuado de las estatinas, se inscribe en lo que llamamos **inercia terapéutica** (IT), es decir, **el fracaso de los médicos en iniciar, inten-**

sificar o mantener una terapia que está indicada, común en el tratamiento de enfermedades crónicas, como hipercolesterolemia, hipertensión arterial y diabetes^(12, 13).

Entre las causas de IT, se encuentran factores dependientes **de la enfermedad, del paciente y del médico**. Cuando este sobrestima el grado de adherencia a la medicación, y no se enfrenta o resuelve el temor a los efectos colaterales graves, se priva al paciente de aprovechar los beneficios de la medicación hipolipemiante.

El desafío en resolver esta cuestión es trascendental en generar menos morbilidad y más vida.

Adherencia a la medicación

Las múltiples estrategias para mejorar la adhesión a los tratamientos parten de la premisa de no culpabilizar al paciente y en comprender que el fenómeno es multicausal. Por eso se habla de **adhesión terapéutica** en tanto evoca un concepto que involucra los cambios dinámicos y complejos necesarios de muchos actores durante períodos prolongados y no simplemente de **cumplimiento** que recuerda un aspecto de sumisión por parte del paciente.

Tabla 2. Causas de abandono del tratamiento

Relacionadas al paciente:
• Nivel de educación , conocimiento de su patología, percepción del riesgo.
• Edad : A mayor edad, mayor conformidad y cumplimiento
• Beneficios : se perciben como posibles. En los tratamientos crónicos se ven a largo plazo.
• Efectos indeseados : se perciben en el corto plazo: se los <i>constata en el presente</i> .
• Miedo al medicamento . Desconocimiento de su acción. Sobrevaloración de los efectos secundarios. "Mala prensa": que destaca riesgos y desconoce beneficios en el contexto "industria farmacéutica perversa".
• Confianza en el medicamento indicado, desconfianza en el equivalente : originales vs genéricos.
• Opciones : filosóficas, políticas, naturalistas, dependientes de su contexto educativo y cultural: imposición de medicación vs dietas y remedios naturales. Comercialización de alimentos con argumentos de reducir colesterol: lácteos con fitosteroles, probióticos, cremas vegetales, etc.
• Acceso a la medicación : pacientes dependientes, lejanía de los centros asistenciales, horarios laborales extensos, costo de tickets, coberturas parciales.
Relacionadas a la patología
• Tratamientos crónicos : una baja adherencia relacionada al tiempo de tratamiento. (Hay que tener en cuenta que aún en las patologías agudas existe una no adherencia entre el 20 al 30%).
• Patología asintomática efectos terapéuticos no apreciados (Dislipemias aterogénicas).
• Coexistencia de otras enfermedades : poca jerarquización del tratamiento de la dislipemia en el contexto de otras patologías (DM2, HTA, Enfermedad reumática, etc.)
Relacionados al tratamiento
• Falla del plan terapéutico para llegar a un objetivo de LDLc (p.e. 100 mg/dL) que demanda tiempo, con varios exámenes y consultas.
• Cantidad de tomas diarias : la adhesión es inversamente proporcional.
• Costo mensual : depende de los sistemas y de los seguros de salud y el costo del medicamento indicado; costo de tickets y consultas reiteradas.
Relacionados al equipo asistencial
• Conocimiento insuficiente e inseguridad del tratamiento con estatinas por el médico y entorno médico.
• Contradicciones en la prescripción en distintos niveles de atención que genera dudas y baja credibilidad.
• Falta de estrategias para incrementar la adhesión
• Poco tiempo de discusión del plan terapéutico: beneficios vs riesgo; prevención de la no adherencia. No integración del tratamiento crónico a la rutina del paciente.
<i>Causas más comunes consideradas en el estudio de la baja adherencia a estatinas, cuando se descartan las causas objetivas de toxicidad o efectos indeseados.</i>

Tabla 3.
Estrategias recomendadas para mejorar la adherencia a la medicación con estatinas

