Revista Facultad de Farmacia, UCV

# ¿Son las estatinas fármacos seguros?

## Are statins safe drugs?

Reyes A Zerpa Urdaneta[1*], Margarita Salazar-Bookaman[2**]

**Resumen**

Las estatinas no son fármacos inocuos, pero la percepción pública de que son "muy peligrosas" suele estar sobredimensionada en comparación con la evidencia científica disponible. La información dirigida al público suele resaltar efectos adversos sin explicar su frecuencia real, su gravedad ni el balance riesgo–beneficio. Esto genera una narrativa alarmista que no coincide con los datos clínicos. Lo más importante es que cualquier decisión sobre su uso debe tomarse con un profesional de la salud, ya que cada persona tiene un perfil de riesgo distinto. Por tal motivo, se llevó a cabo una revisión que permitiera aclarar brevemente los conceptos en relación con la frecuencia y los eventos fisiopatológicos que conducen a la generación de los diversos efectos farmacológicos llamados adversos, y determinar si son suficientemente graves como para declarar a las estatinas fármacos peligrosos.

**Palabras clave**: Estatinas, miopatía, neuropatía, alteraciones hepáticas, demencia, diabetes, enfermedad de Alzheimer

**Abstract**

Statins are not harmless drugs, but the public perception that they are "very dangerous" is often exaggerated compared to the available scientific evidence. Information aimed at the public often highlights adverse effects without explaining their actual frequency, severity, or the risk-benefit balance. This creates an alarmist narrative that does not align with clinical data. Most importantly, any decision regarding their use should be made with a healthcare professional, as each person has a different risk profile. For such reason, we carried out a review that allowed us to briefly clarify concepts regarding the frequency and pathophysiological events leading to the generation of the various pharmacological effects that are called adverse and whether they are serious enough to declare statins dangerous drugs.

**Keywords**: Statins, myopathy, neuropathy, liver disorders, dementia, diabetes, Alzheimer's disease

*Cátedra de Farmacología. Facultad de Farmacia, UCV. Caracas-Venezuela. **Dra. en Farmacología. Profesor Titular de la Facultad de Farmacia, UCV, Miembro del Comité de Bioética del Hospital Universitario de Caracas, Caracas-Venezuela. Correspondencia: mmsalazarb@gmail.com

Orcid: [1]0009-0001-0653-376X
[2]0000-0002-4439-9856

DOI: 10.54305/RFFUCV.2026.89.1.4
Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff
Recepción: 20/02/2026
Aprobación: 15/03/2026

Rev. Fac. Farmacia 89(1): 21-52. 2026

## Introducción

La dislipidemia es un factor de riesgo muy importante de la enfermedad coronaria, que afecta indistintamente a todos los países del mundo (Yusuf y col., 2004) y que puede ser modificado mediante el uso de fármacos capaces de disminuir las concentraciones séricas de colesterol LDL. En estudios poblacionales, la disminución de 1 mmol/L del colesterol asociado a esta lipoproteína reduce el riesgo relativo de eventos cardiovasculares y de mortalidad en un 21% y en un 12%, respectivamente. En este sentido, las estatinas son los hipolipemiantes más utilizados en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular en el mundo y la frecuencia de su uso es directamente proporcional a la edad, siendo utilizadas en más del 10% de la población mayor de 75 años (Arias-Mira y Leal, 2020). Esto representa un problema adicional debido a la polimedicación habitual en estos grupos etarios.

La presente revisión tiene como objetivo conocer los diversos efectos adversos que las estatinas producen, en cuanto a su severidad y la relación beneficio/riesgo que se debe analizar al utilizar estos medicamentos. Para ello, inicialmente se analizarán las alteraciones que las estatinas producen en el sistema locomotor (músculos y nervios periféricos).

### Miopatía por estatinas

La miopatía fue descrita antes de que se descubriera la primera estatina y fue un efecto adverso de la Compactina —también llamada compactin o ML-236B— un inhibidor no esteroideo de la HMG-CoA reductasa, la enzima clave en la síntesis de colesterol. Fue el primer compuesto descubierto con este mecanismo de acción y se considera el precursor directo de las estatinas modernas, descubierto por el Dr. Akira Endo en 1978 y utilizado para tratar a una mujer con hipercolesterolemia familiar severa. En este caso, la compactina se administró a una dosis de 500 mg; la paciente mejoró las cifras de colesterol, pero a las 2 semanas desarrolló una miopatía severa y una elevación de las transaminasas, lo que obligó a suspender el tratamiento. Se deben puntualizar los términos. Miopatía es un término genérico que describe la enfermedad que afecta al tejido muscular, que puede ser heredada o adquirida; en el primer caso, se presenta desde el nacimiento y, en el segundo, se adquiere en el curso de la vida. Las mialgias son un síntoma y se refieren al dolor o calambre muscular, con o sin debilidad muscular, y pueden ser espontáneas o debidas a la presión de las masas musculares. Nos referimos a los cuadros dolorosos sin elevación de la creatina fosfoquinasa (CPK). La miositis se produce cuando las mialgias están asociadas a la elevación de la CPK, lo que refleja un proceso inflamatorio más severo y cierto grado de necrosis de fibras musculares. La rabdomiólisis se refiere a un proceso inflamatorio intenso con destrucción del tejido muscular, elevación de la CPK a 10 veces el valor normal, mioglobinuria (orina de color marrón) y elevación de la creatinina sérica, que reflejan la lesión renal. Clínicamente, lo más común son las mialgias; también se han reportado artralgias como síntoma aislado o asociadas a las mialgias (Ucar y col., 2012). Estos síntomas se presentan con o sin elevación de la creatina-fosfoquinasa, y la confirmación del daño

muscular se realiza mediante estudios histológicos de muestras obtenidas por biopsia muscular.

Por lo general, la elevación de la CPK es moderada y alcanza dos veces su valor normal. Esta enzima muscular puede estar elevada en pacientes que toman estatinas y no presentan dolor, como ocurre en el 12% de los casos de miopatía que cursa sin dolor muscular. En estos casos de miopatía sin dolor, las estatinas se suspenden cuando los niveles de CPK son 10 veces superiores al valor normal. El diagnóstico definitivo de esta afectación muscular producida por las estatinas se realiza mediante la biopsia del tejido muscular, que evidencia una gran infiltración linfocítica con miofagocitosis, y la detección de anticuerpos anti-HMG-CoA reductasa. En los casos leves de miopatía, aquellos autolimitados en los que basta con suspender el tratamiento para revertir el cuadro clínico, por lo general no se detectan anticuerpos.

La rabdomiólisis con mioglobinuria e insuficiencia renal es la expresión más grave de la miopatía por estatinas y, aunque es poco frecuente (0,2-0,5%), puede ser una patología muy grave que pone en riesgo la vida del paciente. Se presenta, por lo general, en las primeras 2 a 4 semanas de tratamiento con estatinas, aunque se ha reportado después de más de un año de tratamiento (Wallace y Mueller, 1992). Al parecer, la frecuencia de casos de rabdomiólisis al final del siglo pasado y al principio de este siglo generó alarma, en especial por los casos causados por la cerivastatina. Esta situación obligó a la FDA (*Food and Drug Administration*) a revisar los reportes de rabdomiólisis asociados a las estatinas.

La cerivastatina se destacó por producir miopatía complicada con rabdomiólisis e insuficiencia renal, con una frecuencia de 16 a 80 veces mayor que la de cualquier otra estatina, por lo que la FDA decidió retirarla del mercado. La cerivastatina fue aprobada para su uso en 1997 y retirada en el mes de agosto de 2001, lo cual causó una profunda sorpresa en el gremio médico de la época. Este fármaco presentaba una incidencia creciente de miopatía y rabdomiólisis. La rabdomiólisis se observó con dosis elevadas, lo que sugiere un efecto adverso también dependiente de la dosis y en asociación con el gemfibrozilo y la lovastatina. Para el momento de la retirada de la cerivastatina, se habían reportado 31 muertes por rabdomiólisis; en 12 de esos casos, la estatina se usó junto con gemfibrozilo y en 7, con lovastatina. Cuando se sustraen los casos de los pacientes tratados con cerivastatina sola, se observa una frecuencia de rabdomiólisis de 1,9 casos por millón de prescripciones, 10 a 50 veces mayor que la de cualquier otra estatina (Staffa y col., 2002). Finalmente, Bayer reconoció al menos 101 muertes asociadas a la cerivastatina.

El cuadro clínico de la rabdomiólisis se caracteriza por la aparición de astenia severa, debilidad muscular, mialgias intensas y generalizadas y la aparición de mioglobinuria, en el 10% de los casos y la subsiguiente instalación de la insuficiencia renal aguda. El diagnóstico se confirma con la determinación de los niveles séricos de CPK que deben superar 10 veces el valor normal. La mortalidad asociada a este cuadro es baja: menos de 1 muerte por cada millón de prescripciones.

La miopatía es el efecto adverso más frecuentemente asociado al uso de las

estatinas y se considera un efecto adverso de tipo B (no asociado a la dosis ni idiosincrático). Su frecuencia es motivo de controversia. Existen múltiples estudios que demuestran la eficacia de las estatinas y buscan establecer cuál es la verdadera incidencia de la miopatía. En este sentido, Kashani y col. (2006), en un metaanálisis, estudiaron a 74.102 individuos enrolados en 35 estudios, con un seguimiento de entre 1 y 65 meses. No se encontró ningún incremento significativo en la frecuencia de mialgias entre los pacientes que recibían tratamiento y placebo, RD (diferencia de riesgo)/1000 : RD 2,7 (IC 95%, -3,2 a 8,7), en la concentración de creatinina-fosfoquinasa (CPK), RD 0,2 (IC 95%, -0,6 a 0,9), y rabdomiólisis, RD 0,4 (IC 95%, -0,1 a 0,9), y tampoco en la retirada del fármaco, RD -0,5 (IC 95%, -4,3 a 3,3). Silva y col. (2006) hicieron un metaanálisis que abarcó a 71.108 personas, de las cuales 36.062 recibieron estatinas y 35.046, placebo. En este estudio se mostró que el tratamiento con estatinas evitaría 37 eventos cardiovasculares y produciría 5 eventos adversos. Mills y col. (2011) publican un metaanálisis que involucró un total de 76 estudios con 170.255 participantes. Hubo un total de 14.878 muertes. La terapia con estatinas redujo toda las causas de muerte, Riesgo Relativo (RR) 0,90 (IC 95% 0,86-0,94, $p \leq 0,0001$, $I^2$=17%); mortalidad por enfermedad cardiovascular (CVD) RR 0,80 (IC 95% 0,74-0,87; p<0,0001, $I^2$=27%); incidencia infarto miocárdico fatal (IM) RR: 0,82 (IC 95% 0,75-0,91; p<0,0001, $I^2$=21%); Incidencia de infarto del miocardio no fatal RR 0,74, (IC 95% 0,67-0,81; $p \leq 0,001$, $I^2$=45%); número de revascularizaciones RR 0,76 (IC 95% 0,70-0,81; $p \leq 0,0001$); y un índice compuesto de Ictus isquémico fatal y no-fatal de RR 0,86 (IC 95% 0,78-0,95; p=0,004, $I^2$=41%). Estos resultados representan una disminución del riesgo relativo de morir por cualquier causa del 10%. Una reducción del riesgo de morir por causas cardiovasculares del 20%; una disminución del riesgo de sufrir un infarto agudo de miocardio fatal del 18% y de infarto de miocardio no fatal del 26%; asimismo, en los pacientes tratados con estatinas disminuyó el riesgo de sufrir ictus isquémico en 14%. Todos estos resultados fueron estadísticamente significativos y la heterogeneidad de la muestra fue de baja a moderada. En cuanto a los efectos adversos, este metaanálisis encontró que eran leves, poco importantes. Sin embargo, reportó un incremento significativo del 9 % en el riesgo de desarrollar diabetes mellitus.

En el estudio de Collins y col. (2002), con una duración de 5,5 años y más de 20.500 pacientes, se compararon dos grupos: uno tratado con simvastatina 40 mg y otro con un cóctel de vitamina C 250 mg, vitamina E 650 mg y betacaroteno 20 mg. El estudio fue prospectivo, aleatorio, doble ciego y controlado, con un diseño factorial 2 x 2, e incluyó a una población descartada en otros estudios, tales como pacientes con enfermedad vascular oclusiva, mujeres, ancianos, diabéticos, personas con valores de colesterol basal bajos y pacientes con alto riesgo de enfermedad cardíaca coronaria previa. La simvastatina a 40 mg mostró beneficios en todos los grupos de pacientes, independientemente de la edad, el sexo o el valor basal de colesterol, y resultó segura y bien tolerada. Los resultados más importantes fueron: una reducción del 12% en la mortalidad total, una reducción del 17% en la mortalidad vascular, una reducción del 24% en los

eventos isquémicos coronarios, una disminución del 27% en la frecuencia de todos los accidentes cerebrovasculares y una caída del 16% en el número de revascularizaciones no coronarias. Los resultados fueron beneficiosos para todos los niveles de colesterol basal. También los resultados fueron negativos para el grupo que recibió el cóctel de vitaminas antioxidantes, pero brindan seguridad de que las vitaminas no causaron ningún efecto adverso.

