

Estatinas y patología neuromuscular

L. Turpín-Fenoll ^a, J. Millán-Pascual ^a, C. Martín-Estefanía ^b

ESTATINAS Y PATOLOGÍA NEUROMUSCULAR

Resumen. Introducción. Las estatinas representan un grupo de fármacos con eficacia probada y escasos efectos secundarios; sin embargo, su amplia difusión aumenta la probabilidad de su aparición. Desarrollo. Revisamos los artículos publicados sobre miotoxicidad, neurotoxicidad y otros casos de afectación del sistema nervioso periférico, tanto en revisiones como en ensayos clínicos y casos aislados, analizando la frecuencia de aparición, la repercusión clínica, los mecanismos fisiopatogénicos propuestos y extrayendo la actitud terapéutica que debe tomarse. Conclusiones. En general son fármacos seguros, pero el facultativo debe prestar atención a la aparición de posibles efectos adversos dada su potencial reversibilidad y menor gravedad si se diagnostican de forma precoz. [REV NEUROL 2008; 47: 46-51]

Palabras clave. Estatinas. Miopatía. Neuromuscular. Neuropatía.

INTRODUCCIÓN

Las estatinas constituyen uno de los grupos farmacológicos más empleados en la actualidad en los países desarrollados (en torno a los 36 millones [1] de pacientes en EE. UU.). A pesar de esta amplia difusión, su uso en la prevención primaria y secundaria del ictus se encuentra en un 30% del ideal en función de su demostrada eficacia y su relación coste-beneficio conforme a la opinión de paneles de expertos –National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)– [2].

Su eficacia, patente en múltiples estudios desde 1994 –Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), Cholesterol and Recurrent Events (CARE), Heart Protection Study (HPS), Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID), West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) o Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCLE)–, apoya la idea del tratamiento agresivo en pacientes de alto riesgo [3,4], ha dado lugar a su inclusión en las guías de la sociedades científicas como la Sociedad Española de Neurología [5] y a su habitual empleo tanto en atención primaria [6] como por distintas especialidades.

La reducción observada tanto de eventos cardiovasculares como cerebrovasculares se debe fundamentalmente (hasta un 85%) a la reducción del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y el aumento del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. Aunque otros mecanismos [4,7], denominados en conjunto ‘efectos pleiotrópicos’, son relevantes (Tabla I).

En cuanto a su perfil de seguridad, más del 95% de los pacientes presenta una buena tolerabilidad [8], y la mayoría de los efectos secundarios comunicados son leves y generalmente transitorios (eritema cutáneo, cefalea, molestias gastrointestinales, etc.). Más relevantes clínicamente, aunque poco frecuentes, son sus efectos hepáticos (aumento de transaminasas, hepatitis, etc.), renales (degeneración tubular renal, proteinuria habitualmente asintomática), sobre el sistema de la coagulación (aumento de la tendencia hemorrágica) y sobre el sistema

nervioso, fundamentalmente periférico [9], objeto de nuestra revisión.

En nuestro conocimiento no existe ningún artículo en español que estudie en conjunto los efectos de las estatinas desde el punto de vista neuromuscular, y pocos en otros idiomas. La mayoría proceden de la comunicación de casos aislados, segmentan sus efectos en el nervio o el músculo, o informan de la aparición de dichos efectos a partir de estudios diseñados con otros fines.

El mecanismo de acción de las estatinas es similar dentro del grupo, aunque entre ellas existen leves diferencias en la farmacodinámica. Una mayor lipofilia condiciona una mayor permeabilidad en la barrera hematoencefálica y la membrana sarcoplasmática, con lo que se favorece su penetración y potencial toxicidad a estos niveles.

De más a menos lipofílicas, podemos ordenar las estatinas del siguiente modo: simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, rosuvastina (no comercializada en España) y pravastatina.

ESTATINAS Y SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

La aparición de efectos secundarios en el ámbito neuromuscular por el uso de estatinas es un hecho que, aunque poco frecuente, parece estar experimentando un aumento en su incidencia [10].

Las estatinas actúan de forma relativamente precoz en la cadena enzimática de la síntesis de colesterol endógeno mediante una inhibición competitiva de la hidroximetilglutaryl-coenzima A reductasa, impidiendo la síntesis de mevalonato a partir de acetil coenzima A (Figura). Así, se produce un descenso de todos los metabolitos implicados en esta vía y de sus productos finales: colesterol, ubiquinona y proteínas isopreniladas. Esto finalmente conlleva un efecto estabilizador de la placa aterotrombótica.