El médico

- **Reforzar en los médicos** el conocimiento de los beneficios y el control de efectos secundarios.
- **Sistematizar la detección del abandono o la baja adherencia** incorporando regularmente preguntas a la anamnesis.
- **Estudiar los motivos del abandono** o baja adherencia y motivarse para proponer soluciones. Excluir los síntomas no relacionados con la droga.
- **Determinar qué pacientes tienen efectivamente** elementos que imposibilitan la continuidad del tratamiento y **discontinuar el tratamiento** cuando existen síntomas físicos o biológicos de efectos secundarios o malestar o rechazo del paciente.
- **Discutir una suspensión temporal del tratamiento** por 6 semanas (vacaciones de estatinas) en pacientes con enfermedad crónica como Hipercolesterolemias dominantes o alto riesgo.
- **Re-indicar el tratamiento** después de 6 semanas con cambios de estatina o recomenzando con dosis progresivas en nuevo plan terapéutico, en los pacientes en que se descarta la intolerancia o efectos secundarios.
- Reenganche (rechallenge).
- **Mayor cumplimiento en quienes han recibido estatinas previamente.** La conformidad con el tratamiento resulta ser mayor en grupos de pacientes que han tomado previamente estatinas. Este hallazgo, ha sido destacado en varios estudios.^(19,20)
- Evaluar la disminución de dosis o la dosis día saltado⁽²¹⁾
- Considerar asociación con otro fármaco con diferente forma de acción, como ezetimibe.
- **Educar al paciente** en la interpretación de su perfil lipídico y en los objetivos de descenso del LDLc según sus factores de riesgo.
- **Motivar al paciente** en la prevención de eventos cardiovasculares, detener la progresión silente de la aterosclerosis, revertir el crecimiento de las placas de ateroma.
- **Aumentar el conocimiento** de los pacientes y sus familiares sobre la enfermedad, el modo de acción de la estatina y el plan terapéutico y el monitoreo preventivo de intolerancia.
- **Proponer terapia individual o grupal** en pacientes que tienden a negar su enfermedad o rechazan la toma de medicamentos cuando se han agotado las estrategias de reversión del rechazo.

La institución de salud

- **Asegurar el acceso** permanente a la medicación indicada, las dosis adecuadas y los controles necesarios. Respetar la elección médica del tipo de estatina seleccionada en pacientes de alto riesgo. Disminuir los costos cuando el plan terapéutico lo requiera.
- **Monitorear el tratamiento a largo plazo:** registro y seguimiento a través del correo postal, llamadas telefónicas, mensajes tipo SMS, correo electrónico, entrevistas personales, etc.
- **Promover campañas públicas** a favor de los controles médicos periódicos y de la importancia de la adhesión al tratamiento (tratando de derribar mitos y costumbres).
- **Fomentar la asociación** de pacientes con patología específica.

Se consideran solo algunos elementos vinculados al médico y las instituciones. (Basado en Simpson et al. Modificado).

Específicamente, en varios grandes estudios y revisiones *las estatinas no superan el 50% de adherencia a los tres años*⁽¹⁴⁾. En general se acepta que los tratamientos medicamentosos para la diabetes, hipertensión arterial e hipercolesterolemia tiene una adherencia entre el 40 al 60% a los tres años -para los pacientes psiquiátricos 25% y para los asmáticos 30%-⁽¹⁵⁾.

La falta de adhesión, muy similar para toda clase de drogas, sugiere de por sí, que la baja adherencia no está mayormente relacionada a efectos secundarios específicos de las drogas y que otros elementos juegan un papel en la intolerancia.

El diagnóstico de la adhesión debe ser personalizado por la anamnesis. Primero, preguntar si sigue tomando la medicación para establecer la **persistencia al tratamiento**. En caso negativo, se establece como abandono. Si la respuesta es positiva se sugiere seguir con el test de Morisky-Green para medir la **adhesión** (Ver Tabla 1).

El análisis de la baja adherencia se debe centrar en el porqué, y realizar diferentes intervenciones en la población con estrategias para combatir sus causas.

En la *Tabla 2* se enumeran algunas causas con las cuales se intenta ordenar el estudio de la baja adherencia a los tratamientos crónicos, cuando se descartan las causas objetivas de toxicidad o efectos indeseados.

Propuestas para aumentar la adherencia al tratamiento

Las estrategias para aumentar la adherencia del paciente al tratamiento a largo plazo han generado varios estudios, pero en general sigue siendo un tema no resuelto por los médicos y los sistemas de salud.⁽¹⁶⁾

En 2011, se publicó el *Consenso Canadiense sobre Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de los Efectos Adversos e Intolerancia a Estatinas*⁽¹⁷⁾. El reporte muestra que la proporción de pacientes con efectos adversos e intolerancia es muy baja. Asimismo, establece que el uso cada vez más extendido y la ampliación de las indicaciones generan un número significativo de pacientes con efectos indeseados y provee una revisión de una variedad de efectos adversos asociados con estatinas, seguido por un enfoque de consenso para la prevención, evaluación y diagnóstico. El objetivo de generar certeza en el manejo de los pacientes y garantizar que la reducción del riesgo cardiovascular pueda ser tratada de manera segura y con confianza.

Así como de innumerables estudios clínicos surgió el beneficio del tratamiento con estatinas, en otros se estableció una clara relación de la adhesión con la disminución de la mortalidad⁽¹⁸⁾ y recomendaciones de estrategias que de algún modo han contribuido a mejorarla, advirtiendo que ninguna de ellas es por sí sola suficiente o enteramente eficaz. (Ver Tabla 3)

La reindicación: el reenganche

Recientemente, Zhang y col.⁽²²⁾, explorando la discontinuidad en el tratamiento con estatinas en las historias de más de 107.000 pacientes entre el 2000 y el 2008 en un sistema hospitalario, encontraron que muchos pacientes

que discontinuaban el tratamiento por varias razones, lo toleraban bien si este era reiniciado.