El estudio LIPID (1998) también demostró la eficacia y la seguridad del uso de las estatinas. Se trató de un ensayo clínico aleatorio, doble ciego, en el que se compararon los efectos de la pravastatina (40 mg al día) con los de un placebo durante un período de seguimiento promedio de 6,1 años, en un total de 9014 pacientes con edades entre 31 y 75 años. Los pacientes tenían antecedentes de infarto de miocardio u hospitalización por angina inestable y niveles plasmáticos totales iniciales de colesterol de 155 a 271 mg por decilitro. Ambos grupos recibieron asesoramiento sobre el seguimiento de una dieta para reducir el colesterol. El resultado principal del estudio fue que la mortalidad por enfermedad coronaria se presentó en el 8,3 % de los pacientes del grupo placebo y en el 6,4 % de los del grupo de pravastatina, lo que representa una reducción relativa del riesgo del 24 % (intervalo de confianza del 95 %: del 12 % al 35 %; p < 0,001). La mortalidad general fue del 14,1 % en el grupo placebo y del 11,0 % en el grupo de la pravastatina (reducción relativa del riesgo: 22 %; intervalo de confianza del 95 %: 13 % a 31 %; p < 0,001). La frecuencia de los eventos cardiovasculares fue sistemáticamente menor en los pacientes asignados a la terapia con pravastatina. Estos resultados incluyeron infarto del miocardio (reducción del riesgo: 29%; p< 0,001), muerte por enfermedad coronaria o infarto del miocardio no mortal (reducción del riesgo: 24%; p < 0,001), accidente cerebrovascular (reducción del riesgo: 19%; p = 0,048) y revascularización coronaria (reducción del riesgo: 20%; p < 0,001). No se observaron efectos adversos clínicamente significativos en los pacientes tratados con pravastatina.

La capacidad de las estatinas para provocar miopatía y rabdomiólisis generó incertidumbre, especialmente tras la experiencia con la cerivastatina. Esto estimuló la realización de estudios destinados a establecer la verdadera incidencia de miopatía en pacientes que recibían hipolipemiantes. Gaist y col. (2001) realizaron un estudio poblacional utilizando datos de consultorios médicos generales del Reino Unido entre 1991 y 1997. Los investigadores identificaron tres cohortes de personas de 40 a 74 años. Una cohorte comprendió a 17.219 personas que habían recibido al menos una receta de hipolipemiantes durante dicho período; una segunda cohorte consistió en pacientes con diagnóstico de hiperlipidemia a quienes no se les había prescrito hipolipemiantes (N = 28.974); y una tercera cohorte comprendió a 50.000 personas de la población general sin diagnóstico de hiperlipidemia. La tasa de incidencia de miopatía en la cohorte de usuarios de fármacos hipolipemiantes fue de 2,3 por 10.000 personas-año (IC del 95%: 1,2-4,4), que superó las tasas de incidencia observadas en la cohorte de hiperlipidemia no tratada (0 por 10.000 personas-año; IC del 95%: 0,0-

0,4) y en la población general (0,2 por 10.000 personas-año; IC del 95%: 0,1-0,4). El riesgo relativo de miopatía en las personas que usan fibratos y estatinas, en comparación con quienes no los usan, fue de 42,4 (IC del 95%: 11,6-170,5) y 7,6 (IC del 95%: 1,4-41,3), respectivamente. Estos autores concluyeron que el uso de hipolipemiantes se asocia con un riesgo considerablemente mayor de miopatía, más pronunciado en el caso de los fibratos. Sin embargo, el riesgo absoluto de miopatía en los pacientes usuarios de hipolipemiantes es bajo. Estos investigadores reconocen que la experiencia en relación con la seguridad de las estatinas fuera de los estudios clínicos no ha sido completamente reportada y resulta razonable pensar que la incidencia de efectos adversos puede ser mayor en la práctica médica habitual, donde el paciente no está tan estrictamente monitorizado como sucede en los estudios clínicos. De acuerdo con datos generados por el programa internacional de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas, se estima que la incidencia de mialgias es de 6-9% y la de miopatías de 0,1-1,8%.

En un estudio que evaluó la seguridad y tolerabilidad de la rosuvastatina se utilizaron datos de 12.400 pacientes que participaron en un programa multinacional de fases II/III. La miopatía, definida por síntomas musculares y por una elevación de la CPK a 10 veces su valor normal, ocurrió en menos del 0,03 % de los pacientes que recibieron una dosis inferior a 40 mg de rosuvastatina. Por otro lado, la elevación aislada de la CPK (10 veces > límite normal) y de la alanina aminotransferasa (3 veces > límite normal) se observó en menos del 0,2% de los pacientes tratados (Shepherd y col., 2004). Se analizó un estudio de reportes realizado entre 2004 y 2011 en la base de datos de efectos adversos de la FDA, se encontró que las tasas de riesgo relativo de la rosuvastatina fueron consistentemente más altas que las de otras estatinas. La atorvastatina y la simvastatina mostraron tasas de riesgo intermedias, mientras que la pravastatina y la lovastatina parecieron presentar las tasas de riesgo más bajas. Por lo tanto, el riesgo relativo de efectos adversos relacionado con el músculo se ajustó aproximadamente a la potencia por miligramo de reducción de LDL, con la aparente excepción de la fluvastatina. Al incorporar todas las categorías de efectos adversos musculares, las tasas de la atorvastatina, la simvastatina, la pravastatina y la lovastatina fueron, respectivamente, un 55 %, un 26 %, un 17 % y un 7,5 % más altas que las de la rosuvastatina, aproximadamente iguales de altas que la potencia por miligramo (rosuvastatina > atorvastatina > simvastatina > pravastatina ≈ lovastatina) y en concordancia con los hallazgos de otros estudios. Por lo tanto, la potencia relativa parece ser un predictor fundamental del riesgo de efectos adversos relacionados con los músculos, siendo la fluvastatina, la estatina menos potente, una aparente excepción (riesgo del 74 % frente a la rosuvastatina) (Hoffman y col., 2012).

En una serie utilizando los datos del Departamento de Informática Médica del Hospital y Clínicas de la Universidad de Wisconsin se identificó a 437 pacientes que representan casos de miopatía asociada a estatinas en un lapso de 13 años de datos de pacientes hospitalizados y ambulatorios: 45 individuos fueron diagnosticados con miopatía asociada a

estatinas y en la revisión de sus historias se observaron los siguientes hallazgos: los síntomas se presentaron en promedio a los 6,3 meses y en caso de rabdomiólisis a los 1,3 meses. Las mialgias mejoraron después de la suspensión del fármaco a los 2,3 meses. El 13% de los pacientes desarrolló rabdomiólisis que requirió hospitalización. En 2 pacientes se presentó insuficiencia renal aguda que mejoró; 1 paciente requirió hemodiálisis de por vida. Luego de un tiempo prudencial, se reinició el tratamiento con otra estatina; se observó que el 57% de los pacientes presentó recurrencia de las mialgias y el 43% se mantuvo asintomático (Hansen y col., 2005).

En conclusión, la miopatía por estatinas puede clasificarse en dos tipos: tóxica o inmunológica. La miopatía es más frecuente en pacientes con diabetes, insuficiencia renal crónica y en quienes existen mutaciones del gen SLCO1B1, que codifica el transportador de aniones orgánicos OATP1B1, responsable del transporte, captación y eflujo hepáticos de las estatinas. Este gen está asociado, fundamentalmente, con la miopatía por simvastatina (Feng y col., 2012). También la mutación del gen RYR2, que codifica el canal de liberación de calcio tipo 2 del retículo sarcoplásmico, está asociada a la aparición de rabdomiólisis inducida por la cerivastatina (Marciante y col., 2011). Igualmente, se ha descrito un número de mutaciones que codifican enzimas involucradas en el metabolismo de la fibra muscular, como la coenzima Q, la miofosforilasa, la carnitina palmitoil transferasa 2, la mioadenilato transferasa 2, la mioadenilato desaminasa, la subfamilia ATP-binding cassette B (MDR/TAP), entre otros (Marciante y col., 2011). Del mismo modo, en los casos en que exista una expresión disminuida de la isoenzima CYP3A4, responsable del metabolismo de algunas estatinas a nivel gastrointestinal o hepático, o de su administración conjunta con fármacos inhibidores de esta enzima, como el itraconazol, la ciclosporina, el ketoconazol, la eritromicina, el verapamilo, el diltiazem, la amiodarona, el ritonavir, el lopinavir, entre otros. El riesgo de miopatía por estatinas se incrementa en ciertas situaciones, como la presencia de trastornos electrolíticos tipo hipopotasemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia, el consumo de alcohol, la infección grave, la sepsis, el trauma mayor y la hipoxia (Ucar y col., 2012). Pacientes ancianos con índice de masa corporal bajo (IMC), polimedicados y pacientes que reciben fibratos, en especial gemfibrozilo (Lado y col., 2004).

Un punto controversial en la patogenia de la miopatía por estatinas es el papel de la vitamina D. Se ha establecido una asociación, reversible, de niveles séricos bajos de 25-hidroxi vitamina D (< 32ng/mL) y miopatía por estatinas, incluso se observó una mejoría de la miopatía con la administración de 50000 unidades de vitamina D / semana (Ahmed y col., 2009) Otro estudió demostró que la vitamina D produjo la remisión de la miopatía por estatina y mejoró la tolerancia a las estatinas cuando se reiniciaron (Glueck y col., 2011), pero Kurnik y col. (2012) no encontraron relación entre los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D, la miopatía y la elevación de los niveles séricos de creatinina-fosfoquinasa.

La miopatía producida por las estatinas, según la clasificación de las miopatías, se considera una miopatía inflamatoria tóxica tipo necrotizante y autoinmunitaria, ya

que se asocia al desarrollo de anticuerpos contra la HMG-CoA reductasa, enzima inhibida por las estatinas. Otra explicación que se ha dado para la aparición de miopatía por estatinas es que la vía que inhiben las estatinas termina en la síntesis de la ubiquinona, un compuesto que forma parte de la vía transportadora de electrones mitocondriales, responsable de la producción de energía y del funcionamiento del músculo esquelético.

La miopatía por estatinas es un efecto adverso que puede ser lo suficientemente grave como para comprometer la salud del paciente, hasta el punto de requerir, en algunos casos, el uso de fármacos inmunosupresores y de rehabilitación física para superar las secuelas de esta enfermedad. Por lo tanto, es necesario tomar medidas preventivas, como realizar una determinación de CPK antes del tratamiento; si está elevada, se contraindica el uso de estatinas; en lo posible, evitar su uso en pacientes mayores de 65 años, lo cual parece utópico porque es la población que más las necesita, pero, en todo caso, evitar su uso si no es necesario. Evitar dosis elevadas: los reportes de efectos adversos fueron más frecuentes en los que recibían dosis más altas: 12,3 % con 80 mg de atorvastatina y 9,5 % con 10 mg (Wenger y col., 2007). Es importante tener en cuenta que las estatinas disminuyen la fuerza muscular de manera progresiva y aumentan la predisposición a las caídas en pacientes mayores (Scott y col., 2009), lo cual es especialmente cierto en el sexo femenino (Bhardwaj y col., 2013). También se ha reportado, en los pacientes consumidores de estatinas, una disminución de la masa magra, del tejido muscular, de los huesos y de las vísceras, especialmente en los mayores de 75 años, y se estima que la sarcopenia contribuye de manera importante a la disminución de la fuerza muscular en los pacientes más frágiles (Dzien y col., 2013). Este hecho obliga al médico prescriptor a promover las medidas necesarias para que el paciente, al menos, conserve su masa y fuerza musculares. En caso de intolerancia a las estatinas por el desarrollo de miopatía, es necesario suspender el tratamiento y, una vez recuperado el paciente, intentar cambiarla por otra, en lo posible, con un perfil farmacocinético diferente, y utilizar las menores dosis posibles. También se puede probar el inicio de dosis 2 veces por semana o interdiarias. Esta estrategia sólo es aplicable a la rosuvastatina y a la atorvastatina, que tienen vida media larga y, en el caso de la atorvastatina, un metabolito activo. Otra alternativa es el uso de ezetimiba como monoterapia o asociado a un secuestrador de ácidos biliares como el colesevelam. También puede ser utilizada en bajas dosis asociada a una estatina (Oscanoa y col., 2016).

## Neuropatía por estatinas

La neuropatía es otra de las complicaciones descritas asociadas al uso de las estatinas. Las neuropatías son de carácter sensorial y motor y mejoran al retirar la medicación, con restitución íntegra de las funciones sensoriomotoras en la mayoría de los pacientes. Las manifestaciones más comunes de este cuadro clínico son sensoriales: parestesia, sensación de pinchazos, quemazón, adormecimiento, hormigueo, así como dolores musculares, calambres y artralgias. Estas manifestaciones sensoriales se aprecian en los miembros, la cara, la lengua y el cuero cabelludo. Las

manifestaciones motoras van desde la debilidad muscular generalizada hasta la paresia de un miembro, generalmente asociadas a mialgias. La alteración electrofisiológica asociada a esta neuropatía es la degeneración axonal. No se observó evidencia de desmielinización. Estos hallazgos concuerdan con los obtenidos mediante biopsia del nervio sural. Algunos pacientes que han sufrido neuropatía por estatinas y se han recuperado recaen al reiniciar el tratamiento con estos fármacos. Se especula que las alteraciones de las fibras nerviosas son consecuencia de la inhibición de la síntesis de la ubiquinona, del colesterol y del dolicol. La ubiquinona es una enzima que participa en el proceso de respiración celular y su deficiencia produce disfunción neuronal. Por otro lado, la disfunción mitocondrial causada por la inhibición de la HMG-CoA reductasa es responsable de la debilidad muscular observada en pacientes que toman estatinas. Esta conclusión se fundamenta en las alteraciones mitocondriales observadas en biopsias musculares de pacientes que usan estatinas y presentan dolor muscular y elevación de la CPK (Pollard y col., 1995). Gaist y col. (2002) utilizaron el registro poblacional de pacientes e identificaron todos los casos de polineuropatía idiopática registrados durante un período de 5 años, entre 1994 y 1998. Se analizaron 166 pacientes con una impresión diagnóstica de neuropatía periférica, en los que se observó un mayor riesgo de padecer la enfermedad en los usuarios de estatinas (OR 3,7). En los casos con diagnóstico definitivo e irrefutable de polineuropatía, el riesgo fue de OR 14,2 entre los pacientes que usaron estatinas. El riesgo aumenta considerablemente con el uso durante más de dos años (OR 26,4). Estos valores de riesgo relativo parecen muy elevados, pero se sabe que la frecuencia de la polineuropatía en la población general es de 0,7-1 caso por 10.000 personas al año. Esto implicaría que, entre los usuarios de estatinas, se presentarían 3,7 casos de polineuropatía por cada 10.000 personas al año. En la población que usa estatina durante más de 2 años, se registraron 26 casos de polineuropatía por cada 10.000 personas al año.