Los cambios fisiopatológicos responsables de las manifestaciones neuromusculares se han estudiado más desde el punto de vista del músculo que del nervio [11]. Los hechos más relevantes son:

- El descenso en la síntesis de proteínas isopreniladas (farnesil pirofosfato y geranil pirofosfato) produce una disminución de diferentes marcadores intracelulares, especialmente de la proteína Rhoc, dando lugar a una inhibición de la proliferación de la musculatura lisa y a una inducción de la apoptosis de los miocitos [12].
- La alteración del sistema ubiquitina-proteosoma y la disminución de coenzima Q produce una alteración de la cadena

Aceptado tras revisión externa: 15.05.08.

^a Sección de Neurología. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca. ^b Servicio de Neurología. Hospital General Universitario, Alicante, España.

Correspondencia: Dra. Laura Turpín Fenoll. Sección de Neurología. Hospital Virgen de la Luz. Hermandad Donantes de Sangre, 1. E-16002 Cuenca. E-mail: lturdoc@hotmail.com

© 2008, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Tabla I. Efectos pleiotrópicos de las estatinas (modificado de [7]).

Estabilización de la placa de ateroma y efecto antitrombótico
Aumento del índice colesterol/fosfolípidos
Aumento de la síntesis de tromboxano A ₂
Aumento del calcio citosólico
Aumento de la expresión del receptor α_2 -adrenérgico
Aumento de la acción de la óxido nítrico sintetasa (NOS) endotelial y disminución de la NOS inducida
Aumento de actividad del factor tisular derivado del plasminógeno
Efecto antiinflamatorio
Disminución de proteínas isopreniladas
Disminución de la interacción leucoendotelial por inhibición de moléculas de adhesión
Inhibición de las metaloproteasas y disminución de proteína C reactiva
Disminución de la expresión del complejo de histocompatibilidad tipo II
Efecto antioxidante
Aumento de la expresión de superóxido dismutasa
Metabolitos hidroxi (atorvastatina) favorecen la antioxidación
Aumento de actividad de NADPH-oxidasa
Efecto regenerativo y neuroprotector
Aumento del factor de crecimiento de endotelio vascular y factor neurotrófico derivado de cerebro
Aumento de la sinaptogénesis
Disminución de la apoptosis

respiratoria mitocondrial, desviando el metabolismo hacia la anaerobiosis con el consecuente exceso de radicales libres, lo cual genera daño por citotoxicidad. Desde el punto de vista muscular, este efecto se evidencia más en condiciones de estrés celular como, por ejemplo, tras hacer ejercicio [13].

- Alteración en el transporte transmembrana [14] por variación de la permeabilidad celular al modificar las concentraciones de colesterol. Esto condiciona un descenso del transporte pasivo y un aumento de la labilidad de la membrana. Las estatinas también producen alteraciones de las ATP-ásas Na/K y Na/Ca que podrían contribuir a la miotoxicidad por un aumento del calcio intrasarcoplásmico.
- Interferencia en la síntesis de las selenoproteínas al impedir la isopentilación de selonocisteína-ARNT [15]. Este mecanismo cobra más importancia en el nervio.
- Finalmente, se les atribuye una función inmunomoduladora al favorecer la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC-I) en la membrana del sarcolema, lo que favorecería la apoptosis de los miocitos [16].

ESTATINAS Y MIOPATÍA

Definición

Al revisar la bibliografía existente sobre la miopatía asociada al uso de estatinas, llama la atención la ausencia de una terminolo-

Tabla II. Principales fármacos que interaccionan con las estatinas aumentando sus efectos secundarios.

Inductores	Inhibidores
CYP3A4 (atorvastatina, lovastatina, simvastatina)	
Fenitoína	Azoles ^c
Fenobarbital	Macrólidos ^b
Barbitúricos	ATC
Rifampicina	ISRS
Dexametasona	Ciclosporina A ^b
Ciclofosfamida	Tacrolimus
Carbamacepina	Verapamilo y diltiacem
Troglitazona	Amiodarona
	Midazolan
	Corticoides
	Zumo de uva > 1 litro/día
	Tamoxifeno
	Inhibidores de la proteasa
CYP2C9 (fluvastatina)	
Rifampicina	Ketoconazol
Fenobarbital	Fluconazol
Fenitoína	Sulfafenazol
Troglitazona	
Otros	Mecanismos
Niacina ^d	Desconocido
Fibratos (gemfibrocilo) ^a	Inhibe la glucuronización Disminuye la extracción hepática
Warfarina ^a	Unión a proteínas Metabolito hepático 2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 y 3A4
Digoxina ^a	La atorvastatina y la simvastatina la aumentan
Otros: resinas, antiácidos...	Disminuyen la absorción