Un alto porcentaje de las personas que habían discontinuado el tratamiento con estatinas lo habían restablecido y mantenido, por lo que parece poco probable que tuvieran verdadera intolerancia al fármaco o la reacción fue moderada.

El “*re-enganche*” en el tratamiento es una estrategia que tenemos que jerarquizar en el plan hipolipemiantes y debemos transmitir al paciente con confianza. Las “vacaciones” de estatinas, generalmente entre las 4 y 6 semanas, nos permiten un *replanteo de la terapia, recomenzando con dosis más bajas, días alternos (con rosuvastatina o atorvastatina de larga vida media), o la misma dosis que generó el rechazo*, vigilando el regreso paulatino a los niveles objetivos planteados para el paciente. El reenganche puede ser indicado una vez resueltos los síntomas clínicos y eventualmente enzimáticos.

Combinación con otros hipolipemiantes

En las dislipemias, los tratamientos con monoterapia continúan siendo de elección.

Los tratamientos combinados pueden ser útiles en algunas situaciones clínicas.

En los pacientes con hipercolesterolemias dominantes del tipo de la Hipercolesterolemia familiar, la combinación de altas dosis de *estatinas con ezetimibe* es una práctica estándar. Esto resulta en una disminución del nivel de LDLc entre 15 y 23% comparado con la monoterapia con estatinas. Además, el ezetimibe se ha utilizado en los pacientes que no toleran altas dosis de estatinas con buenos resultados.

La combinación con *fibratos o niacina* puede estar indicada en pacientes con hipertrigliceridemia y bajo HDLc en tratamiento con estatinas, evitando el gemfibrozilo que aumenta el riesgo de rabdomiólisis.

Miopatía por estatinas: Mialgia, Miositis y Rabdomiólisis

La *mialgia* constituye el principal síntoma referido y limitador en el uso de las estatinas y los síntomas musculares

en dosis altas pueden ser más comunes y ejercer un mayor impacto en la vida cotidiana de lo que se pensaba.

En 2002, se propusieron definiciones que ayudaron a estandarizar la terminología sobre la toxicidad muscular⁽²³⁾ que sigue siendo utilizada:

- **Miopatía:** término general que se refiere a cualquier enfermedad muscular.
- **Mialgia:** dolor muscular o debilidad con los niveles de CK normales.
- **Miositis:** “mialgia” con aumento de los niveles de CK.
- **Rabdomiólisis:** síntomas musculares con marcada elevación de CK (típicamente $>10 \times$ LSN) y con elevación de creatinina.

Los signos clínicos de miopatía pueden incluir **dolor, debilidad, rigidez y calambres musculares** que pueden o no estar asociados con elevaciones en suero de los niveles de CK.

Los síntomas se asocian frecuentemente con debilidad muscular que puede ser la única presentación. El dolor leve o moderado puede llegar a ser inhabilitante en un bajo porcentaje y en un 15% de los casos comienzan en una media de 3 a 6 meses luego del inicio del tratamiento.

Las estimaciones de la incidencia de miopatía dependen de la definición clínica utilizada, y el tipo de estudios del que deriva la estimación. En los ensayos clínicos randomizados la incidencia de miopatía con estatinas es siempre más baja (1,5% a 5,0%)⁽²⁴⁾, en relación a la encontrada en estudios más cercanos a la clínica real.

En el estudio PRIMO (*Prédiction du Risque Musculaire en Observationnel*), encontraron que el 10,5% experimentó algún tipo de síntoma relacionado con el músculo durante un período de 12 meses⁽²⁵⁾. PRIMO -uno de los estudios observacionales más grande y mejor definido- se realizó sobre 7924 pacientes franceses ambulatorios con hipercolesterolemia, de edades entre 18 a 75 años, que recibían altas dosis de estatinas en 3 o más meses antes del estudio. Las dosis diarias incluyeron atorvastatina 40 a 80 mg, fluvastatina 80 mg, pravastatina 40 mg y simvastatina 40 a 80 mg.

Entre los pacientes que identificaron un desencadenante el 40% refirió **actividad física inusual y la adición de una nueva droga**. El 70% describió pesadez, rigidez o

Tabla 4. Características de los síntomas musculares asociados con estatinas

Localización:	generalizada (60%) o localizada a un grupo de músculos extremidades inferiores con mayor frecuencia
Tipo:	pesadez, rigidez, calambres “Equivalente” del dolor muscular: <ul style="list-style-type: none"> • debilidad, a veces la única presentación • tendinitis
Frecuencia y duración:	75% intermitente que dura varios minutos a horas
Posible desencadenante:	presente en el 40% exceso de actividad física o inicio de un nuevo medicamento
Gravedad:	leve o leve a moderada: 54% moderada: 38% intensa: 4% (con grave interrupción de las actividades diarias)
Momento de aparición:	promedio 1 mes después del inicio de las estatinas o aumento de la dosis
<i>Resume resultados de estudio PRIMO 2005. (Bruckert et al.)</i>	

calambres, 25% debilidad y otro 25% mialgias durante el ejercicio. El 60% refirió dolor difuso y más común en las extremidades inferiores. (Ver Tabla 4)