En otro estudio europeo, realizado en una población del norte de Italia, se estudió a pacientes de más de 40 años. Se analizaron 2.040 casos de neuropatía periférica y 36.041 controles. Se utilizó un modelo de regresión logística condicional con datos emparejados para estimar el riesgo de neuropatía periférica asociado a la exposición a estatinas, fibratos y otros fármacos hipolipemiantes. Se observaron efectos débiles pero significativos de los fármacos hipolipemiantes en general: OR emparejados: 1,27; estatinas: 1,19; y fibratos: 1,49, lo que indica un incremento del riesgo de sufrir polineuropatía del 27% con el uso de cualquier hipolipemiante, del 19% con estatinas y del 49% con fibratos, en relación con el riesgo que tiene la población general de sufrir polineuropatía. Se observaron tendencias lineales significativas hacia un mayor riesgo con una mayor exposición tanto a estatinas como a fibratos, lo que implica un incremento del riesgo en función de la dosis y del tiempo de uso de los hipolipemiantes. La conclusión del estudio fue que el uso de estatinas, así como de fibratos, estaría asociado con un aumento del riesgo de polineuropatía (Corao y col., 2004).

En un trabajo realizado en Turquía se estudió la incidencia de neuropatía

periférica en pacientes que tomaban atorvastatina o rosuvastatina para la hipercolesterolemia, así como su relación con la dosis y la duración del tratamiento. Se evaluaron 50 pacientes en tratamiento con estatinas y 50 controles sanos de la misma edad y sexo que nunca habían tomado estatinas. La polineuropatía se evaluó mediante exploración neurológica y electroneuromiografía (ENMG). Se observó neuropatía en un examen neurológico realizado durante el primer año en el 50% de los usuarios de rosuvastatina y en el 18% de los usuarios de atorvastatina. No se detectó polineuropatía en el grupo control; se observó en 33 (66%) de los pacientes del grupo de estatinas ($p < 0,01$). No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de estatinas en los hallazgos de la exploración neurológica ni en los de la ENMG respecto de la incidencia de polineuropatía ($p = 0,288$ y $p = 0,720$, respectivamente). Este estudio reveló un mayor riesgo de neuropatía periférica con el uso prolongado de estatinas (más de un año). Se han detectado cambios electrodiagnósticos en los nervios motores y sensitivos en estudios de conducción nerviosa de pacientes en tratamiento prolongado con estatinas. La evaluación de síntomas neurológicos, como hormigueo, entumecimiento, dolor y temblor en manos y pies, e inestabilidad al caminar, asociados a la neuropatía periférica, puede ser útil para el seguimiento de los pacientes en tratamiento prolongado con estatinas. La detección temprana de la neuropatía periférica y el tratamiento de la hipercolesterolemia pueden prevenir el daño nervioso permanente (Özdemir y col., 2019).

Otruba y col. (2007) estudiaron los cambios neurofisiológicos en los nervios de los miembros inferiores de pacientes que recibían tratamiento a largo plazo con estatinas. Se evaluó electrofisiológicamente a 42 pacientes con hiperlipidemia combinada; se inició tratamiento con simvastatina 20 mg y se controló a los pacientes mediante evaluación electrofisiológica en los meses 1, 6, 12 y 24. Ningún paciente reportó síntomas ni presentó signos de polineuropatía. Se observó un incremento en el tiempo promedio de latencia de la onda F en los pacientes tratados, en comparación con los pacientes con hiperlipidemia sin tratamiento con estatinas. Este estudio demostró que el tratamiento prolongado con estatinas puede provocar un daño silente de los nervios (radiculopatía o neuropatía).

Ahora bien, Zangiabadi y col. (2012) reportaron que la atorvastatina puede mejorar la neuropatía en pacientes diabéticos, un efecto independiente de su capacidad para disminuir el colesterol. Esto contrasta con el planteamiento de que las estatinas producen polineuropatía en pacientes diabéticos, lo que motivó este trabajo. Se realizó un estudio clínico, doble ciego y controlado con placebo, que evaluó la conducción nerviosa en pacientes tratados con atorvastatina 20 mg diarios durante 6 meses. La velocidad de conducción nerviosa mejoró en un 5% y, aunque hubo una diferencia del 11% en la relación conducción motora/onda F (su disminución expresa lesión nerviosa). Esta mejoría no fue suficiente para alcanzar la significación estadística; en todo caso, la onda F no se deterioró en el grupo medicado. Estos investigadores concluyeron que el tratamiento con estatinas puede tener un efecto beneficioso sobre los cambios

electrofisiológicos de la neuropatía diabética, al menos en tratamientos de corta duración. Los autores explican este efecto beneficioso de la atorvastatina por la disminución del daño tisular del nervio ciático, causado por citocinas como el TNF-α y por el óxido nítrico inducidos por la hiperglicemia.

Nielsen y Nordestgaard (2014) identificaron a todos los pacientes que vivían en Dinamarca y tenían 40 años o más, diagnosticados con diabetes entre enero de 1966 y el 31 de diciembre de 2009. Analizaron sus registros y seleccionaron 15.679 individuos que habían usado estatinas de manera regular antes del diagnóstico de diabetes (grupo estatina) y los compararon en una relación de 1:3 con 47.037 individuos que nunca habían usado estatinas (grupo no usuario de estatinas). El objetivo primario fue comparar las complicaciones de la diabetes asociadas al compromiso microvascular, tales como retinopatía, neuropatía, nefropatía y pie diabético con gangrena, entre el grupo que tomó estatina y el que no. Se analizaron los datos mediante el modelo de regresión de Cox. Durante 215.725 años-persona de seguimiento, 2.866 pacientes desarrollaron retinopatía diabética, 1.406 neuropatía diabética, 1.248 nefropatía diabética y 2.392 gangrena del pie. En comparación con quienes no tomaban estatinas, los pacientes que las tomaban presentaron una menor incidencia acumulada de retinopatía diabética (cociente de riesgos instantáneos: 0,60; IC del 95 %: 0,54-0,66; p < 0,0001), neuropatía diabética 0,66 (IC del 95 %: 0,57-0,75; p < 0,0001) y gangrena del pie 0,88 (IC del 95 %: 0,80-0,97; p = 0,010), pero no de nefropatía diabética 0,97 (IC del 95 %: 0,85-1,10; p = 0,62). Neuropatía (HR 0,66): Reducción del riesgo en un 34%. Esto es muy interesante, ya que contrasta con el riesgo de "polineuropatía idiopática" reportado en estudios anteriores. Sugiere que, aunque las estatinas rara vez podrían causar daño nervioso en personas no diabéticas, en los diabéticos disminuyen significativamente las neuropatías, complicación importante de esta enfermedad, al mejorar la salud vascular.

Las causas de la neuropatía podrían explicarse por una disminución de la síntesis de colesterol, esencial para la formación de las membranas axonales de los nervios periféricos y para su capacidad de conducir el impulso nervioso. Por otro lado, el bloqueo de la síntesis de colesterol disminuye la concentración de ubiquinona, que participa en la cadena respiratoria y proporciona la energía necesaria para la función neuronal adecuada, además de poseer efectos antioxidantes importantes. Sin embargo, hasta la fecha no hay estudios que demuestren que las estatinas alteren las membranas neuronales (Santos Neiva y Delgado-Rodrigues, 2013). En contraste con lo anterior, se ha demostrado que las estatinas pueden aliviar el dolor causado por la ligadura del nervio ciático en ratas, un efecto atribuido a su acción inmunomoduladora y antiinflamatoria (Shi y col., 2011).

En conclusión, la evidencia muestra un bajo riesgo de neuropatía asociado al uso de estatinas: 3,7 casos por 10.000 habitantes. Este riesgo está ampliamente compensado por su efecto beneficioso en la prevención de las enfermedades ateroscleróticas y sus complicaciones. Por esta razón, el riesgo de neuropatía

asociado al uso de estatinas no debería interferir, ciertamente, con la decisión terapéutica de emplear estos fármacos en caso de una indicación claramente establecida. Por otro lado, la aparición de síntomas que sugieran neuropatía periférica en los pacientes que utilizan estatinas debe motivar al médico tratante a confirmar la presencia de este cuadro clínico con los recursos necesarios, tales como la electromiografía, y a decidir si continúa con el uso de las estatinas.

## Alteraciones hepáticas por estatinas

La hepatotoxicidad de las estatinas es controvertida. En una proporción muy pequeña de pacientes que participaron en estudios clínicos con estatinas se observó una elevación de las transaminasas. Se observaron niveles séricos tres veces por encima del valor basal en sólo 0,1-2,7 % de los casos estudiados (Perdices y col., 2014). Las alteraciones hepáticas causadas por las estatinas no son más frecuentes que las producidas por el placebo a dosis bajas o moderadas (menos del 1%), pero a dosis elevadas la hepatotoxicidad del fármaco se incrementa hasta valores superiores a los del grupo placebo (3%), lo que refleja un efecto dependiente de la dosis. Pero estas alteraciones rara vez constituyen un cuadro clínico de lesión hepática inducida por fármacos. Los efectos adversos que las estatinas pueden causar en el hígado son independientes de sus características farmacocinéticas y metabólicas; es decir, todas pueden producir toxicidad por igual (Perdices y col., 2014). Una revisión de 19 años (1994-2012) de los casos reportados en el Registro Español de Hepatotoxicidad muestra un total de 858 casos, distribuidos entre antibióticos (36%; principal grupo de fármacos reportados como productores de hepatotoxicidad), medicamentos que actúan en el sistema nervioso central (14%) y fármacos que actúan en el aparato cardiovascular (10%), entre los cuales se incluyen las estatinas. Solo 47 de las 858 denuncias fueron atribuidas a las estatinas, lo que representa el 5,5% del total de casos registrados. Cuando se comparan los casos de hepatotoxicidad causados por estatinas con el grupo de pacientes con hepatotoxicidad causada por otros fármacos, se observa lo siguiente: la edad de los pacientes tratados con estatinas es significativamente mayor que la del grupo de otras causas de hepatotoxicidad. El cuadro clínico en ambos grupos fue variable; el patrón de daño puede ser hepatocelular, de colestasis hepática o mixto. El daño hepatocelular es el más común en el grupo de hepatotoxicidad por estatinas. Lo que sí llamó la atención es que el fenotipo autoinmunitario es más común en el grupo de toxicidad hepática por estatinas. En este estudio, 9 de los 47 pacientes cumplieron con la ley de Hy (*Hy's law*) y 19 fueron hospitalizados. El tiempo de recuperación promedio de los pacientes con daño hepático por estatinas fue de 153 días y 9 pacientes presentaron daño hepático crónico. En este grupo hubo dos muertes, pero no se atribuyeron a falla hepática. La distribución de frecuencias por estatinas fue: atorvastatina 16 (34%), simvastatina 13 (27,7%), fluvastatina 12 (25,5%), lovastatina 4 (8,5%) y pravastatina 2 (4,3%).

La hepatitis tóxica causada por fármacos es una entidad difícil de diagnosticar, ya que su forma de presentarse no difiere de la de otras patologías, como la infecciosa,

la autoinmune, la por esteatosis, entre otras. Además, no existe un marcador específico de hepatotoxicidad, por lo que el diagnóstico se realiza con base en la cronología del consumo del fármaco, la aparición de los síntomas y las alteraciones en las pruebas de función hepática, y se asocia al descarte de otras patologías que producen lesión hepática, como las hepatitis infecciosas A, B y C.

En un estudio en el que se utilizó la simvastatina en 20.536 pacientes considerados de alto riesgo (ancianos, diabéticos, con enfermedad vascular, mujeres y con niveles séricos de colesterol bajos), con un seguimiento de 5 años, se evaluó la incidencia de efectos adversos musculares y hepáticos. El resultado es que la incidencia de miopatía fue menor que el 0,1% y el riesgo de hepatitis, si acaso hubo alguno, fue indetectable y la conclusión más importante es que el monitoreo de la función hepática es inútil (MRC/BHF *Heart Protection Study Collaborative Group*, 2009). En un trabajo realizado con más de 10.000 pacientes que tomaron rosuvastatina, comparado con más de 100.000 que tomaron otras estatinas, se analizó la frecuencia con la que se producían miopatía, rabdomiólisis, insuficiencia renal aguda e injuria hepática. El resultado no mostró ningún caso de miopatía, rabdomiólisis ni de injuria hepática entre los pacientes que tomaban rosuvastatina. En los que tomaban otras estatinas los resultados fueron, la incidencia de miopatía fue 0,4 (IC 95% 0,1–0,9), de rabdomiólisis fue 0,4 (IC 95% 0,1–0,9) y de injuria hepática aguda fue de 0,4 (IC 95% 0,2–1,0), para 10.000 personas/año, lo que refleja una incidencia muy baja de efectos adversos (García-Rodríguez y col., 2008). Arca (2007), en una revisión de los efectos adversos de la atorvastatina, concluyó que hay una gran cantidad de datos provenientes de estudios clínicos aleatorios, análisis posmercadeo y reportes de agencias regulatorias que demuestran que la atorvastatina es muy bien tolerada y no presenta efectos adversos a dosis bajas y moderadas. Cuando se administra a dosis elevadas de 80 mg/día, se puede observar un leve incremento en el número de pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas, sin que ello represente un riesgo clínicamente importante. Es bueno subrayar que, cuando se compara la atorvastatina con la simvastatina, la atorvastatina se asocia con una menor incidencia de lesiones musculares, no está relacionada con lesiones renales ni con trastornos cognitivos y presenta una buena tolerancia en pacientes mayores de 65 años.

