
IMPLICACIONES METABÓLICAS Y CLÍNICAS DEL USO DE LOS INHIBIDORES DE LA 3-HIDROXI-3-METILGLUTARIL COENZIMA A REDUCTASA PARA EL CONTROL DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA

José Henry Osorio¹
César Augusto Aguirre²
Mauricio Hernando Valencia³

RESUMEN

La hipercolesterolemia es importante como factor de riesgo para enfermedad cardiovascular. El tratamiento con estatinas de la hipercolesterolemia, se basa en la inhibición competitiva de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA), que cataliza un paso limitante de la biosíntesis del colesterol. La presente revisión analiza la literatura científica relacionada con el metabolismo del colesterol y las implicaciones clínico-metabólicas del uso de estatinas para el control de colesterol.

Palabras clave: colesterol, estatinas, enfermedad vascular.

METABOLIC AND CLINICAL IMPLICATIONS OF USING 3-HYDROXY-3-METHYLGLUTARYL COENZYME A REDUCTASE INHIBITORS FOR HYPERCHOLESTEROLEMIA CONTROL

ABSTRACT

Hypercholesterolemia is an important risk factor of cardiovascular disease. The use of statins for the treatment of hypercholesterolemia is based on the competitive inhibition of 3-hydroxy-methylglutaryl coenzyme A reductase (HMG-CoA), which catalyzes a limiting step for cholesterol biosynthesis. The present review analyses the scientific literature related to cholesterol metabolism and the metabolic and clinical implications of using statins for hypercholesterolemia control.

Key words: cholesterol, statins, vascular disease.

¹ Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Laboratorio de Patología Molecular. Universidad de Caldas. Correspondencia: Universidad de Caldas, Departamento de Ciencias Básicas de la Salud. Calle 65 No. 26-10. Manizales. e-mail: jose.osorio_o@ucaldas.edu.co

² Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Laboratorio de Patología Molecular. Universidad de Caldas.

³ Facultad de Medicina. Universidad de Manizales.

INTRODUCCIÓN

El colesterol es un lípido presente en forma amplia dentro del organismo, tanto en los tejidos como en las lipoproteínas plasmáticas, ya sea en forma libre o esterificado con ácidos grasos formando ésteres de colesterol. Es un componente básico de todas las membranas biológicas de las células eucariotas, y por este motivo todas las células del organismo están en capacidad de sintetizarlo. Es precursor obligado de todas las hormonas esteroideas, de ácidos biliares, de dolicol y es indispensable en el proceso de mitosis para la formación de membranas (1).

En el organismo humano, el colesterol proviene de dos fuentes básicas, la dieta y la síntesis a partir del precursor acetyl-CoA, denominado precursor endógeno.

Los únicos tejidos que sintetizan colesterol para exportarlo a otros tejidos son el hígado y el intestino. La concentración de colesterol está directamente relacionada con la concentración de lipoproteínas, de allí que el estudio del metabolismo del colesterol esté directamente relacionado con el metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas (2).

El colesterol que ingresa diariamente al intestino tiene dos orígenes: a) el que se encuentra en la bilis conformando los ácidos biliares que fluctúan entre 600 y 1000 miligramos, y b) el de la dieta que varía entre 250 y 500 miligramos. Todo el colesterol consumido es de origen animal, ya que las plantas no contienen colesterol sino un esteroide diferente, el sitosterol, el cual no es utilizado por el organismo humano. Del colesterol que ingresa al intestino aproximadamente se absorbe la mitad mientras que la cantidad restante se elimina por la materia fecal (3). Debido a que el colesterol es insoluble en agua, para ser absorbido requiere solubilizarse. Esta acción se logra al combinarse con lípidos anfipáticos, es decir, que pueden disolverse en agua o en solventes oleosos; tal es el caso de los ácidos biliares de cadena corta. Con estos compuestos el colesterol forma unidades denominadas micelas,

que son pequeñas acumulaciones de material graso que literalmente navegan dentro del agua del tubo intestinal (4). En estas condiciones el colesterol, los monoglicéridos y los ácidos grasos pueden atravesar la delgada membrana luminal del duodeno y del primer metro del yeyuno, mientras que los ácidos biliares son absorbidos exclusivamente en el íleon. Sin la presencia de los ácidos biliares la absorción del colesterol sería imposible (5).

Aproximadamente la mitad del colesterol del organismo se origina de su síntesis (cerca de 500 mg/día), y el resto es proporcionado por una alimentación promedio. El hígado sintetiza más o menos 50% del total, el intestino cerca del 15% y la piel una gran proporción del resto (6). Prácticamente todos los tejidos que contienen células nucleadas son capaces de sintetizar colesterol. La fracción microsómica (retículo endoplásmico) del citosol es responsable de su síntesis.