Un meta-análisis de 21 ensayos clínicos, llevado a cabo por la *Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force* de EE.UU. en 2006⁽²⁶⁾, que reunió 180.000 personas-año de seguimiento, encontró que la **miopatía**, definida por síntomas musculares y los niveles de creatinina quinasa (CK) por encima de 10 veces el límite superior normal (LSN), se produce en **cinco pacientes por cada 100.000 personas-año**.

La **rabdomiólisis**, definida por los niveles de CK por encima de **10.000 UI/L** o por encima de 10 veces el LSN con una elevación en la creatinina sérica o la necesidad de terapia de hidratación, se produce en **1,6 pacientes por cada 100.000 personas-año**.

La frecuencia de miopatía con CK ligeramente elevados fue de 640 por 100.000 en un estudio de cohorte de 215.191 pacientes expuestos a las estatinas. La frecuencia se redujo a 160 casos por cada 100.000 pacientes utilizando un punto de corte más estricto de CK > 1500 U/L o >10 veces el LSN.

En la rabdomiólisis pueden aparecer consecuencias secundarias tales como hipercalemia, hipocalcemia, arritmia o paro cardiorespiratorio, coagulación intravascular diseminada, o aumento de la creatinina y deterioro de la función renal, usualmente con orina marrón y mioglobinuria con mayor gravedad y mortalidad. (Ver Tabla 5)

La indicación de estatinas como proceso

El manejo del paciente crónico que recibirá por primera vez estatinas debe incluir una evaluación integral y del riesgo cardiovascular global, previa al tratamiento, asesoramiento y seguimiento continuo.

La indicación de estatinas, especialmente en los pacientes de alto riesgo, **no es una instancia, sino un proceso** para ejecutar un plan de tratamiento en una enfermedad crónica. Este concepto debe ser transmitido al paciente que comenzará un tratamiento **de por vida**.

La anamnesis debe incluir un interrogatorio dedicado, un examen físico e investigaciones de laboratorio apropiadas. Se deben destacar los antecedentes personales o familiares

que puedan orientar a elementos de susceptibilidad capaces de exacerbar la sintomatología muscular y causas de elevación de CK (Ver Tabla 6). Se interrogará sobre miopatías familiares, ya que las estatinas pueden enmascarar o empeorar síntomas musculares en pacientes con miopatías preexistentes.

Las interacciones farmacológicas dentro de los factores exógenos (Ver Tabla 7) son comunes y requieren un interrogatorio adecuado y la alerta al paciente para la prevención de las complicaciones.

Monitoreo de lípidos y enzimas

Debemos tener en cuenta que el **seguimiento clínico** es el primer criterio en la prevención de las complicaciones junto con la educación del paciente sobre los síntomas de las complicaciones musculares: dolor, hiperestesia o debilidad muscular, que son las más frecuentes.

El monitoreo rutinario debe ser jerarquizado en los pacientes de alto riesgo cardiovascular, con cifras elevadas de colesterol, que requerirán terapias de mayor dosis y prolongadas, y por tanto están expuestos a mayor probabilidad de eventos indeseables. En estos, durante las primeras fases del proceso de introducción a la terapia hipolipemiente, es recomendado el **monitoreo hepático y muscular**. (Ver Tabla 8)

Test a realizar antes del comienzo de la terapia

Funcional hepático

Los temores de hepatotoxicidad contribuyen claramente a la subutilización de las estatinas. Mientras que muchos medicamentos pueden causar enfermedad del hígado, la evidencia indica que **la patología hepática atribuible a las estatinas es rara**⁽³⁰⁾.

El mecanismo propuesto para la elevación de las enzimas es la alteración de componentes de la membrana de los hepatocitos, lo que aumenta la permeabilidad y la pérdida de las enzimas hepáticas.

Determinación de transaminasas

La incidencia de niveles de transaminasas elevadas (más de 3 veces LSN) con diferentes tipos de estatinas

generalmente no excede el 3% de los pacientes tratados y es menos frecuente con las sintéticas *atorvastatina* y *rosuvastatina*.

El fenómeno es observado con toda clase de hipolipemiantes por lo que se considera propio del descenso de lípidos, y no por el efecto directo de las estatinas. Generalmente se resuelve espontáneamente, sin necesidad de discontinuar la estatina.

La elevación basal de las enzimas hepáticas es muy frecuente en la dislipidemia, la obesidad y la diabetes mellitus que comparten características de la enfermedad de hígado graso no alcohólico.