Se ha documentado rabdomiólisis en todas las estatinas existentes (^a), salvo con fluvastatina (^b), sólo con atorvastina, lovastatina y simvastatina (^c), o con lovastatina, pravastatina y simvastatina, menos frecuente que con fibratos (^d).

gía común a la hora de definir las alteraciones musculares aparentadas; esto dificulta la posibilidad de establecer comparaciones entre diferentes artículos. De hecho, la mayoría de los estudios han sido realizados por cardiólogos, y en un intento de consensuar la terminología utilizada, la American Academy of Cardiology [17] propuso en el año 2006 la siguiente clasificación de los efectos musculares tras el empleo de estatinas:

- *Mialgia*: presencia de dolor muscular o debilidad sin elevación enzimática significativa.
- *Miopatía*: presencia de niveles de creatincinasa (CK) superiores en 10 veces al valor normal sin ninguna otra causa asociada a mialgia.

– **Rabdomiólisis:** se define como tal la presencia de miopatía junto con daño renal, mioglobulinemia, mioglobulinuria, hipertotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia, acidosis metabólica, insuficiencia renal y, en ocasiones, la muerte.

Prevalencia

En general, se estima que entre un 3 y un 5% de los pacientes tratados sufre algún tipo de disfunción muscular a lo largo de todo el tratamiento [18]. En su mayoría son mialgias leves que pueden llegar a suponer hasta un 25% de los efectos secundarios, según series [19].

En estudios retrospectivos, la incidencia de miopatía, considerada de un modo genérico y no siempre fiel a la definición anteriormente dada, en pacientes que usan estatinas en monoterapia es de un 0,12% y asciende hasta un 0,22% si se emplean en combinación con otro fármaco que acentúe su efecto, en especial fibratos (Tabla II) [20]. En un metaanálisis que incluyó 18 ensayos prospectivos aleatorizados, esta incidencia ascendió hasta un 0,5%, y se calcula que el número de pacientes necesario a tratar (NNT) para la aparición de un caso grave de miopatía (CK mayor de 100 veces el valor normal) es de 3.400 [21].

Aunque la mayoría de los estudios no considera el carácter hidro o liposoluble de las estatinas empleadas en relación con la toxicidad [22], sí se aprecia una tendencia dependiente de la dosis [23].

La incidencia de rabdomiólisis [18] es baja, aproximadamente de 3 por 100.000 (rango: 1,6-6,5), con una mortalidad cercana al 10%. Solamente la fluvastatina metabolizada por la CYP2A9 parece haber demostrado un riesgo hasta cuatro veces menor de rabdomiólisis.

Estos datos indican que el riesgo de afectación muscular, especialmente de casos graves, es bajo. Si se considera la relación riesgo-beneficio (eventos cardiovasculares evitados frente a efectos adversos musculares), la relación es netamente favorable, de 136 a 1 [24]. No obstante, los datos notificados por organismos oficiales como la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense proceden en su mayoría de comunicación de casos aislados y puede infraestimar la frecuencia real. Los principales ensayos clínicos realizados sobre la eficacia de las estatinas (WOSCOPS, CARE, LIPID) no observaron diferencias en la frecuencia de aparición de efectos secundarios en el ámbito muscular entre los pacientes tratados con estatinas frente al grupo control, aunque dichos estudios no se diseñaron con ese fin.

Tienen mayor riesgo de sufrir complicaciones musculares por el uso de estatinas [25,26] aquellos sujetos con:

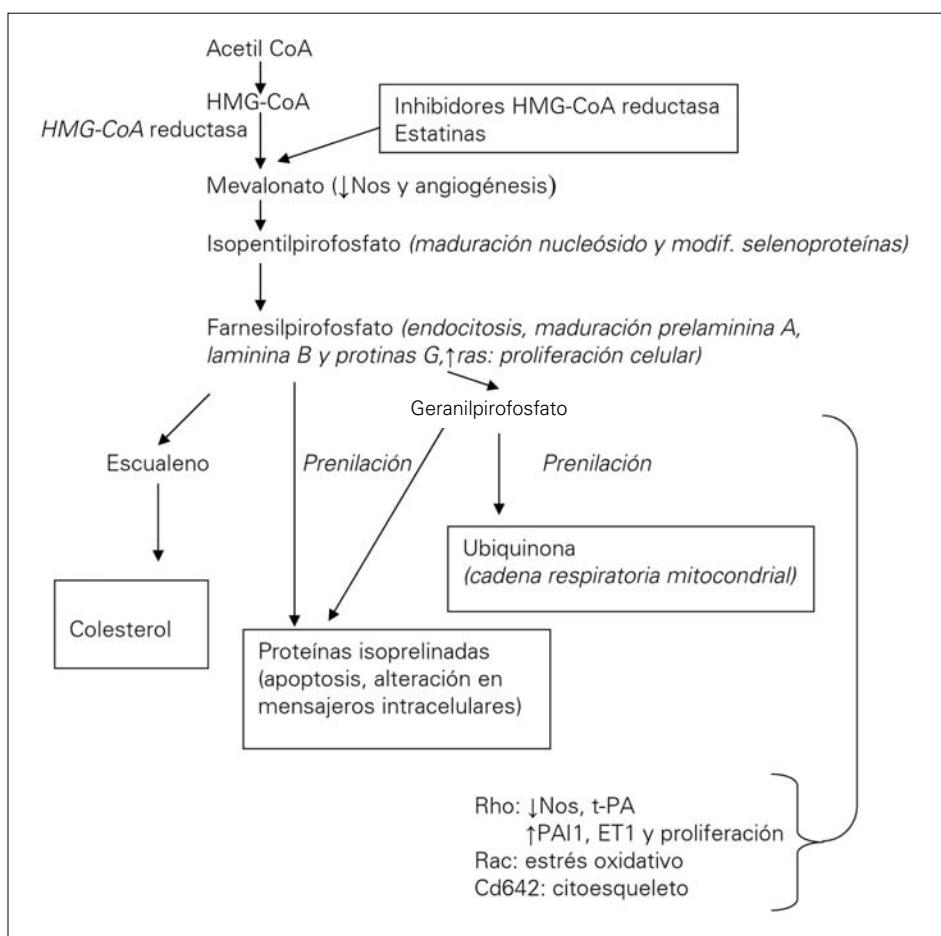


Figura. Mecanismo de acción de las estatinas.

- Alteraciones en el metabolismo graso.
- Edad > 75 años, con un riesgo relativo adicional del 17%.
- Sobre peso u obesidad.
- Cirugía reciente.
- Pluripatología asociada: diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia renal o alteraciones hepáticas o tiroideas.
- Polifarmacia, empleo combinado de fibratos u otros fármacos como ciclosporina, macrólidos, warfarina, digoxina, azoles, etc.
- Sexo masculino.
- Historia familiar de hipertermia maligna.
- Miopatía previa.
- Determinados polimorfismos genéticos de canales transmembrana y de coenzima Q₁₀ [25,26].

Anatomía patológica

Se observan alteraciones en el 66% de las muestras de biopsia [27]: con hallazgos inespecíficos en un 20%, datos de rabdomiólisis en el 33% y signos de microvasculitis en el 10%. Los cambios encontrados en estudios de biopsia con aguja son similares a los hallados en la miopatía mitocondrial [28].

El daño se produce intracelularmente, afectando de forma predominante al sistema subsarcolemal y de túbulos T, con integridad del sistema sarcolemal lateral. Hallazgos microscópicos apreciables son la separación de la membrana plasmática, la desviación en la línea Z o la vacuolización. No se observaron

reducciones en las concentraciones de colesterol intramembrana. El daño exclusivo del sistema T, estadio probablemente inicial, no produce aumento de CK, lo que dificulta el diagnóstico de casos incipientes.

Los test de contracción muscular tanto *in vivo* con halotano y cafeína como *in vitro* se encuentran alterados [29]; este hecho apoya la teoría del aumento del metabolismo anaerobio y de la homeostasis del calcio intracelular. La cinética de recuperación del pH suele encontrarse significativamente enlentecida, tal y como muestra la disminución en el flujo protónico, lo cual puede deberse tanto a una alteración mitocondrial como a una alteración en el transporte transmembrana.

ESTATINAS Y NEUROPATÍA PERIFÉRICA

Definición

Se acepta como neuropatía secundaria al empleo de estatinas aquella que aparece tras la introducción de éstas y revierte tras su retirada, independiente de la concentración de colesterol en la sangre u otros factores asociados [30].

La neuropatía por estatinas puede aparecer en cualquier momento con un crecimiento de la incidencia a partir del cuarto mes. Algunos autores defienden que el riesgo aumenta con un uso prolongado [31].

Se han descrito casos de mononeuritis múltiples [32,33], polineuropatía, polineuritis y polirradiculopatía. El perfil típico es de casos de instauración insidiosa, evolución crónica, clínica sensitiva y de predominio distal; sin embargo, se han descrito casos de neuropatía aguda o subaguda, dolorosa, o afectación predominantemente autonómica [34] o motora [28]. Se postula una relación inversamente proporcional entre la duración del tratamiento y la reversibilidad de la neuropatía [35], por lo que es importante su detección y tratamiento precoz.