La acetyl-CoA proporciona todos los átomos de carbono para la síntesis del colesterol, la cual puede dividirse en cinco etapas:

1. Síntesis de mevalonato, un compuesto de seis carbonos, a partir de acetyl-Coa.
2. Formación de unidades isoprenoides por pérdida de CO₂ del mevalonato.
3. Condensación de seis unidades isoprenoides para formar el intermediario, escualeno.
4. Cierre del escualeno para la formación cíclica del esteroide precursor "lanosterol".
5. El colesterol se forma de lanosterol después de varios pasos posteriores que incluye la pérdida de tres grupos metilo (Figura 1).

El hígado es el órgano central en el metabolismo del colesterol corporal y el único órgano con capacidad de secretar al medio externo, vía secreción biliar, cantidades significativas de colesterol, ya sea como colesterol libre o mediante su conversión a sales biliares (7). Dado que el colesterol es a su vez una molécula

altamente insoluble en agua y es tóxica para la célula cuando está en exceso, se requieren mecanismos que regulen finamente su balance corporal e intracelular, como también su transporte en fluidos corporales (plasma y bilis) (8). Alteraciones en la regulación de este balance metabólico, llevan al desarrollo de enfermedades altamente prevalentes en nuestra población, como lo es la aterosclerosis (precipitación de colesterol en las paredes arteriales) y la colelitiasis (precipitación de colesterol en la vía biliar) (9).

HOMEOSTASIS DEL COLESTEROL ENDÓGENO

Una persona cuya dieta incluye leche, carne y huevos ingiere en promedio entre 500 y 1000 mg de colesterol por día. Del colesterol total ingerido sólo se absorbe el 40%.

La emulsificación del colesterol por la bilis sucede en el lumen intestinal (10). El hígado capta en forma eficiente el colesterol lipoproteico tanto de origen dietético (exógeno), transportado en el plasma en los quilomicrones (QM), como de origen endógeno proveniente de los órganos periféricos (ej. músculos y tejido graso), vía receptores lipoproteicos específicos y tiene la capacidad (al igual que toda célula) de sintetizar colesterol de novo a partir de acetato (colesterol de neosíntesis) (11). El colesterol corresponde al 0,2% del peso corporal: 140 g para un sujeto de 70 kg. La síntesis endógena de colesterol es

un proceso que requiere gasto importante de energía. Se requieren 18 moléculas de acetyl-CoA, 36 ATP y 17 NADPH, y 6 moléculas de HMG-CoA (12).

El colesterol dentro del hepatocito (tanto el proveniente de lipoproteínas como de neosíntesis) tiene distintos destinos: a) puede ser esterificado para ser almacenado o ser incorporado a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) para su secreción hacia el plasma; b) puede ser incorporado a la membrana plasmática y/o membranas de organelas intracelulares; c) puede ser utilizado para la síntesis de sales biliares (SB) para su posterior secreción biliar; d) puede ser secretado como colesterol libre hacia la bilis, junto a sales biliares y fosfolípidos. De esta forma el hígado es un órgano clave en pensar y regular los niveles de colesterol en el plasma, y es la principal vía de excreción o escape de moléculas esteroideas en nuestro organismo (13).

El hígado es el principal órgano de síntesis del colesterol, aunque se produce en todas partes en el organismo. La producción de colesterol en el hígado y en el intestino, que corresponde a la casi totalidad del colesterol nativo, está sujeta e buena parte a la demanda de colesterol de la periferia (14).

El colesterol no absorbido se elimina por la materia fecal como coprostanol (15); la Figura 1 ilustra los diferentes destinos del colesterol orgánico.

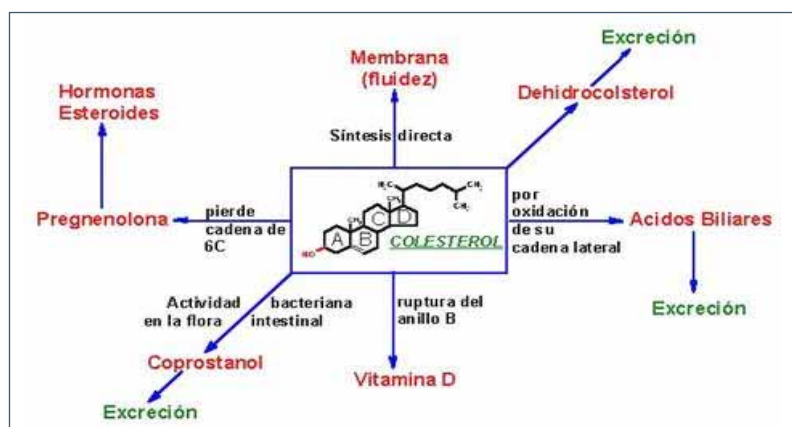


Figura 1. Destinos del colesterol endógeno.