Las personas que tienen **enzimas hepáticas elevadas sin superar tres veces el límite superior de normalidad establecido por el laboratorio, no deben ser excluidas del tratamiento con estatinas**.

Test de creatinoquinasa (CK)

Debe ser indicado en personas con riesgo aumentado de toxicidad muscular: por ejemplo: *adultos mayores o cuando se combinan estatinas con otras drogas hipolipemiantes o que se sabe aumentan la miotoxicidad*.

También debe indicarse en adultos jóvenes con dislipemias dominantes (hipercolesterolemias familiares) que requerirán ajuste de dosis y tratamientos prolongados.⁽³¹⁾

Uso de estatinas y otras enfermedades crónicas

Enfermedad renal

La enfermedad renal crónica no limita el uso de estatinas, sin embargo, la dosis de algunas estatinas debe ser ajustada en sujetos con insuficiencia renal moderada o severa.

La FDA en 2006 concluyó que **las estatinas no causan toxicidad renal**.⁽³²⁾ En el estudio SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*) del 2010, la combinación de la terapia de simvastatina con ezetimibe en pacientes con enfermedad

renal crónica redujo los eventos CV, sin un aumento asociado en los efectos adversos sobre resultados renales.⁽³³⁾

El panel de expertos renales de la *National Lipid Association* llegó a la conclusión de que las estatinas no causan lesión renal aguda (excepto en un subgrupo muy raro de los pacientes que desarrollan rabdomiólisis), ni daño tubular, glomerular, hematuria o enfermedad renal crónica y pueden ser utilizadas con seguridad en pacientes con enfermedad renal crónica, estén o no recibiendo diálisis.⁽³⁴⁾

Diabetes

Se ha planteado la preocupación sobre el potencial efecto diabético de estos fármacos a partir de algunos estudios. Sin embargo, los beneficios cardiovasculares de las estatinas en la prevención de eventos en diabéticos son incuestionables.

De acuerdo a hallazgos recientes, no se han modificado las recomendaciones actuales para la prevención de la enfermedad cardiovascular en pacientes no diabéticos ya que los beneficios vasculares son considerablemente mayores que el pequeño aumento de riesgo de desarrollar diabetes.

Este riesgo debe ser evaluado para la prescripción de estatinas en prevención primaria para sujetos con bajo riesgo de enfermedad cardiovascular, cuando existen antecedentes familiares de DM2 que adviertan sobre una susceptibilidad individual o mayor riesgo de progreso a la DM2 en pacientes con Síndrome metabólico.

Interacciones con otros fármacos y la actividad física

El **gemfibrozilo** es el medicamento más comúnmente asociado con la rabdomiólisis producida por las estatinas, debido a la inhibición de la glucuronidación, una ruta catabólica de las estatinas, lo que las eleva a niveles tóxicos.

En contraste, **fenofibrato** es más seguro cuando es utilizado en combinación con las estatinas ya que no afecta la glucuronidación y tiene un efecto mínimo en su metabolismo.

Miopatía sintomática		
Mialgia	CK ≤ LSN	dolor/debilidad muscular
Miositis	CK ≥ LSN	dolor/debilidad muscular
Rabdomiólisis	CK > 10 veces LSN (CK > 10.000 U/L)	dolor/debilidad muscular, disfunción renal puede ser consecuencia de mioglobinuria, necesidad de terapia de hidratación
HiperCKemia		
Leve, grado 1	CK > LSN, ≤ 5 veces LSN	puede/no puede tener miositis
Leve, grado 2	CK ≥ 5 veces LSN, ≤ 10 veces LSN	puede/no puede tener miositis
Moderado	CK > 10 veces LSN, ≤ 50 veces LSN	puede/no puede tener rabdomiólisis con/sin disfunción renal
Grave	CK > 50 veces LSN	puede/no puede tener rabdomiólisis con/sin disfunción renal

CK creatino quinasa; LSN: límite superior normal. En pacientes que comienzan con CK elevada crónica idiopática los síntomas y los descriptores de severidad deben ser referidos al nivel basal específico del paciente (de Integrated Canadian Working Group consensos).⁽²⁷⁾

Síntomas musculares	Elevaciones de CK
<ul style="list-style-type: none"> • Esfuerzo físico • Enfermedad viral • Deficiencia de vitamina D • Hipo o hipertiroidismo • Síndrome de Cushing o insuficiencia adrenal • Hipoparatiroidismo • Fibromialgia • Polimialgia reumática • Polimiositis • Lupus eritematoso sistémico • Trastorno en tendones o articulación • Trauma • Convulsiones o escalofríos intensos • Enfermedad arterial periférica • Medicamentos (glucocorticoides, antipsicóticos, fármacos antirretrovirales, drogas ilícitas [cocaína o anfetaminas]) 	<ul style="list-style-type: none"> • Esfuerzo físico • Hipotiroidismo • Miopatías metabólicas o inflamatorias • Alcoholismo • Neuropatía o radiculopatía • Convulsiones o escalofríos intensos • Trauma • Medicamentos (drogas ilícitas [cocaína o anfetaminas], antipsicóticos) • Etnicidad (pacientes afrodescendientes con niveles elevados de CK basal) • hiperCKemia idiopática (CK alta sin causa demostrable)