La aparición de neuropatía se trata de un efecto de clase, sin que se observen variaciones entre las diferentes estatinas empleadas; sin embargo, y al igual que sucede en el ámbito muscular, se aprecia una tendencia dependiente de la dosis [36].

De modo independiente, se defiende un cierto efecto beneficioso en la polineuropatía diabética de rosuvastatina, hecho que parece secundario a la restitución de los *vasa vasorum* [37].

Prevalencia

Apenas existen datos de la frecuencia de esta patología, dado que en su mayoría proceden de estudios clínicos no diseñados de modo específico. No obstante, dichos estudios han permitido la definición de la neuropatía por estatinas como entidad clínica, demostrando una relación causa-efecto [38,39], ya que las primeras descripciones provenían únicamente de casos aislados [40]. Por lo general, son efectos de aparición tardía con relación a la duración del tratamiento en la mayoría de los estudios [41,42].

La incidencia anual estimada de neuropatía por estatinas en la población general es de 12×10^6 , con una prevalencia estimada de 60×10^6 , lo que no supone un factor limitante en su empleo [16]. El riesgo relativo oscila entre 1,3 y 2,5, pudiendo llegar hasta 4,1 [41], y su índice NNT es de 2.200 [41]. La relación riesgo/ beneficio resulta muy favorable a la protección cardiovascular [32,43].

El diagnóstico es clínico y neurofisiológico, con precaución en casos con dolor para descartar miositis asociada; su confirmación requiere la resolución del cuadro tras la retirada de las estatinas [44].

ESTATINAS Y OTRAS PATOLOGÍAS NEUROMUSCULARES

De forma mucho más infrecuente, se ha relacionado el consumo de estatinas con otras patologías como la enfermedad de McArdle, déficit de maltasa ácida o miosoforilasa [45], dermatomiositis [46] y polimiositis [47], síndrome de Guillain-Barré [48], distrofia miotónica [49], enfermedad de Kennedy [43], cuadros semejantes a esclerosis lateral amiotrófica [50] (*ALS-like syndromes*), o incluso citomiopatías mitocondriales [51].

Resulta complicado defender una relación de causalidad entre ambos hechos dado el extendido consumo de estatinas, el carácter casi anecdótico de estos casos y la ausencia de diferencias clinicopatológicas respecto a los casos esporádicos. Dos excepciones son los casos de afectación de primera motoneurona, que presentaron algunas características atípicas, y en el caso del síndrome de Guillain-Barré, en los que se evidenció la normalización de los datos 'inflamatorios' en líquido cefalorraquídeo, sangre periférica y en la biopsia de nervio sural tras la retirada de las estatinas [48].

MEDIDAS TERAPÉUTICAS

Aunque los efectos adversos de las estatinas en el ámbito neuromuscular son poco frecuentes y generalmente leves, es recomendable mantener un adecuado nivel de alerta. Por ello, en el seguimiento de un paciente en tratamiento con estatinas se debe realizar una anamnesis dirigida (es poco probable que el paciente refiera dichos síntomas de modo espontáneo) y controles analíticos periódicos. De modo idóneo, deberíamos tener una analítica basal con CK al inicio del tratamiento para poder monitorizar variaciones de fermentos musculares los primeros meses y posteriormente con carácter semestral.

La existencia de factores que pudieran propiciar complicaciones neuromusculares, como son el uso concomitante de otros fármacos, estados distiroideos o nefro o hepatopatía, debe hacernos estrechar el seguimiento clínico y analítico del paciente.

Algunos estudios apuntan al posible valor del estudio neurofisiológico, principalmente de la onda F [52], en el diagnóstico precoz de la afectación neuropática. Sin embargo, estos datos no han sido confirmados por otros grupos, y dado el bajo riesgo relativo, dicho estudio sólo estaría indicado en casos concretos o con presencia de condiciones favorecedoras.

Desde el punto de vista de la prescripción, se trata de efectos adversos de grupo con tendencia dependiente de la dosis y pequeñas variaciones según las características fisicoquímicas de cada estatina, por lo que emplearemos la estatina con la relación riesgo/beneficio más favorable y a la menor dosis posible.

La suspensión del tratamiento tras la detección de un incremento de CK sólo debe contemplarse en casos sintomáticos y/o con cifras 10 veces superiores al rango alto de normalidad, valorando la gravedad y la relación riesgo/beneficio. Casos asintomáticos o elevaciones de CK de menor entidad no suelen requerir la suspensión del fármaco.