El hígado graso es la enfermedad hepática más frecuente, y se ha especulado mucho que en los pacientes que sufren de hígado graso u otro tipo de enfermedad hepática crónica no deben utilizarse estatinas, debido al riesgo de agravar el daño hepático existente por una injuria inducida por estatinas. Pero es importante subrayar, como lo mostró el estudio de Cremona en Italia, que, en un seguimiento de 15 años, los pacientes con hígado graso tienen siete veces más probabilidades de morir de enfermedad cardíaca que de enfermedad hepática, lo que justifica el uso de estatinas (Calori y col., 2011). Se ha evidenciado que las estatinas son seguras y efectivas en pacientes con hígado graso y, además, pueden mejorar las alteraciones bioquímicas e histológicas que produce esta patología (Hyogo y col., 2008).

Por otra parte, Madhoun y Bader (2010) realizaron un estudio en el que mostraron que las estatinas reducen los niveles séricos anormalmente elevados de la alanina aminotransferasa en pacientes con hepatitis C crónica y favorecen una mejor respuesta al tratamiento cuando se usan en conjunto con el tratamiento antiviral. Estos hallazgos respaldan que el uso de las estatinas es seguro en pacientes con enfermedad hepática y, más aún, pueden beneficiar a los pacientes con hepatitis C, reduciendo potencialmente la carga viral, mejorando la evolución de la enfermedad y contradiciendo preocupaciones previas sobre la toxicidad hepática de las estatinas. Estos fármacos mostraron efectos pleiotrópicos, como el enlentecimiento de la fibrosis asociada al proceso inflamatorio viral, la disminución de la presión portal y la reducción del potencial riesgo de cáncer.

La simvastatina puede aumentar la síntesis de óxido nítrico, disminuir la resistencia del sinusoide hepático, reducir la presión portal y aumentar el flujo portal (Zafra y col., 2004). En un estudio clínico doble ciego se evaluó a un grupo de pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal, tratados durante 1 mes con simvastatina, en comparación con un grupo de placebo. Se midió la presión portal al mes de tratamiento, apreciándose en el grupo de simvastatina una disminución significativa del 8,3 % respecto al valor basal. También se observó una mejoría significativa en la depuración hepática del verde de indocianina en el grupo tratado con simvastatina, lo que se asoció con una mejor perfusión y función hepática. Igualmente, no se evidenció una diferencia significativa en los efectos adversos entre el grupo tratado y el grupo placebo (Abraldes y col., 2009).

Los estudios clínicos que han evaluado la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad han establecido, de manera arbitraria, como valor máximo permisible de la alanina transferasa, más de 3 veces el valor normal en 2 o 3 medidas, como punto final de la seguridad. Esta situación solo se presentó en el 3% de los casos estudiados, independientemente de la dosis utilizada (Pasternak y col., 2002). Otro estudio reportó una amplia experiencia sobre el potencial efecto adverso de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa sobre la función hepática. La alteración de la función hepática se relaciona escasamente con la dosis; se trata únicamente de la elevación de las enzimas hepáticas y afecta a entre el 1% y el 3% de los pacientes. La mayoría de las anormalidades hepáticas asociadas al uso de las estatinas se observan en los primeros tres meses del tratamiento y solo requieren monitoreo clínico (Farmer y col., 2000).

Un metanálisis sobre la toxicidad hepática, evaluada mediante la detección de alteraciones en las pruebas de función hepática causadas por las estatinas, incluyó 49.275 pacientes y comparó grupos placebo con pacientes tratados con diversas estatinas. Se obtuvieron los siguientes resultados: la alteración de las pruebas hepáticas fue de 1,14% en el grupo tratado y de 1,05% en el grupo placebo, con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) de 0,99-1,62 (p=0,07). Esto muestra que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la alteración de las pruebas de función hepática entre ambos grupos. En el grupo tratado con fluvastatina se observó un incremento del riesgo de toxicidad hepática de 3,5 veces respecto al placebo

(p=0,04); sin embargo, los investigadores advierten que el resultado se basó solo en dos estudios y que el tamaño de la muestra no fue suficiente. Por otro lado, los resultados en el grupo placebo fueron desusadamente bajos, mientras que los obtenidos en el grupo tratado con fluvastatina fueron comparables a los de otras estatinas (de Denus y col., 2004).

En el caso de la rosuvastatina, se ha evidenciado que algunos pacientes que la toman pueden presentar elevación de las transaminasas varias semanas después de comenzar el tratamiento, y esta, por lo general, es autolimitada (Tolman, 2000). Estudios clínicos han demostrado que la elevación de las transaminasas en pacientes tratados con rosuvastatina es similar a la observada en estudios clínicos de otras estatinas y está relacionada con la dosis utilizada. Cuando se utilizó la dosis de 20 mg, la elevación persistente de las transaminasas fue similar en el grupo tratado y en el grupo placebo: 0,2% y 0,4%, respectivamente. A la dosis de 40 mg, la incidencia de elevación de las transaminasas fue del 1%, y con la dosis de 80 mg (dosis no autorizada) fue de 1,9-2,7% (Shepherd y col., 2004).

En conclusión, hay investigadores que consideran un mito la existencia de la hepatotoxicidad por estatinas y que la injuria hepática que se presenta es idiopática (Bader, 2010). La incidencia de falla hepática aguda en los Estados Unidos es de 0,5 a 1 caso por millón y la falla hepática aguda por estatinas es de 0,2 casos por millón. Sin embargo, el 10% de la población adulta de los Estados Unidos toma estatinas, por lo que 1 caso de cada 10 de falla hepática aguda estará asociado a su uso, sin que necesariamente el fármaco sea responsable de dicha falla. Este autor considera espuria la decisión adoptada por *The Fogarty Conference* en 1978, mediante la cual se estableció que una elevación de más de tres veces sobre el valor normal de los niveles séricos de la alanina aminotransferasa era "marcadamente anormal" y debería utilizarse como indicador de injuria hepática inducida por fármacos. El autor refiere que la enzima no es específica de la lesión hepática y que su primer uso clínico fue en el diagnóstico del infarto agudo de miocardio. Esta enzima se encuentra, además del hígado, en muchos otros órganos como el corazón, el riñón y el músculo. Por otro lado, es altamente inespecífica y no representa enfermedad; su incremento es, por lo general, pasajero y puede reflejar un mecanismo de adaptación celular a la disminución de la síntesis de colesterol. Se ha demostrado un incremento de hasta un 3% en la incidencia de elevación de la alanina aminotransferasa, característica de todos los fármacos que disminuyen los lípidos, incluidos los derivados del ácido fíbrico, los secuestrantes de ácidos biliares y el ácido nicotínico (Haque y col., 2016).

La frecuencia de la lesión hepática por el uso de las estatinas se estima en 1 por cada 100.000 pacientes-año, y aproximadamente el 3 % de los pacientes que toman estatinas presentarán un aumento de las transaminasas, que volverán a los niveles normales con el tiempo, aunque las estatinas se sigan usando. Se ha mostrado en apartes anteriores la seguridad de las estatinas en pacientes con enfermedad hepática crónica y no se debe suspender su uso en estos pacientes, en especial aquellos en los que el beneficio cardiovascular supera con creces el riesgo de enfermedad

hepática. Como ya se comentó, los que sufren de esteatohepatitis e incluso los pacientes con hepatitis C crónica o cirrosis hepática no tienen contraindicación para el uso de estatinas; por el contrario, se ha demostrado el beneficio de estos fármacos en enfermedades hepáticas graves. No se niega, y se debe estar alerta, de que las estatinas pueden causar un espectro de lesiones hepáticas (colestásicas y hepatocelulares) que rara vez son graves o mortales (Haque y col., 2016).

## Estatinas y diabetes

Otro de los temores que se han hecho presentes entre los pacientes que reciben estatinas es el desarrollo de diabetes mellitus. En ese sentido, se analizarán varios estudios que buscan evidenciar la asociación entre ambos.

Al respecto, *Júpiter Study Group* (2008) realizó un estudio que evaluó la utilidad de la rosuvastatina en la prevención primaria de eventos cardiovasculares agudos, como infarto agudo de miocardio, ictus, revascularización miocárdica, hospitalizaciones por angina inestable y muertes por causa cardiovascular. En el estudio con pacientes aparentemente sanos con colesterol LDL menor que 130 mg, pero con un valor elevado de Proteína C Reactiva, participaron 17.802 pacientes que fueron divididos en 2 grupos: uno tratado con 20 mg de rosuvastatina y otro con placebo. La aparición de diabetes, que no era el objetivo de la investigación, fue más frecuente en los pacientes que recibieron rosuvastatina: 270 casos frente a 216 en el grupo placebo (p=0,01).

En el estudio WOSCOPS (*West of Scotland Coronary Prevention Study*) se evaluaron 6595 pacientes sin antecedentes de enfermedad coronaria que recibieron tratamiento con 40 mg de pravastatina. En este estudio se determinó cuántos pacientes se hicieron diabéticos durante el estudio y cuáles fueron los factores determinantes del desarrollo de la diabetes. Se concluyó que los niveles de triglicéridos y el índice de masa corporal eran factores predictores significativos de riesgo de diabetes en esta población. En un subanálisis del WOSCOPS, se analizaron 5.974 hombres sin diabetes al inicio del estudio y se observó que el tratamiento con pravastatina se asoció con una disminución del 30% en la incidencia de diabetes (p = 0,042) (Freeman y col., 2001). La razón es hidrofilia vs. lipofilia: al ser la pravastatina un fármaco hidrofílico, se limita su distribución en ciertos tejidos, como las células beta del páncreas, por lo que no interfiere en la secreción de insulina, ni en el tejido adiposo y muscular, donde no impedirá la captación de glucosa.

El MRC/BHF *Heart Protection Study* evaluó a 5.963 adultos (de 40 a 80 años) y a 14.573 individuos con enfermedad coronaria oclusiva sin diabetes. Los pacientes fueron asignados a dos grupos: 40 mg de simvastatina o placebo. El objetivo del estudio era determinar la ocurrencia del primer evento coronario (IM no fatal o muerte por infarto agudo) y/o el primer evento vascular agudo, ictus o revascularización coronaria. Siempre se observó una diferencia promedio de 1,0 mmol/L (39 mg/dL) en el colesterol LDL en el grupo placebo durante el período de tratamiento de 5 años. Tanto entre los participantes con diabetes como entre los que no la presentaban, se observaron reducciones altamente significativas

de aproximadamente una cuarta parte en la tasa de primer evento, como ataques coronarios mayores, accidentes cerebrovasculares y revascularizaciones. En la primera aparición de cualquiera de estos eventos vasculares mayores entre los participantes con diabetes, se observó una reducción definitiva del 22 % (IC del 95 % 13-30) en la tasa de eventos, 601 (20,2 %) asignados a simvastatina frente a 748 (25,1 %) asignados a placebo (p < 0,0001). También hubo reducciones altamente significativas del 33% (IC del 95% 17- 46; p = 0,0003) entre los 2.912 participantes diabéticos que no tenían ninguna enfermedad arterial oclusiva diagnosticada al ingreso, y del 27% (IC del 95% 13-40; p = 0,0007) entre los 2.426 participantes diabéticos cuya concentración de colesterol LDL antes del tratamiento estaba por debajo de 3,0 mmol/L (116 mg/dL). La reducción proporcional del riesgo también fue de aproximadamente una cuarta parte en otras subcategorías de pacientes diabéticos estudiados, incluidas: aquellas con diferente duración, tipo o control de la diabetes; aquellas mayores de 65 años al ingreso o con hipertensión; y aquellas con colesterol total por debajo de 5,0 mmol/L (193 mg/dL) (Collins y col., 2003). Este estudio mostró el efecto beneficioso del uso de las estatinas en pacientes diabéticos.

El estudio J-PREDICT (*Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance,* 2011) fue diseñado para evaluar el riesgo de diabetes en pacientes con curva de tolerancia a la glucosa anormal (prediabéticos) que recibían pitavastatina, con o sin modificación del estilo de vida. Fue un estudio abierto y aleatorizado en el que 1.269 pacientes fueron asignados aleatoriamente a ambos grupos. Los resultados mostraron que la tasa de incidencia de diabetes en el grupo de pitavastatina fue de 163 por 1000 personas-año, frente a 186 por 1000 personas-año; la relación de riesgo (Hazard ratio) para la progresión de la prediabetes (curva de tolerancia a la glucosa anormal) fue de 0,82 (IC 95%: 0,68-0,99; p = 0,041). Esto implica una disminución del riesgo de diabetes del 18% en los pacientes prediabéticos que usaron pitavastatina, lo que, a su vez, sugiere un potencial efecto beneficioso de la pitavastatina.