Diagnóstico diferencial de miopatía o elevaciones de CK no debidas a terapia hipolipemiente. Adaptado de Joy and Hegele⁽²⁸⁾

Tabla 7. Factores predisponentes a analizar en la miopatía asociada a estatinas

Factores endógenos	Factores exógenos
<ul style="list-style-type: none"> • Edad avanzada (>80 años) • Sexo femenino • Etnia asiática • Bajo índice de masa corporal, la contextura corporal delgada • Historia de dolor pre-existente inexplicado de músculos/ articulaciones/tendones • Historia de la elevación de CK • Antecedentes familiares de miopatía • Antecedentes familiares de miopatía con la terapia con estatinas • Enfermedad muscular metabólica (p.e., Enf de McArdle, deficiencia de carnitina palmitilo transferasa II) • Enfermedad renal grave • Hepatopatía aguda/descompensada • Hipotiroidismo (sin tratar) • Diabetes mellitus • Polimorfismos genéticos de las isoenzimas CYP 	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis alta de estatinas • El abuso de alcohol • El uso de drogas ilegales (cocaína, anfetaminas) • Los antipsicóticos • Interacciones de fármacos con estatinas • Los fibratos (especialmente gemfibrozilo) • El ácido nicotínico • La amiodarona • Verapamilo • Warfarina • Ciclosporina • Antibióticos macrólidos • Antifúngicos azoles • Inhibidores de proteasas • Las grandes cantidades de pomelo, jugo de granada • Cirugía con altas demandas metabólicas • Ejercicio alto o no acostumbrado

Factores predisponentes a analizar en la miopatía asociada a estatinas. Adaptado de Joy and Hegele⁽²⁹⁾

Todas las estatinas sufren metabolismo microsomal mediante el sistema citocromo P450 CYP3A4, CYP2C9 por lo que la interacción con medicación competitiva debe ser tenida en cuenta en la prescripción de estatinas especialmente en pacientes en prevención secundaria con mucha medicación. Los *Inhibidores potentes CYP3A4 por ejemplo ciclosporina, itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH o nefazodona*, aumentan el riesgo de miopatía especialmente en dosis altas de estatinas.

Una interacción a tener en cuenta es con la actividad física regular. La intolerancia a estatinas ha sido reportada en jugadores de elite y en deportes intensos. La prescripción

de actividad física y tratamiento hipolipemiante juntas debe ser considerada por el médico como un posible disparador de miopatía. Sin embargo, se debe buscar para cada paciente el plan adecuado de introducción, así como el equilibrio terapéutico.

El tratamiento con estatinas y el aumento de la aptitud física (fitness) están asociados de forma independiente con una baja mortalidad en los dislipémicos. La **combinación del tratamiento con estatinas y el aumento de la actividad física resultan en una considerable reducción del riesgo de mortalidad**, superior que consideradas separadas, lo que refuerza la idea que la prescripción de actividad física es tan importante como la prescripción de estatinas en los

grupos con mayor riesgo cardiovascular.⁽³⁵⁾ Sin embargo, la actividad física puede generar mayor vulnerabilidad del sistema músculo esquelético a efectos secundarios.

Mecanismos de la reacción miopática

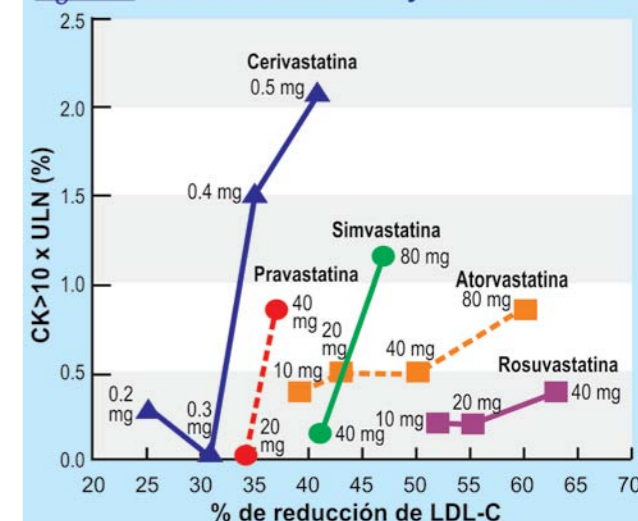
La fisiopatología de la miopatía inducida por estatinas no se conoce totalmente. Existen múltiples mecanismos fisiopatológicos que pueden contribuir a la miotoxicidad de las estatinas.