En casos leves y sin repercusión clínica puede optarse por mantener el fármaco, ofrecer tratamiento sintomático y estrechar el seguimiento clínico y analítico. En los casos de rabdomiolisis se suspenderá el fármaco y se establecerá el tratamiento usual (ingreso hospitalario del paciente y tratamiento/preVENCIÓN de las complicaciones).

La mayoría de los pacientes se recupera en un plazo no superior a los seis meses y sus concentraciones de CK suelen nor-

malizarse tras la suspensión del tratamiento [53]. Si la evolución del paciente no fuera favorable clínica o analíticamente, debería descartarse la presencia de una miopatía u otra enfermedad sistémica subyacente (hipotiroidismo, polimialgia, arteritis temporal, etc.).

Estabilizado el paciente, debe valorarse de modo individual la necesidad de reintroducción del tratamiento hipolipemiante. En líneas generales, la aparición de rhabdomiólisis desaconsejaría la reintroducción de estatinas; por lo tanto, pueden emplearse otras terapias (resinas, inhibidores de la absorción, niacina, etc.). La ezetima se ha propuesto como una alternativa, aunque también se ha comunicado su potencial miotoxicidad [54]. En los casos más leves se puede optar por reintroducir las estatinas, eligiendo las más hidrosolubles, teóricamente más seguras desde el punto de vista neuromuscular.

Experimentalmente, el uso concomitante de mevalonato se ha asociado a una menor miotoxicidad tanto en modelos animales como cultivos de miocitos humanos. Dicho efecto deberá corroborarse en ensayos clínicos y podría estar relacionado con una mejoría del transporte transmembrana y del metabolismo oxidativo de la fibra muscular [55]. Basándose en la misma hipótesis de reposición de los metabolitos deficitarios, se han recomendado otras terapias adyuvantes como vitamina E y coenzima Q₁₀ [56].

Una de las principales líneas de investigación en la actualidad consiste en el desarrollo de moléculas que inhiban específicamente la síntesis de colesterol (escualeno), lo que evitaría los efectos derivados de la disminución de proteínas preniladas, de coenzima Q₁₀ y otros derivados finales o intermedios del metabolismo de la acetil coenzima A.