IMPLICACIONES METABÓLICAS Y CLÍNICAS DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA

Debido a que el volumen de colesterol circulante depende de su absorción intestinal, la síntesis endógena, la captación tisular, el estado del metabolismo lipoproteico y la excreción biliar, la hipercolesterolemia puede clasificarse en: primaria, debida a problemas en los sistemas transportadores del colesterol y factores genéticos; secundaria, cuando el aumento de colesterol se asocia a ciertas enfermedades hepáticas (hepatitis, colestasis y cirrosis), endocrinas (diabetes mellitus, hipotiroidismo y anorexia nerviosa), renales (síndrome nefrótico o insuficiencia renal crónica), o posterior al uso de esteroides anabolizantes, progestágenos, betabloqueadores y algunas sustancias hipertensivas (16).

La hipercolesterolemia es una importante causa de aumento del riesgo de aterogénesis, y tanto los trastornos genéticos como las dietas con alto contenido de grasa saturada y colesterol contribuyen a las concentraciones altas de lípidos en poblaciones específicas (17). El reconocimiento de la hipercolesterolemia como factor de riesgo de la cardiopatía coronaria, la enfermedad cerebrovascular de origen isquémico y la vasculopatía periférica, ha conducido a la creación de fármacos que disminuyen las cifras de colesterol, mediante la inhibición de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA) (18).

Estos medicamentos se han utilizado en estudios bien controlados de pacientes con cifras altas de colesterol causadas de manera primaria por concentraciones altas de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Los resultados de dichos estudios indican que la mortalidad por cardiopatía coronaria se reduce hasta 30 a 40%, y que los fenómenos no letales se

reducen de manera similar cuando se tratan pacientes que presentan hipercolesterolemia con dosis moderadas de hipolipemiantes (19-21); las características farmacocinéticas de estos inhibidores, son presentadas en la Tabla 1.

Datos de estudios clínicos, apoyan la extensión del beneficio del tratamiento para disminuir lípidos a pacientes de alto riesgo cuyo principal factor de riesgo, en cuanto a lípidos, es una concentración plasmática reducida de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL-C), incluso si las cifras de colesterol de LDL (LDL-C) no satisfacen los valores umbral para iniciar tratamiento con hipolipemiantes (22). En pacientes con cifras bajas de HDL-C y promedio de LDL-C, la farmacoterapia apropiada redujo fenómenos de punto terminal de cardiopatía coronaria en un 20 a 35% (23, 24). Dado que 40% de los pacientes con cardiopatía coronaria tienen concentraciones bajas de HDL-C, es obvia la importancia de incluir a individuos con cifras bajas de HDL en las pautas de tratamiento para dislipidemia, incluso si las concentraciones de LDL-C están dentro del límite "normal" (25).

Las estatinas son los compuestos más eficaces y mejor tolerados para tratar dislipidemia. Son inhibidores competitivos de la reductasa de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA), que cataliza un paso temprano, limitador de la tasa de la biosíntesis del colesterol. Las dosis más altas de las estatinas más potentes (atorvastatina y sinvastatina) también pueden reducir las concentraciones de triglicéridos causadas por cifras altas de VLDL. Algunas estatinas también están indicadas para aumentar las concentraciones de HDL-C (26). En varios estudios, bien controlados, se ha documentado la eficacia de la sinvastatina, pravastatina y lovastatina, y la seguridad de los mismos, en la reducción de fenómenos de cardiopatía coronaria letales y no letales, enfermedad cerebrovascular de origen isquémico, vasculopatía periférica y mortalidad total (27-32).

Tabla 1. Características farmacocinéticas de las estatinas.