El estudio ASCOT-LLA sugirió un ligero aumento del riesgo de desarrollar diabetes de nueva aparición con el uso de atorvastatina. Cuando se comparó con el grupo placebo, la relación de riesgo (HR) fue de 1,15 (IC 95%: 0,91 a 1,44), lo que no fue estadísticamente significativo (Sever y col., 2003). Sin embargo, este estudio debió ser suspendido a los tres años debido a la diferencia abrumadora a favor del grupo de atorvastatina.

*Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration* (2024). En este metaanálisis se evaluaron trabajos que compararon pacientes tratados con estatinas con pacientes que recibieron placebo, que involucraron 19 estudios multicéntricos con 123.940 pacientes, de los cuales 25.701 (21%) eran diabéticos, con una media de seguimiento de 4,3 años. En otros 4 trabajos evaluados se comparó una terapia con estatinas más intensiva con una menos intensiva, con un total de 30.724 participantes, 5.340 (17 %) con diabetes y una media de seguimiento de 4,9 años. En comparación con el placebo,

la asignación a la terapia con estatinas de baja o moderada intensidad resultó en un aumento proporcional del 10% en los nuevos casos de diabetes, fueron 2420 de 39.179 participantes asignados para recibir una estatina (1,3% anual) vs. 2214 de 39.266 participantes asignados para recibir placebo (1,2% anual); el riesgo relativo RR 1,10 (IC 95% 1,04-1,16), y la asignación a terapia con alta intensidad (altas dosis) con estatinas de alta intensidad resultó en un aumento proporcional del 36%, 1221 casos de diabetes en 9935 participantes asignados para recibir una estatina (4,8% anual) frente a 905 de casos de diabetes en 9859 participantes asignados para recibir placebo (3,5% anual); RR 1,36 (IC 95% 1,25-1,48). En cada ensayo, la tasa de diabetes de nueva aparición entre los participantes asignados a recibir placebo depende en gran medida de la proporción de participantes que se sometieron a al menos una medición de HbA1c de seguimiento. Esta proporción fue mucho mayor en los ensayos de alta intensidad que en los de baja o moderada intensidad. En consecuencia, el principal determinante de la magnitud de los excesos absolutos en ambos tipos de ensayo fue el número de mediciones de HbA1c, más que el aumento proporcional del riesgo asociado al tratamiento con estatinas. En participantes sin diabetes basal, la glucemia media aumentó en 0,04 mmol/L con estatinas de baja o moderada intensidad (IC 95 %: 0,03-0,05) y en 0,02 mmol/L con estatinas de alta intensidad (0,02-0,06), y la HbA1c media aumentó en 0,06 % (0,00-0,12) con estatinas de baja o moderada intensidad y en 0,08 % (0,07-0,09) con estatinas de alta intensidad. Entre los participantes con diabetes de base, los RR de empeoramiento de la glucemia fueron de 1,10 (1,06–1,14) para el tratamiento con estatinas de baja o moderada intensidad y de 1,24 (1,06–1,44) para el tratamiento con estatinas de alta intensidad, en comparación con placebo. Este estudio puso en evidencia que las estatinas causan un aumento moderado en el número de nuevos casos de diabetes y que la mayoría de los nuevos diagnósticos se producen en personas con marcadores glicémicos basales cercanos a los valores establecidos para el diagnóstico de diabetes.

En otro estudio de metaanálisis destinado a evaluar la incidencia de nuevos casos de diabetes que incluía 57.593 pacientes, se demostró un riesgo bajo de 6 % (RR 1,06; IC 95 % 0,93–1,25), con p = 0,03 y un $I^2$ que muestra una gran heterogeneidad de la muestra (Rajpathak y col., 2009). En 2010 se realizó un nuevo metaanálisis con 91.140 pacientes, en el que se evidenció un riesgo de desarrollar diabetes en la población que usaba estatinas del 9%; el OR fue 1,09 (IC 95%: 1,02–1,17). En este estudio se determinó que la variable de mayor peso es la edad de los pacientes. Este estudio mostró una baja heterogeneidad de la muestra del 11% y determinó que el tratamiento de 255 pacientes con estatinas durante 4 años resultó en un caso adicional de diabetes. En este estudio se determinó que el riesgo de cada estatina de producir diabetes era: rosuvastatina (1,18; IC 95% 1,04–1,33), atorvastatina (1,4; IC 95% 0,89–1,46), simvastatina (1,11; IC 95% 0,97–1,26), pravastatina (1,03; IC 95% 0,90–1,19), lovastatina (0,98; IC 95% 0,70–1,38) (Sattar y col., 2010).

En el metaanálisis realizado por Mills y col. (2011), se encontró un riesgo de nuevos casos de diabetes del 9%

(OR: 1,09; IC 95%: 1,02–1,17). Otro metaanálisis mostró que las mujeres tenían un mayor riesgo de desarrollar diabetes al utilizar estatinas (Goodarzi y col., 2013). Un estudio encontró diferencias entre la atorvastatina, que deterioraba el control glicémico y aumentaba la HbA1c, y la simvastatina, que disminuía la HbA1c (Zhou y col., 2013). En un trabajo que incorporó a más de 9000 pacientes diabéticos, divididos en dos grupos (4.980 estatinas, 4.716 control) y seguidos durante un promedio de 3,6 años, el valor medio de HbA1c de los participantes que recibieron estatinas fue mayor que el del grupo control; la media de la diferencia fue 0,12 (IC 95% 0,04-0,20) o 1,3 mmol/mol (0,4-2,2); p=0,003. Se observó una heterogeneidad moderada en el estudio ($I^2$=54%, p=0,014). Erqou y col. (2014) y Rius y col. (2015) establecieron que el riesgo de desarrollar diabetes era directamente proporcional tanto a la dosis de las estatinas como a la duración del tratamiento. Del mismo modo, los autores concluyeron que la pitavastatina era un fármaco que disminuía el riesgo de aparición de diabetes asociado al uso de las estatinas. Cui y col. (2018) realizaron un trabajo que incluyó la revisión de 23 estudios con el fin de evaluar la dificultad del control glicémico en pacientes diabéticos que recibían estatinas. Ellos encontraron que se generaba un incremento significativo de la HbA1c de 0,11% (IC 95% 0,01 – 0,21). En este estudio, la pitavastatina redujo la HBA1c. Thakker y col. (2016) realizaron un metaanálisis que incluyó 1.663.039 pacientes en 29 estudios. Sus resultados fueron los siguientes: atorvastatina 80 mg OR: 1,12 (IC 95%: 1,05 – 1,21); rosuvastatina OR: 1,17 (IC 95%: 1,02 – 1,35); pitavastatina OR: 0,74 (IC 95%: 0,31–1,77). El uso de la rosuvastatina tiene un riesgo significativo de inducir diabetes del 17% más que en la población que no usa la estatina, al igual que la atorvastatina, cuyo uso también genera un riesgo significativo de inducir diabetes (12%). Mientras que la pitavastatina disminuye ese riesgo, el valor no es estadísticamente significativo debido a la gran dispersión de la muestra. Wang y col. (2017) realizaron un metaanálisis en el que compararon el porcentaje de disminución de la LDL y el riesgo de desarrollar diabetes. Se estudiaron 95.102 pacientes incluidos en 14 estudios y se encontró que la reducción de la LDL fue del 40 al 50%. OR para diabetes fue de 1,29 (IC 95%, 1,13 – 1,47), con una reducción de la LDL del 30–40%. El OR para diabetes fue de 1,13 (IC 95%, 1,01 – 1,26) y con reducción de LDL < 20%. OR para diabetes fue: 1,07 (IC 95%, 0,93 – 1,22). Es decir, que a menores reducciones de LDL, menor es el riesgo de inducir diabetes. También es importante concluir que, cuando se obtengan reducciones de LDL mayores al 30%, es necesario extremar los controles para la detección de diabetes (glicemia y HbA1c).

En un estudio metaanalítico se reclutaron 161.808 mujeres posmenopáusicas de 50 a 79 años en 40 centros clínicos de los Estados Unidos entre 1993 y 1998, con seguimiento continuo. El análisis incluyó datos hasta el año 2005. El uso de estatinas se registró en el momento del reclutamiento y al tercer año. La incidencia de diabetes mellitus se contabilizó anualmente a partir del reclutamiento. Esta investigación incluyó a 153.840 mujeres sin DM al inicio del estudio y el 7,04 % informó que tomaba estatinas. Se registraron 10.242

casos incidentes de DM autoinformada durante 1.004.466 personas-año de seguimiento. Los resultados de este estudio son importantes, en especial al analizar a más de 1.000.000 de mujeres posmenopáusicas/año y establecer un riesgo del 48% de diabetes asociado al consumo de estatinas, después de ajustar los datos por variables como edad, peso, entre otras. Es un riesgo más alto que el 10-15 % observado en la población general. El rango con un IC del 95% de 1,38 a 1,59 le confiere mucha fuerza al resultado estadístico (Culver y col., 2012).

En conclusión, el efecto de las estatinas sobre el metabolismo de la glucosa es contradictorio: por un lado, pueden mejorar la resistencia a la insulina mediante un efecto protector, disminuyendo la intolerancia a la glucosa mediante su efecto antiinflamatorio, generado por su acción opositora sobre la liberación de citocinas y la cascada inflamatoria. Es conocido el hecho, que las citocinas como la IL-6 y el TNF-α (Uysal y col., 1997) están asociados a un incremento del riesgo de sufrir diabetes mellitus por su acción sobre el receptor de la insulina (Hotamisligil y col., 1996).

Por otro lado, las estatinas causan diabetes en algunos pacientes y no se conoce exactamente el mecanismo por el cual se produce. Aparentemente, la sola disminución de la actividad de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa aumenta el riesgo de padecer diabetes (Swerdlow y col., 2015), lo cual constituye un problema, ya que la inhibición de la enzima es el principal objetivo farmacológico de las estatinas. Por lo tanto, el riesgo de diabetes estará presente cada vez que se utilice el fármaco y será más elevado cuanto más potente sea el compuesto o más alta sea la dosis. Se ha demostrado que el solo hecho de la disminución del colesterol contenido en las membranas celulares de las células beta produce un cambio biofísico de la membrana celular que disminuye la corriente de calcio a través de la membrana y su capacidad para causar la exocitosis de la insulina. Este efecto se revierte con el incremento de la concentración de colesterol en las membranas celulares (Xia y col., 2008).

El tejido muscular metaboliza aproximadamente el 75% de la glucosa que se consume en el organismo y las estatinas dificultan su metabolismo. Se ha demostrado que la atorvastatina aumenta la resistencia a la insulina, al inhibir la expresión del gen *SLC2A4* que codifica la síntesis del transportador GLUT4 en el músculo y en el tejido adiposo y que normalmente es regulado hacia arriba por el isoprenoide cuya biosíntesis también es inhibida por las estatinas, esto, finalmente, impide la entrada de glucosa al interior del adipocito y de la fibra muscular y de este modo se opone a la acción de la insulina (Nakata y col., 2006; Sun y col., 2018). También, la disminución en la producción de ubiquinona genera una menor producción de ATP en la célula beta, así cuando la relación ATP/ADP disminuye se produce la apertura de los canales de potasio dependientes de ATP, lo que hiperpolariza la membrana de las células beta, con el consecuente cierre de los canales de $Ca^{2+}$ y la imposibilidad de la exocitosis de insulina, lo que asociaría las estatinas a una disminución en la liberación de insulina por las células beta. Hay evidencia de que la atorvastatina disminuye los niveles séricos de ubiquinona, que se

correlacionan positivamente con los niveles de LDL (Mabuchi y col., 2005).

La farmacocinética de las estatinas desempeña un papel importante en la etiología de la diabetes. Las que son hidrosolubles como la pravastatina son específicas del hepatocito y no se distribuyen ampliamente en el organismo y son menos propensas a generar diabetes, mientras que las liposolubles como la atorvastatina se distribuyen ampliamente por el organismo y alcanzan con facilidad las células beta del páncreas, el tejido adiposo y muscular, donde inhiben la vía metabólica que conduce a la síntesis de mevalonato y la subsiguiente disminución en la secreción de insulina y de la captación periférica de la glucosa (Sasaki y col., 2006). Las estatinas liposolubles son la atorvastatina y la simvastatina, y efectivamente han demostrado un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus. Las estatinas hidrosolubles son pravastatina, fluvastatina y rosuvastatina; las dos primeras son menos diabetogénicas (Rius y col., 2015). La rosuvastatina se asocia con un elevado riesgo de inducir diabetes mellitus tipo 2 (Thakker y col., 2016; Rius y col., 2015).

Es importante considerar que el riesgo de desarrollar diabetes mellitus con el tratamiento con estatinas es más común en personas de avanzada edad, del sexo femenino y en pacientes con riesgo de diabetes, como los que presentan resistencia a la insulina, síndrome metabólico, glicemia anormal en ayunas y tolerancia glucosada anormal (prediabetes). También es más probable la aparición de diabetes en los pacientes con valores de colesterol LDL muy elevados. Se puede concluir que la probabilidad de desarrollar diabetes con el uso de estatinas se sitúa entre el 10% y el 14% (Hidalgo-Luque y Álvarez de Sotomayor, 2021), y que el peso de la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular en la prevención secundaria obtenida con el tratamiento con estatinas supera ampliamente, como beneficios, el riesgo de desarrollar diabetes. Por lo tanto, el balance beneficio-riesgo se considera positivo, especialmente en individuos con alto riesgo cardiovascular. Aquellos pacientes con alta probabilidad de desarrollar diabetes mellitus deben ser motivados a adoptar un estilo de vida más saludable y ser estrictamente monitorizados mediante la medición frecuente de la glucemia en ayunas y de la hemoglobina glicosilada. Si el paciente desarrolla diabetes mellitus, el tratamiento con estatinas debe continuar.