CONCLUSIONES

Las estatinas constituyen un grupo terapéutico de probada eficacia y buen perfil de tolerabilidad y seguridad. Desde el punto de vista neuromuscular, sus efectos adversos son poco frecuentes, habitualmente transitorios y rara vez graves. Sin embargo, dada la alta difusión de las estatinas, la incidencia de efectos adversos en el ámbito neuromuscular puede incrementarse en un corto plazo de tiempo. El conocimiento de dichos efectos debe conllevar la necesidad de optimizar la detección precoz de casos y adecuar la elección de la estatina y su dosis de modo individualizado considerando factores como la edad o tratamientos concomitantes. Sin embargo, serán necesarios más estudios para conocer en profundidad los mecanismos patogénicos de las estatinas, la seguridad de otros tratamientos hipolipemiantes y el empleo de sustancias que disminuyan la toxicidad neuromuscular de las estatinas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adult Treatment Panel III. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 2001; 285: 2486-93.
2. Carneado-Ruiz J, Sánchez-Payá J, Alfaro-Sáez A, Lezcano-Rodas M, Berenguer-Ruiz L, Mira-Berenguer F, et al. Antecedente del uso de estatina en el ictus: oportunidad de mejora en el paciente con alto riesgo vascular por aterotrombosis. *Rev Neurol* 2007; 45: 449-55.
3. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ* 2008; 17: 576-84.
4. Castilla-Guerra L, Fernández-Moreno MC, López-Choza, Jiménez-Hernández MD. Estatinas y enfermedad cerebrovascular: nuevas perspectivas en la prevención del ictus. *Rev Neurol* 2007; 44: 95-100.
5. Fuentes B, Díez-Tejedor E, Gil-Núñez A, Gil-Peralta A, Matías-Guiu J. Guía para el tratamiento preventivo de la isquemia cerebral. In Díez-Tejedor E, ed. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Barcelon: Prous Science; 2006. p. 133-83.
6. Castilla-Guerra L, Fernández-Moreno MC, Balbuena-García, López-Choza JM, Jiménez-Hernández MD. Conocimiento sobre el tratamiento de la hiperglucemia, hipertensión arterial y antiagregación en la fase aguda del ictus por los médicos de atención primaria. *Rev Neurol* 2007; 45: 511.
7. Tapia-Pérez H, Sánchez-Aguilar M, Torres-Corzo J, Rodríguez-Leiva I, Herrera-González LB. Estatinas y mecanismos de protección cerebral. *Rev Neurol* 2007; 45: 359-64.
8. Baker SK, Samjoo IA. A neuromuscular approach to statin-related myotoxicity. *Can J Neurol Sci* 2008; 35: 8-21.
9. Davidson MH. Safety profiles for HMG-CoA reductase inhibitors. *Drugs* 2001; 61: 1917-26.
10. Sewright KA, Clarkson PM, Thompson PD. Statin myopathy: incidence, risk factors, and pathophysiology. *Curr Atheroscler Rep* 2007; 9: 389-96.
11. Chong PH, Boskovich A, Tevkovic N, Bart RE. Statin-associated peripheral neuropathy: review of the literature. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1194-203.
12. Zhang FL, Casey PJ. Protein prenylation: molecular mechanism and functional consequences. *Annu Rev Biochem* 1996; 65: 241-69.
13. Urso ML, Clarkson PM, Hittel D, Hoffman EP, Thompson PD. Changes in ubiquitin proteasome pathway gene expression in skeletal muscle with exercise and statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2560-6.
14. Baker SK, Tarnopolsky MA. Statin myopathies: pathophysiologic and clinical perspectives. *Clin Invest Med* 2001; 24: 258-72.
15. Moosman B, Behl C. Selenoprotein synthesis and side-effects of statins. *Lancet* 2004; 363: 892-4.
16. Van der Pas J, Hengstaman GJ, Ter Laak HJ, Born GF, Van Engelen BG. Diagnostic value of MHC class I statin on idiopathic inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 136-9.
17. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data -2005. *Am J Cardiol* 2006; 97: 6-26.
18. Omar MA, Wilson JP, Cox TS. Rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 288-95.
19. Christopher-Stine L. Statin myopathy: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 647-53.
20. Shanahan RL, Kerzee JA, Sandhoff BG, Carroll NM, Merenich JA. Low myopathy rates associated with statins as monotherapy or combination therapy with interacting drugs in a group model health maintenance organization. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 345-51.
21. Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataronis GR. Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Ther* 2006; 28: 26-35.
22. Kahani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, et al. Risks associated with statin therapy. A systematic overview of randomized clinical trial. *Circulation* 2006; 114: 2788-97.
23. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006; 97: 52-60.
24. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
25. Oh J, Ban MR, Miskie A, Rebecca L, Pollex RL, Hegele RA. Genetics determination of statin intolerance. *Lipids Health Dis* 2007; 6: 7-12.
26. McClure DL, Valuck RJ, Glanz M, Hokanson JE. Systematic review and meta-analysis of clinically relevant adverse events from HMG CoA reductase inhibitor trials worldwide from 1982 to present. *Pharmacoepidemiol* 2007; 16: 132-43.
27. Nawarska JJ. HMG-CoA reductase inhibitors and coenzyme Q10. *Cardiol Rev* 2005; 13: 76-9.
28. Giordano N, Senesi M, Matti G, Batisi E, Villanova M, Gennari C. Polymyositis associated with simvastatin. *Lancet* 1997; 349: 1600-1.
29. Guis S, Figarella-Branger D, Matiel JP, Nicoli F, Le Fur Y, Kozak-Ribbens G, et al. In vivo and in vitro characterization of skeletal muscle metabolism in patients with stain induced adverse effects. *Art Rheum* 2006; 55: 551-7.
30. Corrao G, Zambon A, Bertu L, Botteri E, Leoni O, Contiero P. Lipid lowering drugs prescription and the risk of peripheral neuropathy: an exploratory case-control study using automated databases. *J Epidemiol Commun Health* 2004; 58: 1047-51.