Característica	Lovastatina	Pravastatina	Simvastatina	Atorvastatina	Fluvastatina	Cerivastatina
Dosis máxima (mg/d)	80	40	80	80	40	0,3
Máxima reducción en el colesterol LDL sérico (%)	40	34	47	60	24	28
Reducción en el colesterol LDL (%)	34	34	41	50	24	28
Reducción producida en los triglicéridos séricos (%)	16	24	18	29	10	13
Incremento en el colesterol HDL sérico (%)	8,6	12	12	6	8	10
Vida media en plasma (horas)	2	1-2	1-2	14	1,2	2-3
Efecto de los alimentos en la absorción de la droga	Incrementada	Disminuida	No	No	Insignificante	No
Horario óptimo de administración	Con las comidas (mañana y noche)	Antes de acostarse	Noche	Noche	Antes de acostarse	Noche
Penetración en el SNC	Si	No	Si	No	No	Si
Excreción renal de la dosis absorbida (%)	10	20	13	2	<6	33
Mecanismo del metabolismo hepático	Citocromo P-450 3A4	Sulfatación	Citocromo P-450 3A4	Citocromo P-450 3A4	Citocromo P-450 2C9	Citocromo P-450 3A4, 2C8

Las tasas de sucesos adversos han sido iguales en los grupos que recibieron placebo y en los tratados con fármaco activo. Esto es cierto en lo que se refiere a enfermedad no cardíaca y las dos pruebas de laboratorio, transaminasas hepáticas y cinasa de creatina (CK), que se han utilizado con mayor frecuencia para vigilar a pacientes que toman estatinas (33).

Los estudios de vigilancia iniciales después de mercadeo de las diversas estatinas, han revelado incidencia de hasta 1% de aumentos de la transaminasa hepática hasta cifras de más de tres veces el límite normal superior. La incidencia parece relacionarse con la dosis. Sin embargo, en los estudios relativos a resultados controlados con placebo, en los cuales se utilizaron dosis de 20 a 40 mg de sinvastatina, lovastatina o pravastatina, la incidencia de triplicaciones de las transaminasas hepáticas no estuvo aumentada de manera significativa en los grupos que recibieron farmacoterapia activa (34).

EFFECTOS ADVERSOS POR EL USO DE INHIBIDORES DE LA 3-HIDROXI-3-METILGLUTARIL COENZIMA A REDUCTASA (HMG-COA)

Con base en los datos de seguridad provenientes de estudios clínicos, la hepatopatía y la miopatía son los signos clínicos más comunes relacionados con el consumo de estatinas. La hepatopatía grave puede ser rara aunque parece ocurrir de manera primaria; es razonable medir la aminotransferasa de alanina (ALT) en la basal, y tres a seis meses después que se inicia el tratamiento o luego de incrementos de la dosis. Si las cifras de ALT son normales, no es necesario repetir la prueba de ALT más que cada 6 a 12 meses (35, 36).

Todas las estatinas se han relacionado con alguna miopatía y rhabdomiolisis (37). La incidencia de miopatía es baja (< 0,1%) en pacientes que

están tomando estatinas sin administración concomitante de fármacos que aumenten el riesgo de miopatía (fibratos y niacina). Cuando las estatinas se proporcionan con fibratos o niacina, la miopatía probablemente se origina por aumento de la inhibición de la síntesis del esteroles en el músculo estriado como una interacción farmacodinámica. Los otros fármacos son los que, al igual que casi todas las estatinas, se metabolizan mediante la isoforma 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) e incluyen ciertos antibióticos macrólidos como la eritromicina, antimicóticos tipo azol como el itraconazol, ciclosporina, antidepresivos como la fenilpiperazina y nefazodona, e inhibidores de proteasa (37). Esta interacción es farmacocinética y se relaciona con aumento de las concentraciones plasmáticas de estatinas y sus metabolitos activos. Atorvastatina, cerivastatina, lovastatina y sinvastatina se metabolizan de manera primaria mediante la CYP3A4, pero la cerivastatina también puede metabolizarse por la CYP2C8. Se ha contraindicado el uso de cerivastatina más gemfibrozilo debido a varios informes de caso de miopatía (38). La fluvastatina se metaboliza en su mayor parte (50 a 80%) por medio de la CYP2C9 hacia metabolitos inactivos, pero la CYP3A4 y la CYP2C8 también contribuyen al metabolismo de dicho fármaco. Sin embargo, la pravastatina no se metaboliza a cualquier grado apreciable por medio del sistema CYP (37), sino que se excreta sin cambios en la orina. La pravastatina y la fluvastatina, que no se metabolizan de manera extensa por el sistema CYP3A4, pueden tener menos probabilidades de causar miopatía cuando se utilizan con uno de los fármacos predisponentes.

Se han informado mioglobulinuria e insuficiencia renal, así como concentraciones séricas de cinasa de creatina (CK); en los pacientes afectados de manera característica se presentan valores hasta 10 veces más altos que el límite normal superior. De otra parte, aunque poco común, se ha reportado rhabdomiolisis con falla renal aguda (39-41).

Se ha observado proteinuria más comúnmente con el uso de rosuvastatina a una dosis de 80 mg día; con el uso de atorvastatina, pravastatina y sinvastatina no se ha reportado proteinuria (42).