## Estatinas y demencia

La demencia es un síndrome crónico de evolución progresiva que se caracteriza por un deterioro intelectual asociado a cambios variables de la personalidad. Se divide en la demencia degenerativa, producida por enfermedades como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer (EA), la demencia de Louis, la demencia frontotemporal y la enfermedad de Huntington; y la demencia no degenerativa, que es la demencia vascular, la encefalopatía traumática crónica y las lesiones de ocupación de espacio, y las infecciosas: neurosífilis, VIH, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o infección por priones (*American Psychiatric Association,* 2022). Este cuadro clínico, por lo general, se observa a edad avanzada, y la enfermedad de Alzheimer es la más común. El hipercolesterolemia se ha asociado con un mayor riesgo de

demencia, como demuestra el estudio de Solomon y col. (2009) que descubrió que un nivel elevado de colesterol total sérico (>240 mg/dL) en la mediana edad aumenta significativamente el riesgo de enfermedad de Alzheimer en un 66% y de demencia vascular en un 52%. Incluso niveles casi elevados (200-239 mg/dL) se asociaron con un mayor riesgo de demencia.

Se evalua el efecto de las estatinas mediante el análisis de algunos estudios, entre ellos un estudio epidemiológico que analiza el efecto de las estatinas y otros fármacos que disminuyen los niveles de colesterol en la sangre. Así, al evaluar 284 casos con demencia y 1080 controles, se observó que entre los controles, el 13% presentó hiperlipidemia no tratada, el 11% recibió estatinas, el 7% recibió otros hipolipemiantes y el 69% no presentó hiperlipidemia ni exposición a fármacos hipolipemiantes. Las estimaciones del riesgo relativo de demencia ajustadas por edad, sexo, antecedentes de enfermedad coronaria, hipertensión, cirugía de bypass coronario e isquemia cerebral, tabaquismo e índice de masa corporal para individuos con hiperlipidemia no tratada OR 0,72 (IC 95% 0,45-1,14), o tratados con hipolipemiantes no estatínicos OR 0,96 (0,47-1,97), fue cercano a 1,0 y no significativo en comparación con las personas que no tenían diagnóstico de hiperlipidemia o exposición a otros fármacos hipolipemiantes. El riesgo relativo ajustado para quienes recibieron estatinas fue de 0,29 (0,13-0,63; p=0,002). Este tipo de estudio puede sobreestimar el beneficio en relación con cualquier estudio de seguimiento prospectivo; aquí se muestra que los pacientes que usan estatinas tienen una reducción del riesgo de 71%, bastante elevada comparada con otros estudios (Jick y col., 2000). En un centro de atención de Veteranos en Birmingham, EE. UU., se realizó un estudio prospectivo entre 1997 y 2001 usando dos grupos, uno, con un nuevo diagnóstico de EA (casos) (n = 309) y controles sin EA, de la misma edad (n = 3088). Los usuarios de estatinas presentaron un riesgo 39% menor de EA en comparación con quienes no las tomaban OR: 0,61; (IC 95%: 0,42-0,87) (Zamrini y col., 2004).

Al evaluar un metaanálisis para estimar el beneficio de las estatinas en la prevención de la demencia, se observó que los resultados, agrupados para todos los tipos de demencia, sugieren que el uso de estatinas está asociado con un RR menor de demencia en comparación con los usuarios que no toman estatinas, mediante un análisis de modelo de efectos aleatorios: RR 0,82 (IC 95% 0,69-0,97). Los resultados agrupados para la EA también sugirieron un RR menor entre los usuarios de estatinas y los que no toman estatinas en los modelos de efectos aleatorios: RR: 0,70 (IC 95% [0,60, 0,83]). Modelo de efectos aleatorios: este detalle técnico es importante. Significa que el análisis reconoce que los estudios incluidos eran diferentes entre sí (poblaciones, dosis o países) y, aun así, se encontró un beneficio consistente (Wong y col., 2013).

Se realizó un estudio con seguimiento de 6992 pacientes. Estudio prospectivo poblacional de Róterdam. El período del estudio fue desde el inicio (1990-1993) hasta enero de 2005, con el fin de detectar nuevos casos de EA. Los datos se obtuvieron de los registros de la farmacia. Los grupos se dividieron en aquellos que "alguna vez" o "nunca"

tomaron hipolipemiantes. Se distinguió entre los tipos de estatinas usadas (lipofílicas e hidrofílicas) y los fármacos hipolipemiantes no estatinas. Durante el seguimiento (con una media de 9 años), 582 personas desarrollaron EA. En comparación con quienes nunca habían usado fármacos para reducir el colesterol, el uso de estatinas se asoció con una disminución del riesgo de EA (HR: 0,57; IC 95%: 0,37-0,90), pero no fue así con el uso de fármacos para reducir el colesterol no estatinas (HR: 1,05; IC 95%: 0,45-2,44). No hubo diferencia entre las estatinas lipofílicas (HR: 0,54; IC 95%: 0,32-0,89) y las hidrofílicas (HR: 0,54; IC 95%: 0,26-1,11) (Haag y col., 2009).

Finalmente, en un estudio con un gran tamaño de la muestra, que parece suficiente para evaluar la relación existente entre las estatinas y las demencias, se realizó un metaanálisis que analiza treinta y un estudios elegibles que involucraron un total de 3.332.706 participantes y 184.666 casos incidentes (casos de demencia). El uso de estatinas se asoció con una disminución del riesgo de demencia, riesgo relativo (RR): 0,85 (IC 95%, 0,80-0,89). El análisis de subgrupos mostró que el uso de estatinas se asoció con una disminución del riesgo de enfermedad de Alzheimer (EA) RR: 0,81 (IC 95% 0,73-0,89) y de demencia no EA RR: 0,81 (IC 95% 0,73-0,89). Además, el uso de estatinas se asoció con una disminución del riesgo de demencia en mujeres RR: 0,89 (IC 95%: 0,80-0,98) y hombres RR: 0,88 (IC 95%, 0,83-0,93). Igualmente, se observó un aumento gradual en la dosis-respuesta por cada año de uso de estatinas que se asoció con una disminución del 20% en el riesgo de demencia, RR: 0,80 (IC 95%: 0,73-0,87), y por el aumento gradual en el uso de estatinas, cada dosis diaria media de 5 mg se asoció con una disminución del 11% en el riesgo de demencia, RR: 0,89 (IC 95%: 0,83-0,96). Este trabajo, al agrupar 31 estudios y más de 3,3 millones de personas, se convierte en una tendencia científica sólida. El hecho que haya 184.666 casos incidentes (personas que desarrollaron demencia durante el seguimiento) otorga al estudio una potencia estadística abrumadora. Esto significa que los intervalos de confianza son muy estrechos y los resultados son extremadamente precisos. En resumen, hay una disminución general del riesgo de demencia de todos los tipos del 15% (RR:0,85) y, en la enfermedad de Alzheimer, la reducción del riesgo es del 19% (RR:0,81). La disminución del riesgo de la demencia no EA fue de 19% (RR: 0,81). Es importante señalar que estos resultados se observan de manera similar en ambos sexos. Este trabajo también indica que el efecto es acumulativo: por cada año de uso, el riesgo disminuye en un 20 % y, por otro lado, a mayores dosis de estatina, mayor neuroprotección, dado por el hallazgo de que, por cada 5 mg de incremento, el riesgo disminuye en un 11% (Zhang y col., 2018).

¿Cómo podrían las estatinas mejorar la enfermedad de Alzheimer? Al parecer, cuando los niveles de colesterol son elevados, este se deposita en el hipocampo, lo que actúa como estímulo para la degradación de la proteína precursora amiloide, generando el péptido β-amiloide (Aβ), cuya acumulación produce la degeneración neuronal. Las estatinas estabilizan el metabolismo del colesterol en el sistema nervioso central: al inhibir la síntesis del colesterol, disminuyen

sus niveles y, por lo tanto, se inhibe el metabolismo beta de la proteína precursora amiloide. Además, la apoE4, un transportador de colesterol es un factor de riesgo importante y un marcador genético de la EA familiar esporádica y de inicio tardío, y desempeña un papel clave en la deposición de Aβ y la formación de placas seniles. La interrelación entre el metabolismo del colesterol y el ensamblaje de péptidos Aβ42 está establecida, al igual que los altos niveles de colesterol en las membranas aceleran la formación de agregados de Aβ. Es un misterio cómo el colesterol contenido entre las bicapas de las membranas celulares puede producir agregados celulares con la proteína beta-amiloide por encima de la membrana. Recientemente, se ha demostrado que el Aβ42 monomérico es capaz de extraer el colesterol de la membrana, el colesterol extraído interactúa con Aβ42 y acelera su agregación en la membrana (Baral y col., 2025). Por otro lado, se ha demostrado que el Aβ (1-42) induce la producción de metaloproteinasas, la citocina IL-6 y radicales libres de oxígeno en una línea celular de glioma, proceso que se inhibe mediante la incubación previa de la línea celular con pravastatina (Sun y col., 2003).

Los astrocitos y la microglía son las principales fuentes de apoE en el cerebro. Estas células secretan apoE, lo que requiere la isoprenilación de proteínas clave. El colesterol, a través del ácido mevalónico, genera los isoprenoides necesarios para la síntesis de ApoE4. Se ha establecido que los cambios en el colesterol plasmático total provocan variaciones en los niveles de ARNm de ApoE en el cerebro y pueden aumentar el riesgo de desarrollar EA, en parte debido al efecto del colesterol sobre la expresión cerebral de ApoE. Las estatinas inhiben la síntesis de mevalonato, la secreción de apoE y reducen los niveles celulares y secretados de apoE, previniendo así la formación de placas seniles y mejorando la función cognitiva (Petanceska y col., 2003).

## Estatinas y el riñón

La enfermedad renal crónica, definida como una depuración de creatinina inferior a 60 mL/min/1,73 m², tiene una incidencia global del 13,4% y estos pacientes tienen un alto riesgo de sufrir eventos coronarios agudos, que se incrementan de forma lineal a medida que disminuye la tasa de filtración glomerular. El 50% de los pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 4 y 5 presentan enfermedad arterial coronaria, y la mortalidad cardiovascular representa entre el 40% y el 50% de todas las causas de muerte en estos pacientes. Dado que las estatinas disminuyen la mortalidad por eventos cardiovasculares agudos, es razonable que estos fármacos se utilicen en pacientes con enfermedad renal crónica a fin de mejorar su sobrevida. Sin embargo, la dislipidemia en la enfermedad renal crónica típicamente se caracteriza por hipertrigliceridemia con niveles de colesterol-LDL normal o bajo y colesterol-HDL bajo, aunque se ha establecido que la insuficiencia renal cambia la calidad de las lipoproteínas en especial las HDL haciéndolas más aterogénicas. Esta alteración de las HDL se debe básicamente a un remodelado de las partículas proteicas, causado por productos urémicos, estrés oxidativo y un microambiente proinflamatorio (Jankowski y col., 2021).

Los efectos de las estatinas sobre el riñón también han sido motivo de controversia. Se ha planteado que tienen un efecto nefroprotector, pero también se ha observado que pueden producir lesión renal. Se presentarán algunos trabajos recientes para llegar a una conclusión. En un metaanálisis que incluye 57 estudios y 143.888 participantes, se observó que las estatinas no tienen un efecto beneficioso sobre la incidencia de insuficiencia renal (OR: 0,98; IC 95%: 0,87-1,10; p=0,7), ni sobre los eventos de la enfermedad renal terminal (OR: 0,98; IC 95%: 0,90-1,07; p=0,7). Pero la diferencia de medias para la tasa de disminución de la TFGe (0,41; IC del 95%, 0,11-0,70 mL/min/1,73 m² por año) es más lenta en los pacientes tratados con estatinas, y la diferencia de medias estandarizada para el cambio en la proteinuria o la albuminuria (-0,65; IC del 95%, -0,94 a -0,37) unidades de desviación estándar en pacientes tratados con estatinas frente a controles fue estadísticamente significativa. Además, el uso de estatinas redujo la tasa de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad renal crónica (OR: 0,69; IC 95%: 0,61-0,79; p < 0,001). Estos hallazgos indican que en pacientes con enfermedad renal crónica que no están en diálisis, las estatinas disminuyen ligeramente el declive de la tasa de filtración glomerular y del grado de proteinuria (Su y col., 2016).