31. Gaist D, García Rodríguez LA, Huerta C, Hallas J, Sindrup SH. Are users lipid-lowering drugs at increased risk of peripheral neuropathy? *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 56: 931-3.
32. Abellán-Miralles I, Sánchez-Pérez RM, Pérez-Carmona N, Díaz-Mármil C, Mallada-Frechín J. Mononeuropatía múltiple asociada a tratamiento con pravastatina. *Rev Neurol* 2006; 43: 659-61.
33. Scola RH, Trencin AP, Gernu uabu F, Piovesan EJ, Werneck LC. Simvastatin-induced mononeuropathy multiplex. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62: 540-2.
34. Vaughan TB, Bell DS. Statin neuropathy masquerading as diabetic autoimmune polyneuropathy. *Diabetes Care* 2005; 28: 2082.
35. Jeppesen U, Gaist D, Smith T, Sindrup SH. Statin and peripheral neuropathy. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 91: 667-8.
36. Umapathi T, Chaudhry V. Toxic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 574-80.
37. Ii M, Nishimura H, Kusano KF, Qin G, Yoon YS, Wecker A, et al. Neuronal nitric oxide synthase mediates statin-induced restoration of vasa nervorum and reversal of diabetic neuropathy. *Circulation* 2005; 112: 93-102.
38. Formaglio M, Vial C. Statin induced neuropathy: myth or reality? *Rev Neurol (Paris)* 2006; 162: 1286-9.
39. Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, García-Rodríguez LA, Hallas J, Sindrup SH. Statins and risk of polyneuropathy: a case-control study. *Neurology* 2002; 58: 1333-7.
40. Chong PH, Seeger JD, Frankling C. Clinically relevant differences between the statins: implications for the therapeutic selection. *Am J Med* 2001; 111: 390-400.
41. Pascuzzi RM. Peripheral neuropathies in clinical practice. *Med Clin North Am* 2003; 87: 697-724.
42. Anderson JL, Muhlestein JB, Bair TL, Morris S, Weaver AN, Lappe DL, et al. Do statins increase the risk of idiopathic polyneuropathy? *Am J Cardiol* 2005; 95: 1097-9.
43. Backes JM, Howard PA. Association of HMG-CoA reductase inhibitors with neuropathy. *Am Pharmacother* 2003; 37: 274-8.
44. Lo YL, Lech TH, Loh LM, Tan CE. Statin therapy and small fibre neuropathy: a serial electrophysiological study. *J Neurol Sci* 2003; 208: 105-8.
45. Voermans NC, Lammens M, Wevers RA, Hermus AR, Van Engelen BG. Statin-disclosed acid maltase deficiency. *J Intern Med* 2005; 258: 196-7.
46. Noel B, Cerottini JP, Panizzon RG. Atorvastatin induced dermatomyositis. *Am J Med* 2001; 110: 670-1.
47. Fauchais AL, Iba Ba J, Maurage P, Kyndt X, Bataille D, Hachulla E, et al. Polymyositis induced or associated with lipid lowering drugs: five cases. *Rev Med Intern* 2004; 25: 294-8.
48. Rajabally YA, Varakantam V, Abbot R. Disorder resembling Guillain-Barré syndrome on initiation of statin therapy. *Muscle Nerve* 2004; 30: 663-6.
49. Tsivgoulis G, Spengos K, Karandreas N, Panaws M, Aladi A, Manta P. Presymptomatic neuromuscular disorder disclosed following statin treatment. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1519-24.
50. Edwards IR, Star K, Kiuru A. Statins, neuromuscular degenerative disease and amyotrophic lateral-sclerosis like syndrome: an analysis of individual case safety reports from visigibase. *Drug Saf* 2007; 30: 515-25.
51. Ihara Y, Namba R, Kuroda S, Sato T, Shirabe T. Mitochondrial encephalomyopathy (MELAS): pathological study and successful therapy with coenzyme Q10 and idebenone. *J Neurol Sci* 1989; 90: 263-71.
52. Otruba P, Kanovsky P, Hlustik P. Treatment with statins and involvement of peripheral nervous system: result of a prospective clinical and neurophysiological follow-up. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2007; 151: 307-10.
53. Hansen KE, Hidebrand JP, Ferguson EE, Stein JH. Outcomes in 45 patients statin associated myopathy. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2671-6.
54. Bannwarth B. Drug-induced musculoskeletal disorders. *Drug Saf* 2007; 30: 27-46.
55. Smith CC, Bernstein LI, Avis RB, Rind DM, Shmerling RH. Screening for statin-related toxicity: the yield of transaminase and creatine kinase measurements in a primary care setting. *Arch Intern Med* 2003; 163: 688-92.
56. Chariot P, Abadia R, Agnus D, Danan C, Charpentier C, Gherardi RK. Simvastatin induced rhabdomyolysis followed by a MELAS syndrome. *Am J Med* 1993; 94: 109-10.

STATINS AND NEUROMUSCULAR PATHOLOGY

Summary. Introduction. *Statins represent a group of pharmaceutical agents with proven effectiveness and scarce side effects; however, their widespread use increases the probability of the appearance of such adverse effects.* Development. *We reviewed the articles that have been published on myotoxicity, neurotoxicity and other cases of disorders affecting the peripheral nervous system, both in reviews and in clinical trials and isolated cases. The frequency of appearance, clinical repercussion, proposed physiopathogenetic mechanisms were analysed in order to draw conclusions regarding the therapeutic attitude that should be adopted.* Conclusions. *Generally speaking they are safe pharmaceuticals, but the physician must pay attention to the appearance of possible side effects, given their potential reversibility and lower degree of severity if they are diagnosed at an early stage.* [REV NEUROL 2008; 47: 46-51]

Key words. *Myopathy. Neuromuscular. Neuropathy. Statins.*