Las estatinas se relacionan con disturbios gastrointestinales, hepatitis y pancreatitis, reacciones hipersensibilidad y angioedema. Los más frecuentes efectos adversos gastrointestinales de las estatinas son diarrea, dolor abdominal y flatulencia en 1-5% de pacientes. Náusea y/o vómito, constipación y dispepsia en aproximadamente 1-4% de pacientes. Otros efectos gastrointestinales, incluyen aumento o descenso del apetito, disfagia, queilitis, boca seca, estomatitis, úlceras en boca, gingivorragia, glositis, esofagitis, eructos, reflujo gástrico, hemorragia gastrointestinal, gastroenteritis, úlcera gástrica, enteritis, úlcera duodenal, colitis, hemorragia rectal, tenesmo y melenas (43-54).

Las alteraciones oculares como oftalmoplejía, diplopía, irritación ocular, glaucoma, hemorragia ocular, ambliopía, desórdenes de la refracción y ojo seco también han sido reportados durante múltiples evaluaciones de pacientes que reciben estatinas en búsqueda de cataratas o trastornos de la opacidad del cristalino o de la cornea (55-59).

Las diferencias de la solubilidad de las estatinas (hidrófilas en composición con hidrofobas) dieron pie a la especulación de que los fármacos más liposolubles podrían tener más probabilidades de penetrar en el sistema nervioso central. Aún así, las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo de las dos estatinas liposolubles, la lovastatina y la sinvastatina, son muy bajas lo cual probablemente se debe a unión extensa de estos fármacos a proteínas plasmáticas. La diferencia de liposolubilidad entre las estatinas no parece tener importancia clínica.

La cefalea es la reacción adversa más comúnmente observada sobre el sistema nervioso central por parte de las estatinas, y ocurre en 2-17%

de pacientes que reciben tratamiento con estatinas. Astenia y adinamia ocurren en 1-4% de individuos. Disfunción de algunos nervios craneales (alteraciones del gusto, paresia de músculos extraoculares y paresia facial), tremor, hipertonía, vértigo, alteraciones de la memoria de fijación, parestesias, neuropatía periférica, ansiedad, insomnio, somnolencia y depresión también son referidos. Torticolis, hiperestesia, hiperquinesia, incoordinación, parálisis, rigidez de nuca, migraña, labilidad emocional y amnesia han sido reportados también (60-67).

Desde el punto de vista psiquiátrico, se ha reportado un incremento significativo de las muertes accidentales, suicidio o violencia, en los grupos de pacientes que reciben estatinas, así como trastornos del pensamiento, alteraciones del sueño y depresión (68-76).

Los efectos cardiovasculares referidos con el uso de estatinas incluyen: dolor torácico, hipertensión y angina pectoris. Palpitaciones, vasodilatación síncope, hipotensión postural, edema periférico y arritmia (77); de otra parte, varias alteraciones respiratorias que incluyen poliposis nasal, infecciones del tracto respiratorio inferior ocurrieron en 1-16% de pacientes que recibieron estatinas en estudios controlados de casos. Faringitis, rinitis, sinusitis, bronquitis y tos ocurrieron en aproximadamente 3-13%, 1-11%, 2-6%, 2% y 1-2% respectivamente. Neumonía, asma y epistaxis también han sido reportados, así como neumonitis por hipersensibilidad, y neumonía intersticial (78-80).

El *rash* es la reacción dermatológica más común relacionada con el uso de las estatinas, ocurre en cerca del 1-4% de los pacientes. También han sido referidas: alopecia, prurito, y cambios en piel como nódulos subcutáneos, hipopigmentación, piel y mucosas secas, cambios de coloración en pelo y uñas, acné, eczema, seborrea, flebitis y úlceras en piel junto con reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia, angioedema, dermatitis de contacto, un síndrome como el lupus eritematoso,

polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, púrpura trombocitopénica, leucopenia, anemia hemolítica, ANA positivos, aumento de la velocidad de sedimentación globular, eosinofilia, artritis, artralgia, urticaria, astenia, fotosensibilidad, fiebre, vasodilatación periférica, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson (81-87).

Algunos efectos genitourinarios como: bajo conteo de espermias, cambios o disminución en la libido, disfunción sexual y disfunción eréctil, impotencia, epididimitis, trastornos de la eyaculación, hemorragia vaginal, hemorragia urinaria, hemorragia uterina, metrorragia, cambios fibroquísticos de la mama, ginecomastia, infecciones del tracto urinario, cistitis, hematuria, cálculos renales, nicturia, albuminuria, nefritis, incontinencia urinaria, retención urinaria y urgencia urinaria, se relacionan con algunas terapias basadas en el uso de estatinas (88-93).