Las hipótesis más aceptadas se basan en la reducción de los metabolitos importantes debido al bloqueo del colesterol en la síntesis de mevalonato en el comienzo de la vía metabólica, como los isoprenoides, ubiquinona y efectos pleiotrópicos en numerosas vías de señalización que conducen a alteraciones en la manipulación de las proteínas y la expresión génica.

En pacientes con desórdenes metabólicos subyacentes, cualquier agente hipolipemiante que disminuye el sustrato de lípidos a disposición del músculo puede resultar en toxicidad muscular y rabdomiólisis, como en la aféresis de lípidos, sin drogas presentes. Esto explica porqué los pacientes pueden desarrollar los mismos síntomas con diferentes agentes hipolipemiantes.

La toxicidad, así como la eficacia es diferente para diferentes estatinas. Medida por la elevación plásmática de CK, resulta dosis dependiente pero no relacionada al grado de reducción del LDLc. (Ver Figura 1)

Figura 1. Reducción de LDL-C y elevación de CK



Modificado de Brewer HB JR. Benefit-risk assessment of Rosuvastatin 10 to 40 milligrams. AM J Cardiol 2003; 92/SUPPL1:23K-29K

Factores genéticos: variación en los transportadores de estatinas

Los resultados de un estudio dentro del programa SEARCH (Eficacia de la reducción adicional de colesterol y la homocisteína) encontraron un polimorfismo de nucleótido simple (SNP) en el gene SLCO1B1 que

Tabla 8. Recomendaciones para el monitoreo de lípidos y enzimas en pacientes en tratamiento con estatinas

Control de lípidos y Monitoreo de enzimas	
- Perfil lipídico	4 a 6 sem. del comienzo o ajuste de dosis Anual (alcanzado el objetivo si hay adherencia)
- Enzimas hepáticas (Transaminasas)	antes del tratamiento para establecer nivel basal 4 a 6 sem. después de comienzo o cambio de dosis Anualmente si las enzimas están en rango o sus niveles son menores de 3X LSN
Con enzimas elevadas	
< 3x LSN	Continuar terapia y re chequear en 4 a 6 semanas
≥ 3x LSN	Para estatinas o reducir dosis y re chequear en 4 a 6 semanas Reintroducir a terapia cautamente cuando las enzimas retornan a la normalidad
- Enzimas musculares (CK)	Antes de comenzar el tratamiento para establecer nivel basal
Con enzima elevada > 5x LSN	No comenzar tratamiento, rechequear, derivar para estudio especializado
Con enzima en rango	Comenzar tratamiento Chequear CK si aparecen síntomas de mialgia. Especial atención en adultos mayores, terapias concomitantes y múltiples, enfermedad hepática o renal
Elevación durante el tratamiento	
Si ≤ 5xLSN	Sin síntomas musculares. Continuar tratamiento alertando al paciente para reportar síntomas. Monitorear CK. Considerar desencadenantes de elevación ejercicio, interacciones medicamentosas etc. Considerar otras causas de miopatía si persiste elevación
Si > 5xLSN	Con síntomas musculares. Continuar tratamiento con Control clínico y de CK regular Parar el tratamiento. Chequear la función renal y monitorear CK cada 2 semanas Considerar desencadenantes de elevación ejercicio, interacciones medicamentosas, etc. Considerar otras causas de miopatía si persiste elevación

LSN: Límite superior normal

La Revista Médica para TODOS los Profesionales de la Salud



- Actualización médica continua
- Todas las especialidades médicas y quirúrgicas
- Escrita por destacados profesionales

Secciones

- Puestas al día
- Opinión de experto
- Estudios clínicos
- Encares terapéuticos
- Actualizaciones diagnósticas
- Actualidad terapéutica

Contáctenos: www.farmanuario.com
tendencias@farmanuario.com

se asoció significativamente con el riesgo de desarrollo de miopatía inducida por estatinas ($P = 4 \times 10^{-9}$). El gen codifica el transportador orgánico aniónico llamado OATP-1B1, y sus sustratos incluyen inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Esta variante (C) que altera la funcionalidad del transportador, por un cambio no-sinónimo de aminoácidos en la proteína Val173Ala (Valina por Alanina en la posición 173), explica el 60% de los casos de miopatía asociada a estatinas.^(36,37) Una copia del alelo de riesgo (heterocigotos C/T) (variante rs4149056 de SLCO1B1) otorga un aumento de aproximadamente 5 veces el riesgo de miopatía, con respecto al promedio a dosis altas (40 a 80 mg de simvastatina/d), y más de 16 veces en los portadores de dos copias (homocigotos C/C) a dosis altas en relación a los homocigotos normales T/T.

El diagnóstico predictivo de estos genotipos de riesgo será un dato importante para establecer la susceptibilidad individual.

Conclusiones

Destacamos que el control del LDLc sigue siendo un factor muy importante en la reducción del riesgo cardiovascular y que las estatinas son los fármacos más eficaces y seguros para reducir el LDLc.