En otro estudio en el que se intentó establecer si existía variación en los efectos beneficiosos de las estatinas sobre la función renal, se analizaron 43 estudios y más de 110.000 pacientes. Realizando un metaanálisis por pares, se encontró que el uso de estatinas durante un año frente al grupo control redujo el deterioro de la función renal en 0,61 mL/min/1,73 m² (IC 95 %: 0,27–0,95), es decir, mejoró la filtración glomerular en los pacientes que toman estatinas en 0,61 mL/min/1,73 m² por año. En el caso de la proteinuria, se obtuvo una diferencia de medias estandarizada de -0,58 (IC 95 %: -0,88; -0,29): en el caso de la diferencia de las medias estandarizadas, cuando el valor es mayor que 0,5 se considera el efecto como moderado y cuando es mayor que 0,8 se considera el efecto como grande, siendo 0,58 el efecto de moderado a grande en la reducción de la proteinuria. En este estudio se demuestra un efecto nefroprotector, pero no se pudo demostrar diferencia entre las diversas estatinas en cuanto su efecto renal (Esmeijer y col., 2019)

En otro metaanálisis se evaluaron 55 ensayos y 30 trabajos sobre pacientes con enfermedad renal crónica no sometidos a trasplante. Se utilizó la herramienta *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) para evaluar la certeza de la evidencia. Se analizaron diversas modalidades terapéuticas empleadas para tratar la dislipidemia en pacientes con enfermedad renal crónica. El objetivo del estudio era evaluar el efecto del tratamiento sobre la mortalidad general, mostrándose que la mejor terapia para alcanzar este objetivo fue la constituida por los inhibidores de la PCSK9 más estatinas, que redujo en un 38% la mortalidad por todas las causas, OR 0,62 (IC 95% 0,40-0,93) (GRADE: moderado), un resultado bastante significativo y altamente confiable para la práctica clínica. Las estatinas de alta a moderada potencia reducen la mortalidad en un 24% (OR: 0,76; IC 95%: 0,60-0,93). A dosis bajas o moderadas, las estatinas,

más ezetimiba y los fibratos disminuyen la frecuencia de los eventos cardiovasculares compuestos. Las estatinas no mostraron un efecto beneficioso en el grupo de pacientes en diálisis, en relación con la mortalidad y la frecuencia de eventos cardiovasculares compuestos. En cuanto a los efectos adversos reportados, en 23 de los estudios de calidad moderada-alta se observó que los principales efectos adversos fueron las miopatías y la elevación de las enzimas hepáticas, en los grupos de PCSK9 estatina, estatina a dosis altas o moderadas, estatina a dosis baja, estatina a dosis baja + ezetimiba y la frecuencia de estos efectos adversos no fue estadísticamente significativa cuando se comparó con el grupo placebo o sin tratamiento (Liao y col., 2023).

En un estudio prospectivo de doce meses, se comparó el efecto de las estatinas sobre la función renal en pacientes mayores (65-85 años) con diagnóstico de enfermedad coronaria y enfermedad renal crónica (ERC), la mayoría en estadio 3, 893 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos, los que recibieron atorvastatina 80 mg, divididos en 2 subgrupos con ERC y sin ERC y otro grupo que recibió pravastatina 40 mg, que también se dividió con ERC y sin ERC. En ambos grupos mejoró la función renal, evaluada mediante la filtración glomerular (GFRe). La atorvastatina mejoró la filtración glomerular en 2,38 mL/min en los pacientes con ERC, mientras que la pravastatina tuvo un efecto prácticamente neutro, de 0,18 mL/min. En pacientes sin enfermedad renal, la atorvastatina también incrementó la filtración glomerular en 2,08 ml/min. La atorvastatina disminuyó significativamente los niveles séricos de ácido úrico en 0,52 mg. Los cambios en la concentración sérica de ácido úrico se correlacionaron negativamente con la filtración glomerular; es decir, la disminución se atribuye a un incremento de la excreción y no a una disminución de la producción de ácido úrico (Deedwania y col., 2015).

En conclusión, es evidente que las estatinas tienen un efecto nefroprotector. La asociación, aunque en muchos casos débil, entre la mejoría de la filtración glomerular y la disminución del colesterol LDL sugiere que el colesterol está involucrado en la formación de la lesión renal. Sin embargo, otra evidencia sugiere que la protección renal es consecuencia del efecto pleiotrópico de las estatinas. Un soporte para esta afirmación es que los estudios PLANET I y II (de Zeeuw y col., 2015) demuestran que la atorvastatina tiene un efecto nefroprotector más significativo que la rosuvastatina, reduciendo de manera más significativa la relación creatinina/proteína en la orina, a pesar de que la rosuvastatina es un reductor más potente de los niveles de colesterol.

En modelos animales, las estatinas han mostrado un efecto nefroprotector, mejorando la producción de óxido nítrico endotelial (ONe) y la relajación de la fibra muscular lisa dependiente del endotelio, y recuperando la respuesta vascular a la endotelina-1. Disminuyen el estrés oxidativo y la proteinuria (Zhou y col., 2004). Del mismo modo, en animales se ha demostrado el efecto nefroprotector de las estatinas en modelos de isquemia-reperfusión, el cual se debe al aumento de la expresión de moléculas protectoras, como la IL-6 (Yokota y col., 2003).

Se ha observado que el efecto nefroprotector es mayor en pacientes con enfermedad renal crónica que en personas sin enfermedad renal. La razón probable para esto, es que los pacientes con enfermedad renal crónica tienen niveles más elevados de marcadores inflamatorios, proteína C reactiva (PCR), IL-1β, TNF-α, que las personas sanas de su mismo sexo y edad y el tratamiento con atorvastatina es capaz de disminuir los altos niveles de marcadores inflamatorios en los pacientes con enfermedad renal crónica y mejorar la respuesta endotelial al óxido nítrico y podría mejorar el flujo plasmático renal, lo que es controversial, y la RFG (Goicoechea y col., 2005).

En una conclusión global, se puede establecer que las estatinas son fármacos seguros que han cambiado la historia de muchos pacientes, en especial por su capacidad de disminuir significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares, en muchos casos fatales y en otros incapacitantes. Las estatinas suelen presentar efectos adversos generalmente infrecuentes y de carácter leve. No obstante, uno de los eventos adversos de mayor relevancia clínica es la inducción de diabetes mellitus, especialmente en mujeres y durante el periodo de transición menopáusica. Dado este riesgo, es fundamental que el médico mantenga una vigilancia estrecha para detectar tempranamente alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Asimismo, resulta prioritario que la investigación farmacológica continúe orientada al desarrollo de estatinas que conserven su eficacia hipolipemiante y, al mismo tiempo, minimicen este efecto metabólico indeseable (Tabla I).

**Tabla I.**
Cuadro comparativo del impacto sistémico de las estatinas

| Área de Efecto | Indicador Estadístico | Magnitud del Efecto | Calidad de la Evidencia (GRADE) | Conclusión Clínica |
|---|---|---|---|---|
| Cerebro (Demencia) | RR 0,81 | -19% de riesgo | Alta (Metaanálisis 3.3M) | Efecto neuroprotector sólido, especialmente en la prevención del Alzheimer |
| Riñón (Función TFG) | MD +0,61 | +0,61 ml/min | Moderada (41 estudios) | Preserva el filtrado glomerular y reduce la progresión de la enfermedad renal. |
| Riñón (Daño/ Fuga) | SMD -0,58 | Reducción moderada | Alta (110k pacientes) | Reduce significativamente la proteinuria (pérdida de proteínas en la orina) |
| Diabetes (Mujeres) | HR 1,48 | +48% de riesgo | Moderada/Alta (Estudio WHI) | Riesgo metabólico importante en postmenopáusicas; requiere monitoreo de glucosa |
| Hígado (Enzimas) | 4,4% vs 0,2% | Riesgo aumentado | Alta (Estudio GREACE) | El riesgo hepático es dosis-dependiente (atorvastatina 80 mg es la que más eleva) |
| Músculo (Mialgia) | ~4% - 5% | Bajo/Similar a placebo | Alta (NMA 23 Trials) | En ensayos controlados, el dolor muscular no es mayor que con placebo |
| Neuropatía | OR 14,2 | Riesgo elevado | Baja (Casos raros) | Asociación fuerte, pero incidencia muy baja en la población general |

## Conflicto de interés

Los autores declaran que este trabajo no genera ningún tipo de conflicto de intereses.

## Referencias Bibliográficas


Abraldes JG, Albillos A, Bañares R, Turnes J, González R, García-Pagán JC, Bosch J. 2009. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. Gastroenterology 136:1651-8.

Ahmed W, Khan N, Glueck CJ, Pandey S, Wang P, Goldenberg N, Uppal M, Khanal S. 2009. Low serum 25 (OH) vitamin D levels (<32 ng/mL) are associated with reversible myositis-myalgia in statin-treated patients. Transl Res 153(1):11-6.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition, Text Revision (DSM-5-TR). Washington, DC: APA Publishing; 2022. Arca, M. 2007. Atorvastatin. Drugs 67 (Suppl 1): 63-69.

Arias-Mira D; Leal J. 2020.Tratamiento de la miopatía inflamatoria asociada al uso de estatinas. Rev Arg Me 8(3):268-271.

Bader T. 2010. The myth of statin-induced hepatotoxicity. Am J Gastroenterol 105(5):978-80.

Baral R, van Deventer R, Lyubchenko YL. 2025. Amyloid β interaction with membranes: Removal of cholesterol from the membranes to catalyze aggregation and amyloid pathology. bioRxiv 2025.08.20.671368.

Bhardwaj S, Selvarajah S, Schneider EB. 2013. Muscular effects of statins in the elderly female: a review. Clin Interv Aging 8:47-59.

Calori G, Lattuada G, Ragogna F. 2011. Fatty liver index and mortality: the cremona study in the 15th year of follow-up. Hepatology 54:145-152.

Collins R, Armitage J, Parish S, Sleigh P, Peto R. 2003. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 14;361(9374):2005-16.

Collins R, Peto R, Armitage J. 2002. The MRC/BHF Heart Protection Study: preliminary results. Int J Clin Pract 56(1):53-6.

Corao G, Zambon A, Bertu L, Botteri E, Leoni O, Contiero P. 2004. Lipid lowering drugs prescription and the risk of peripheral neuropathy: an exploratory case-control study using automated databases. J Epidemiol Community Health 58:1047-51.

Cui J, Zhou R, Han S, Wang T, Wang L, Xie X. 2018. Statin therapy on glycemic control in type 2 diabetic patients: A network meta-analysis. J Clin Pharm Ther 43(4):556-70.

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. 2012. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. Arch Intern Med 23;172(2):144-52

Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. 2024. Effects of statin therapy on diagnoses of new-onset diabetes and worsening glycaemia in large-scale randomised blinded statin trials: an individual participant data meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 12: 306–19.

Deedwania PC, Stone PH, Fayyad RS, Laskey RE, Wilson DJ. 2015. Improvement in Renal Function and Reduction in Serum Uric Acid with Intensive Statin Therapy in Older Patients: A Post Hoc Analysis of the SAGE Trial. Drugs Aging 32(12):1055-65.

de Denus S, Spinler SA, Miller K, Peterson AM. 2004. Statins and liver toxicity: a meta-analysis. Pharmacotherapy 24(5):584-91.

de Zeeuw D, Anzalone DA, Cain VA, Cressman MD, Heerspink HJ, Molitoris BA, Monyak JT, Parving HH, Remuzzi G, Sowers JR, Vidt DG. 2015. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): a randomised clinical trial. Lancet Diabetes Endocrino 3(3):181-90.

Dzien A, Winner H, Theurl E, Dzien-Bischinger C, Lechleitner M. 2013. 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 6(1):9-16.

Erqou S, Lee CC, Adler AI. 2014. Statins and glycaemic control in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetologia 57:2444-52.

Esmeijer K, Dekkers OM, Fijter JW, Dekker FW, Hoogeveen EK. 2019. Effect of different types of statins on kidney function decline and

proteinuria: a network metaanalysis. Scientific Reports 9:16632.

Farmer JA, Torre-Amione G. 2000. Comparative tolerability of the HMG-CoA reductase inhibitors. Drug Saf 23(3):197-213.

Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely D, Cobbe S, Ford I, Isles C, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard ChJ, Shepherd J. 2001. Gaw A, Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation 103:357-362.

Feng Q, Wilke RA, Baye TM. 2012. Individualized risk for statin-induced myopathy: current knowledge, emerging challenges and potential solutions. Pharmacogenomics 13(5):579-94.

Gaist D, Rodríguez LA, Huerta C, Hallas J, Sindrup SH. 2001. Lipid-lowering drugs and risk of myopathy: a population-based follow-up study. Epidemiology 12(5):565-9.

Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, García Rodríguez LA, Hallas J, Sindrup SH. 2002. Statins and risk of polyneuropathy: a case-control study. Neurology 58:1333-7.

García-Rodríguez LA, Luján Massó-González E, Wallander MA, Johansson S. 2008. The safety of rosuvastatin in comparison with other statins in over 100000 statin users in UK primary care. Pharmacoepidemiol Drug Saf 17:943–52.

Glueck CJ, Budhani SB, Masineni SS, Abuchaibe C, Khan N, Wang P, Goldenberg N. 2011. Vitamin D deficiency, myositis-myalgia, and reversible statin intolerance. Curr Med Res Opin 27(9):1683-90.

Goicoechea M, de Vinuesa SG, Lahera V, Cachofeiro V, Gómez-Campderá F, Vega A, Abad S, Luño J. 2006. Effects of atorvastatin on inflammatory and fibrinolytic parameters in patients with chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol (12 Suppl 3):S231-5.

Goodarzi M, Li X, Krauss R, Rotter J, Chen Y. 2013. Relationship of sex to diabetes risk in statin trials. Diabetes Car. 36100-1.

Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, Stricker BH, Breteler MM. 2009. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer's disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 80(1):13-7.

Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE, Stein JH. 2005. Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. Arch Intern Med 165(22):2671-6.

Haque T, Sasatomi E, Hayashi PH. 2016. Drug-Induced Liver Injury: Pattern Recognition and Future Directions. Gut Liver 10(1):27-36.

Hidalgo-Luque EM, Álvarez de Sotomayor M. 2021. Estatinas y riesgo de diabetes tipo 2: resumen de las evidencias clínicas y factores que podrían favorecer la incidencia. Rev Esp Cien Farm 1(2):183-95.

Hoffman KB, Kraus C, Dimbil M, Golomb BA. 2012. A Survey of the FDA's AERS Database Regarding Muscle and Tendon Adverse Events Linked to the Statin Drug Class. PLoS One 7(8): e42866.