Las estatinas no exhibieron potencial mutagénico, *in vitro*, con o sin activación metabólica en los test mutagénicos microbiológicos, en los test de aberraciones cromosómicas y en los ensayos de conversión génica. No hay datos del uso de estatinas en la mujer embarazada. No se ha establecido la seguridad de las estatinas durante la gestación. En el embarazo pueden interferir con la síntesis del colesterol fetal. En animales de experimentación que recibieron estatinas por 34 semanas, se observó descenso en la fertilidad, con cambios en la maduración epididimal, degeneración de los túbulos seminíferos, atrofia testicular, disminución de la espermatogenesis, degeneración de los espermatozoides, y formación de células gigantes. Fluvastatina y pravastatina se distribuyen en la leche humana; atorvastatina se distribuye en la leche de los animales, por ello se contraindica el uso de estatinas durante la lactancia (94-98).

Otros efectos adversos reportados en pacientes que reciben estatinas en estudios controlados incluyen: hiperglicemia, hipoglicemia,

gota, aumento de peso, equimosis, anemia, linfadenopatía, petequias, tinitus, parosmia, pérdida del gusto, y perversión del gusto con al menos una estatina (99-101).

RELACIÓN ENTRE METABOLISMO, FARMACOCINÉTICA Y EFECTOS ADVERSOS DE LOS INHIBIDORES DE LA 3-HIDROXI-3-METILGLUTARIL COENZIMA A REDUCTASA (HMG-COA)

Al analizar las características de las principales estatinas, podemos darnos cuenta de que todas actúan mediante inhibición competitiva de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, la cual cataliza la conversión de HMG-CoA a mevalonato, una oxidorreducción de cuatro electrones que es la etapa limitante en la síntesis de colesterol y otros isoprenoides (102).

La citocromo P450 7A1 (CYP7A1, colesterol 7 α -hidroxilasa), es específica para el hígado, transforma el colesterol intracelular en ácidos biliares, llevando a la reducción del colesterol en los hepatocitos. La biohidrogenación del colesterol en el hígado resulta en una reducción del colesterol total en el organismo, además, el hígado juega un papel importante en la biosíntesis de lipoproteínas y el catabolismo de las LDL. Por esta razón y teniendo en cuenta que más del 50% del total de colesterol en el organismo es de síntesis hepática, se entiende que el principal órgano blanco de las estatinas sea el hígado (103, 104, 105, 106, 107, 108).

El colesterol además es sintetizado en tejidos extrahepáticos, para el normal funcionamiento celular y la biosíntesis de hormonas esteroideas (109), es decir, la exposición de tejidos extrahepáticos a estatinas puede suprimir su función celular, conduciendo a efectos adversos. La reducción de la biosíntesis de colesterol en las células musculares por las estatinas, conlleva a una reducción de los contenidos de colesterol

en las membranas plasmáticas, causando inestabilidad de la membrana celular siendo lesivo para las células (110).

La inhibición de la HMG-CoA reductasa resulta también en producción disminuida de farnesil pirofosfato, un metabolito intermediario en la producción de ubiquinona/coenzima Q10 (CoQ10). La CoQ10 es un esteroide isoprenoide con funciones específicas en el sistema de transporte intramitocondrial de electrones, con influencia directa sobre la transducción de la energía celular, además es vital como transportador de protones, sirviendo de soporte para la síntesis de ATP en la membrana interna mitocondrial, estabilizando las membranas celulares y preservando la integridad y funciones celulares. Por ese motivo puede haber una relación entre los fenómenos de miotoxicidad y los bajos niveles de CoQ10 inducidos por el consumo de estatinas (111).

Adicionalmente, existe información que demuestra una relación directa entre el consumo de pravastatina y lovastatina, con una producción disminuida de farnesil pirofosfato y geranyl pirofosfato, que trae como consecuencia una reducción marcada en la prenilación de las proteínas pequeñas de unión del GTP, tales como Ras, Rac y Rho, lo que a su vez puede causar apoptosis de las células musculares (112).

Debemos tener en cuenta que las estatinas no solamente disminuyen los riesgos de aterosclerosis mediante inhibición de la producción de colesterol, ya que la inhibición en la producción de ácido mevalónico producida por las estatinas, también inhibe la producción de CoQ10 como se mencionó anteriormente, así como la producción de isopentenil adenosina contenida en el RNA

de transferencia y de dolicoles para la síntesis de glicoproteínas. Al faltar niveles adecuados de metabolitos del ácido mevalónico, como el farnesil pirofosfato y geranyl pirofosfato, se inhibe también la prenilación de algunas proteínas como se ha mencionado, lo cual a su vez inhibe procesos como la transducción de las señales celulares, diferenciación, proliferación, mielinización y dinámica del citoesqueleto, lo que afecta a los miocitos arteriales, macrófagos y metaloproteasas, previniendo la aterosclerosis (113).