La identificación precoz de factores predisponentes a las complicaciones y las estrategias para mejorar la adherencia, son parte de la responsabilidad médica para optimizar los resultados de esta terapia, mejorando la confianza de los pacientes en sus beneficios.

Artículo recibido: 04/2013

Aprobado para publicar: 05/2013

Bibliografía

- Shroufi, A., J W Powles, JW.2 Adherence and chemoprevention in major cardiovascular disease: a simulation study of the benefits of additional use of statins. *J Epidemiol Community Health*;64:109e113. doi:10.1136/jech.2009.091033 111.Feb 2010.
- Sabate E. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción (Documento OMS traducido). Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2004.
- Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 2002; 346: 539-40.
- Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2005;45:89-118.
- Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of Long-Term Exposure to Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol Beginning Early in Life on the Risk of Coronary Heart Disease: A Mendelian Randomization Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(25):2631-2639.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The 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). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation.* 2004;110(2):227-39.
- Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonck S. The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP). A multicenter survey to evaluate percentages of dyslipemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med.* 2000;160:459-67.
- Goldberg KC, Melnyk SD, Simel DL. Overcoming inertia: improvement in achieving target low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Manag Care.* 2007;13:530-4.
- Primates P, Poulter NR. Lipid concentrations and the use of lipid lower ing drugs: evidence from a national cross sectional survey. *BMJ.* 2000;321:1322-5.
- García Ruiz FJ, Marín Ibáñez A, Pérez-Jiménez F, Pintó X, Nocea G, Ahumada C, et al; REALITY Study Group. Current lipid management and low cholesterol goal attainment in common daily practice in Spain. The REALITY Study. *Pharmacoeconomics.* 2004;22 Suppl 3:1-12.
- Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina DL, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med.* 2001;135:825-34.
- Okonoufa EC, Simpson KN, Jesri A, Rehman SU, Durkalski VL, Egan BM. Therapeutic inertia is an impediment to achieving the Healthy People 2010 blood pressure control goals. *Hypertension.* 2006;47:345-51.
- Lachaine J, Rinfret S, Merikle EP, Tarride JE, SiC. Valoración del cumplimiento terapéutico en el tratamiento hipolipemiente. *Am Heart J* 152 164-169 2006.
- Rigueira AI. Cumplimiento terapéutico: ¿qué conocemos de España? *Atención Primaria*;27(8):559-68. 2001.
- Ministerio de Salud Pública STEPS Uruguay 2006.
- Mancini GBJ et al. Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Proceedings of a Canadian Working Group Consensus Conference *Can J Cardio.* 27 (2011) 635-662.
- Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.21 June 2006.
- Chapman RH, Benner JS, Pettrilla AA, Tierce JC, Collins SR, Battelman DS, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med* 2005;165:1147-52.
- Kim YS, Sunwoo S, Lee HR, Lee KM, Park YW, Shin HC, et al. Determinants of non-compliance with lipid-lowering therapy in hyperlipidemic patients. *Pharmacoeconomics Drug Saf* 2002;11:593-600.
- Wongwiwatthanakul S et al Efficacy and safety of rosuvastatin every other day compared with once daily in patients with hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother.* 2006 Nov;40(11):1917-23.
- Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, et al. Discontinuation of statins in routine care settings. *Ann Intern Med* 2013; accesible en: <http://www.annals.org>.
- Pasternak RC, Smith Jr SC, Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation* 2002;106:1024-8.
- Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97:52C-60C.
- Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:403-14.
- Thompson PD, Clarkson PM, Rosenson RS; National Lipid Association Statin Safety Task Force Muscle Safety Expert Panel. An assessment of statin safety by muscle experts. *Am J Cardiol* 2006;97:69C-76C.
- Mancini GBJ et al. Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Proceedings of a Canadian Working Group Consensus Conference *Can J Cardio.* 27 (2011) 635-662
- Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med* 2009;150:858-68.
- Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med* 2009;150:858-68.
- Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97:52C-60C.
- Chan J, Hui RL, Levin E. Differential association between statin exposure and elevated levels of creatine kinase. *Ann Pharmacother* 2005;39:1611-6.
- Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data—2005. *Am J Cardiol* 2006;97:6C-26C.
- Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010;160:785-94.
- Kasiske BL, Wanner C, O'Neill WC, et al. An assessment of statin safety by nephrologists. *Am J Cardiol* 2006;97:82C-5C.
- Kokkinos PF et al. Interactive effects of fitness and statin treatment on mortality risk in veterans with dyslipidaemia: a cohort study. *The Lancet*, Volume 381: 394 - 399, 2013.
- The SEARCH Collaborative Group, SLCO1B1 Variants and Statin-Induced Myopathy- A Genomewide Study. *NEJM.* 2008 359(8): 789-799.
- Kashani A, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomised clinical trials. *Circulation* 2006; 114: 2778-2797.