Hotamisligil G, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, Spiegelman B. 1996. IRS-1-Mediated Inhibition of Insulin Receptor Tyrosine Kinase Activity in TNF-α- and Obesity-Induced Insulin Resistance. Science 271:665-670.

Hyogo H, Tazuma Sjp Arihiro K. Iwamoto K, Nabeshima Y Inoue M, Ishitobi T · Nonaka M, Chayama K. 2008. Efficacy of atorvastatin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with dyslipidemia. Metabolism 57:1711–8.

Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. 2021. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. Circulation 143:1157–1172.

Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. 2000. Statins and the risk of dementia. Lancet 11;356(9242):1627-31.

Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, Krumholz HM. 2006. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. Circulation19;114(25):2788-97.

Kurnik D, Hochman I, Vesterman-Landes J, Kenig T, Katzir I, Lomnicky Y, Halkin H, Loebstein R. 2012. Muscle pain and serum creatine kinase are not associated with low serum 25(OH) vitamin D levels in patients receiving statins. Clin Endocrinol (Oxf) 77(1):36-41.

Lado Lado FL, Rodríguez Moreno C, Cinza Sanjurjo S, Durán Parrondo C , Pazo Núñez M, Lois Pernas A, Masa Vázquez L. 2004. Rabdomiolisis y fallo renal por estatinas: también con fluvastatina. An. Med. Interna (Madrid) 21(5): 235-237.

Liao G. Wang X, Li Y, Chen X, Huang K, Bai L, Ye Y, Peng Y. 2023. Antidyslipidemia Pharmacotherapy in Chronic Kidney Disease:

A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. Pharmaceutics 15:6.

Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. 1998. N Engl J Med 339(19):1349-57.

Mabuchi H, Higashikata T, Kawashiri M, Katsuda S, Mizuno M, Nohara A, Inazu A, Koizumi J, Kobayashi J. 2005. Reduction of serum ubiquinol-10 and ubiquinone-10 levels by atorvastatin in hypercholesterolemic patients. J Atheroescler Thromb 12;111-119.

McManis P, Windebank AJ, Kiziltan M. 1994. Neuropathy associated with hyperlipidemia .Neurology 44:2185-6.

Madhoun MF, Bader T. 2010. Statins improve ALT values in chronic hepatitis C patients with abnormal values. Dig Di Sci 55:870-1.

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. 2011. Cerivastatin, genetic variants, and the risk of rhabdomyolysis. Pharmacogenet Genomics 21(5):280-8.

Michael B. Jacobs. 1994. HMG-CoA Reductase Inhibitor Therapy and Peripheral Neuropathy. Ann Intern Med 120:970.

Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, Eyawo O, Guyatt G, Berwanger O, Briel M. 2011. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. QJM 104(2):109-24.

MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group. 2009. Effects of simvastatin 40 mg daily on muscle and liver adverse effects in a 5-year randomized placebo-controlled trial in 20,536 high-risk people. BMC Clinical Pharmacology 9:1-10.

Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, Matsuoka H, Ishibashi S, Yada T. 2006. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. Diabetologia 49(8):1881-92.

Nielsen, SF, Nordestgaard BG. 2014.Statin use before diabetes diagnosis and risk of microvascular disease: a nationwide nested matched study. The Lancet 2(11);894-900.

Omar MA, Wilson JP. 2002. FDA adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis. Ann Pharmacother 36(2):288-95.

Oscanoa TJ, Paredes-Pérez N, Lizaraso-Soto F. 2016. Seguridad de las estatinas. Revista de la Facultad de Ciencias Médicas 73(4):263-278.

Otruba P, Kanavosky P, Hlustik P. 2007. Treatment with statins and involvement of the peripheral nervous system: results of a prospective clinical and neurophysiological follow-up. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 151:307-10.

Özdemir IH, Copkıran O, Tıkız H, Tıkız C. 2019. Peripheral polyneuropathy in patients receiving long-term statin therapy.Turk Kardiyol Dern Ars 47(7):554-563.

Pasternak R, Smith S, Bairey-Merz N, Grundy S, Cleeman J, Lenfant. 2002. C.ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. Circulation 106:1024-1028.

Petanceska SS, DeRosa S, Sharma A, Diaz N, Duff K, Tint SG, Refolo LM, Pappolla M. 2003. Changes in apolipoprotein E expression in response to dietary and pharmacological modulation of cholesterol. J Mol Neurosci 20(3):395-406.

Pollard JD, Peiris O, Rohan A, Halpern JP. 1995. Peripheral neuropathy associated with simvastatin. J Neurol Neurosurg Psychiatry 58(5):625-8.

Perdices E, Medina-CálizI, Hernando S, Ortega A, Martín-Ocaña F, Navarro JM, Peláez G, Castiella A, Hallal H, Romero-Gómez M, González-Jiménez A, Robles-Díaz M, Lucena MA, Andrade R, on behalf of the Spanish Hepatotoxicity Registry. 2014. Hepatotoxicity associated with statin use: Analysis of the cases included in the Spanish Hepatotoxicity Registry. Rev Esp Enferm Dig (Madrid) 106(4):246-254,

Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. 2009. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care 32:1924–9.

Ridker PM, Danielson E, Fonseca F, Genest J, Gotto AM, Kastelein J, Koenig W, M +7 JUPITER Study Group. 2008. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. N Engl J Med 359:2195-2207.

Rius J, Millán J, Pedro-Botet J, Pintó X. 2015. La diabetogenicidad de las estatinas. ¿Son todas iguales? Estado de la cuestión. Clin Invest Arterioscl 27(3):148-58.

Santos Neiva MS, Delgado-Rodrigues RN. 2013. Estatinas e neuropatias periféricas: uma revisão da literatura. Brasília Med 50(2):118-121.

Sasaki J, Iwashita M, Kono S. 2006. Statins: Beneficial or adverse for glucose metabolism. J

Atheroscler Thromb 13:123-129.

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. 2010.Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 375(9716):735-42.

Scott D, Blizzard L, Fell J, Jones G. 2009. Statin therapy, muscle function and falls risk in community-dwelling older adults. QJM 102(9):625-33.

Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H. Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen S, Kristinsson A, McInnes G, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Östergren J. 2003. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. The Lancet 361(9364):1149-1158.

Shepherd J, Hunninghake DB, Stein EA, Kastelein J, Harris S, Pears J, Hutchinson H. 2004. Safety of rosuvastatin. Am J Cardio 94:882–888.

Shi XQ, Lim TK, Lee S, Zhao YQ, Zhang J. 2011. Statins alleviate experimental nerve injury-induced neuropathic pain. Pain 152:1033-43.

Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT investigators. 2003. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 361:1149–58.

Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataronis GR. 2006. Statin-related adverse events: a meta-analysis. Clin Ther 28(1):26-35.

Solomon A, Kivipelto M, Wolozin B, Zhou J, Whitmer RA. 2009. Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later. Dement Geriatr Cogn Disord 28(1):75-80.

Staffa JA, Chang J, Green L. 2002. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. N Engl J Med 346(7):539-40.

Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, Holmes M, Engmann J, Shah T, Sofat, Reecha, Stender S, Johnson PCD, Scott RA, Leusink M, Verweij N, Sharp SJ, Guo Y, Giambartolomei C, Chung C, Peasey A, Amuzu A, Li K, Palmen J, Howard P, Cooper JA, Drenos F, Li YR, Lowe G, Gallacher J, Stewart MCW, Tzoulaki I, Buxbaum SG, van der A DL, Forouhi NG, Onland-Moret NC, van der Schouw YT, Schnabel RB, Hubacek JA, Kubinova R, Baceviciene M, Tamosiunas A, Pajak A, Topor-Madry R, Stepaniak U, Malyutina S, Baldassarre D, Sennblad B, Tremoli E, de Faire U, Veglia F, Ford I, Jukema JW, Westendorp RGJ, de Borst GJ, de Jong PA, Algra A, Spiering W, der Zee AH Maitland-van, Klungel OH, de Boer A, Doevendans PA, Eaton CB, Robinson JG, Duggan D, Kjekshus J, Downs JR, Gotto AM, Keech AC, Marchioli R, Tognoni G, Sever PS, Poulter NR, Waters DD, Pedersen TR, Amarenco P, Nakamura H, McMurray JJV, Lewsey JD, Chasman DI, Ridker PM, Maggioni AP Tavazzi L, Ray KK, Seshasai Sreenivasa Rao Kondapally, Manson JE, Price JF, Whincup PH, Morris RW, Lawlor DA, Smith George D, Ben-Shlomo Y, Schreiner PJ, Fornage M, Siscovick DS, Cushman M, Kumari M, Wareham NJ, Verschuren WMM, Redline S, Patel SR, Whittaker JC, Hamsten A, Delaney JA, Dale C, Gaunt TR, Wong A, Kuh D, Hardy R, Kathiresan S, Castillo BA, van der Harst P, Brunner EJ, Tybjaerg-Hansen A, Marmot MG, Krauss RM, Tsai M, Coresh J, Hoogeveen RC, Psaty BM, Lange LA, Hakonarson H, Dudbridge F, Humphries, SE, Talmud PJ, Kivimäki M, Timpson NJ, Langenberg C, Asselbergs FW, Voevoda M, Bobak M, Pikhart H, Wilson JG, Reiner AP, Keating BJ, Hingorani A, Sattar N. 2015. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. Lancet 385(9965):351-61.

Su X, Zhang L, Lv J, Wang J, Hou W, Xie X, Zhang H. 2016. Effect of Statins on Kidney Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. Am J Kidney Dis 67(6):881-92.

Sun B, Zhong Z, Wang F, Xu J, Xu F, Kong W, Ling Z, Shu N, Li Y, Wu T, Zhang M, Zhu L, Liu X, Liu L. 2018. Atorvastatin impaired glucose metabolism in C2C12 cells partly via inhibiting cholesterol-dependent glucose transporter 4 translocation. Biochem Pharmacol 150:108-19.

Sun YX, Crisby M, Lindgren S, Janciauskiene S. 2003. Pravastatin inhibits pro-inflammatory effects of

Alzheimer's peptide Abeta(1-42) in glioma cell culture *in vitro.* Pharmacol Res 47(2):119-26.

Thakker D, Nair S, Pagada A, Jamdade V, Malik A. 2016. Statin use and the risk of developing diabetes: a network meta-analysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf 25(10):1131-49.

Tolman K. 2000. Defining patient risks from expanded preventive therapies. Am J Cardiol 85:15E– 19E.

Ucar M, Mjörndal T, Dahlqvist R. 2012. HMG-CoA Reductase Inhibitors and Myotoxicity. Drug-Safety 22:441–457.

Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. 1997. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. Nature 389(6651):610.

Wallace CS, Mueller BA. 1992. Lovastatin-induced rhabdomyolysis in the absence of concomitant drugs. Ann Pharmacother 26(2):190-2.

Wang S, Cai R, Yuan Y, Varghese Z, Moorhead J, Ruan XJ. 2017. Association between reductions in low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy and the risk of new-onset diabetes: a meta-analysis. Sci Rep 7:39982.

Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, Bittner V, Welty FK. 2007. 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 3;147(1):1-9.

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. 2010. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 27;375(9716):735-42.

Wong WB, Lin VW, Boudreau D, Devine EB. 2013. Statins in the prevention of dementia and Alzheimer's disease. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 22 (4):345-358.

Xia F, Xie L, Mihic A, Gao X, Chen Y, Gaisano HY, Tsushima RG. 2008. Inhibition of cholesterol biosynthesis impairs insulin secretion and voltage-gated calcium channel function in pancreatic beta-cells. Endocrinology 149(10):5136-45.

Yamazaki T, Kishimoto J, Ito C, Noda M, Odawara M, Terauchi Y, Shiba T, Kitazato H, Iwamoto Y, Akanuma Y, Kadowaki T. 2011. Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance (the J-PREDICT study): rationale, study design, and clinical characteristics of 1269 patients. Diabetol Int 2:134-40.

Yokota N, O'Donnell M, Daniels F, Burne-Taney M, Keane W, Kasiske B, Rabb H. 2003. Protective effect of HMG-CoA reductase inhibitor on experimental renal ischemia-reperfusion injury. Am J Nephrol 23(1):13-7.

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L, 2004. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 364(9438):937-52.

Zafra C, Abraldes JG, Turnes J, Berzigotti A, Fernández M, Garca-Pagán JC, Rodés J, Bosch J. 2004. Simvastatin enhances hepatic nitric oxide production and decreases the hepatic vascular tone in patients with cirrhosis. Gastroenterology 126:749–55.

Zamrini E, McGwin G, Roseman JM. 2004. Association between statin use and Alzheimer's disease. Neuroepidemiology 23(1-2):94-8.

Zangiabadi N, Shafiee K, Alavi KH, Assadi AR, Damavandi M. 2012. Atorvastatin treatment improves diabetic polyneuropathy electrophysiological changes in non-insulin dependent diabetic patients: a double blind, randomized clinical trial. Minerva Endocrinol 37(2):195-200.

Zhang X, Wen J, Zhang Z. 2018. Statins use and risk of dementia: A dose–response meta analysis. Medicine 97(30):e11304.

Zhou Y, Yuan Y, Cai RR, Huang Y, Xia WQ, Yang Y, Wang P, Wei Q, Wang SH. 2013. Statin therapy on glycaemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis. Expert Opin Pharmacother 14:1575-84.

Zhou MS, Jaimes EA, Raij L. 2004. Atorvastatin Prevents End-Organ Injury in Salt-Sensitive Hypertension: Role of eNOS and Oxidant Stress. Hypertension 44(2):186-196.