Pero no sólo se deben abordar las consecuencias directas generadas por el consumo de estatinas, debido a que también existen factores genéticos que influyen en sus efectos. Los estudios de la relación entre los efectos farmacológicos y/o tóxicos de las estatinas y polimorfismos genéticos de factores que pueden afectar la biosíntesis de colesterol, su degradación y eliminación, muestran diferencias estadísticamente significativas asociadas con los polimorfismos genéticos en ABCA1, ABCG5/G8, apolipoproteína A1 (APOA1), APOB, APOE, CYP7A1, HMG-CoA reductasa y receptor LDL (114).

En conclusión, el uso de los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA), implica unos cambios metabólicos importantes en la producción del colesterol endógeno. Esta situación no discrimina el tipo de tejido afectado por el medicamento, por esta razón y dada las necesidades de colesterol en la gran mayoría de tejidos, se reportan cada día más efectos adversos relacionados con el consumo de estos fármacos, además, la variación genética en estos factores puede influenciar el efecto farmacológico de las estatinas, llevando a diferencias interindividuales en los efectos colaterales farmacológicos o tóxicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Franssen R, Monajemi H, Stroes ES, Kastelein JJ. Obesity and dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37(3):623-33.
2. Razani B, Chakravarthy MV, Semenkovich CF. Insulin resistance and atherosclerosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37(3):603-21.
3. Nicholls SJ. HDL: still a target for new therapies? *Curr Opin Investig Drugs.* 2008 Sep;9(9):950-6.
4. Amarenco P. Lipid lowering and recurrent stroke: a definitive answer? *Int J Stroke.* 2007;2(2):111-3.
5. Brodsky JL, Fisher EA. The many intersecting pathways underlying apolipoprotein B secretion and degradation. *Trends Endocrinol Metab.* 2008;19(7):254-9.
6. Bordoni A, Di Nunzio M, Danesi F, Biagi PL. Polyunsaturated fatty acids: From diet to binding to ppar α and other nuclear receptors. *Genes Nutr.* 2006;1(2):95-106.
7. Barter P, Ginsberg HN. Effectiveness of combined statin plus omega-3 fatty acid therapy for mixed dyslipidemia. *Am J Cardiol.* 2008;102(8):1040-5.
8. Ailhaud G. Omega-6 fatty acids and excessive adipose tissue development. *World Rev Nutr Diet.* 2008;98:51-61.
9. Boden G. Obesity and free fatty acids. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008 Sep;37(3):635-46.
10. Vine DF, Glimm DR, Proctor SD. Intestinal lipid transport and chylomicron production: possible links to exacerbated atherogenesis in a rodent model of the metabolic syndrome. *Atheroscler Suppl.* 2008;9(2):69-76.
11. Vourvouhaki E, Dedoussis GV. Cholesterol ester transfer protein: a therapeutic target in atherosclerosis? *Expert Opin Ther Targets.* 2008;12(8):937-48.
12. Kratz M. Dietary cholesterol, atherosclerosis and coronary heart disease. *Handb Exp Pharmacol.* 2005;(170):195-213.
13. Blain JF, Poirier J. Cholesterol homeostasis and the pathophysiology of Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother.* 2004;4(5):823-9.
14. Mouritsen OG, Zuckermann MJ. What's so special about cholesterol? *Lipids.* 2004;39(11):1101-13.
15. Backes JM, Gibson CA. Effect of lipid-lowering drug therapy on small-dense low-density lipoprotein. *Ann Pharmacother.* 2005;39(3):523-6.
16. Brunner EJ, Rees K, Ward K, Burke M, Thorogood M. Dietary advice for reducing cardiovascular risk. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007.
17. DeFaria Yeh D, Freeman MW, Meigs JB, Grant RW. Risk factors for coronary artery disease in patients with elevated high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol.* 2007; 99(1):1-4.
18. Hachem SB, Mooradian AD. Familial dyslipidaemias: an overview of genetics, pathophysiology and management. *Drugs.* 2006;66(15):1949-69.
19. Blank RC, Brunton S. Managing multiple cardiovascular risk factors. *J Fam Pract.* 2008;57(3 Suppl Managing):S13-20.

20. Toth PP, Davidson MH. High-dose statin therapy: benefits and safety in aggressive lipid lowering. *J Fam Pract.* 2008;57(5 Suppl High-Dose):S29-36.
21. Grigore L, Norata GD, Catapano AL. Combination therapy in cholesterol reduction: focus on ezetimibe and statins. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(2):267-78.
22. Kratz M. Dietary cholesterol, atherosclerosis and coronary heart disease. *Handb Exp Pharmacol.* 2005;(170):195-213.
23. Grundy SM. Metabolic syndrome: therapeutic considerations *Handb Exp Pharmacol.* 2005;(170):107-33.
24. von Eckardstein A. Risk factors for atherosclerotic vascular disease. *Handb Exp Pharmacol.* 2005;(170):71-105.
25. Bocksch W, Fateh-Moghadam S, Huehns S, Scharl M. Influence of different lipid-lowering strategies on plaque volume and plaque composition in patients with coronary artery disease: role of intravascular ultrasound imaging. *Kidney Blood Press Res.* 2005;28(5-6):290-4.
26. Steiner G. Lipid lowering in the patients with prediabetes/metabolic syndrome: what is the evidence? *Curr Opin Lipidol.* 2008;19(6):585-91.
27. Tomillero A, Moral MA. Gateways to clinical trials. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2008;30(7):543-88.
28. Guymer RH, Dimitrov PN, Varsamidis M, Lim LL, Baird PN, Vingrys AJ, Robman L. Can HMG Co-A reductase inhibitors ("statins") slow the progression of age-related macular degeneration? The age-related maculopathy statin study (ARMSS). *Clin Interv Aging.* 2008;3(3):581-93.
29. Koh KK, Quon MJ, Waclawiw MA. Are statins effective for simultaneously treating dyslipidemias and hypertension? *Atherosclerosis.* 2008 ;196(1):1-8.
30. Szárszoi O, Malý J, Ostádal P, Netuka I, Besík J, Kolár F, Ostádal B. Effect of acute and chronic simvastatin treatment on post-ischemic contractile dysfunction in isolated rat heart. *Physiol Res.* 2008;57(5):793-6.
31. Mandell BF. A drug, a concept, and a clinical trial on trial. *Cleve Clin J Med.* 2008 ;75(7):470.
32. Petty D, Lloyd D. Can cheap generic statins achieve national cholesterol lowering targets. *J Health Serv Res Policy.* 2008;13(2):99-102.
33. Fox KM, Gandhi SK, Ohsfeldt RL, Davidson MH. Comparison of low-density lipoprotein cholesterol reduction after switching patients on other statins to rosuvastatin or simvastatin in a real-world clinical practice setting. *Am J Manag Care.* 2007;13 Suppl 10:S270-5.
34. Newman CB, Palmer G, Silbershatz H, Szarek M. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9416 patients. *Am J Cardiol* 2003;92:670-6.
35. Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Stroke* 2002;33: 2337-41.
36. Nakad A, Bataille I, Hamoir V, Sempoux C, Horsmans Y. Atorvastatin-induced acute hepatitis with absence of cross-toxicity with simvastatin. *Lancet*, 1999, 353: 1763-1764.
37. Dresser GK, Spence JD, Bailey D.G. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome p450 3A4 inhibition. *Clin. Pharmacokinet.*, 2000, 38: 41-57.

38. Tonolo G, Melis MG, Formato M, et al. Additive effects of simvastatin beyond its effects on LDL cholesterol in hypertensive type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2000;30:980-7.
39. Kostapanos M, Milionis H, Gazi I, et al. Rosuvastatin increases alpha-1 microglobulin urinary excretion in patients with primary dyslipidemia. *J Clin Pharmacology* 2006;46(11):1337-43.
40. van Zyl-Smit R, Firth JC, Duffield M, Marais AD. Renal tubular toxicity of HMG-CoA reductase inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:3176-9.
41. Tonolo G, Ciccarese M, Brizzi P, et al. Reduction of albumin excretion rate in normotensive microalbuminuric type 2 diabetic patients during long-term simvastatin treatment. *Diabetes Care* 1997;20:1891-5.
42. Vidt DG, Cressman MD, Harris S, Pears JS, Hutchinson HG. Rosuvastatin-induced arrest in progression of renal disease. *Cardiology* 2004;102:52-60.
43. El-Hajj II, Mourad FH, Shabb NS, Barada KA. Atorvastatin-induced severe gastric ulceration: a case report. *World J Gastroenterol* 2005;11:3159-60.
44. Batey RG, Harvey M. Cholestasis associated with the use of pravastatin sodium. *Med J Aust* 2002;176:561.
45. Yoshida EM, Levin A. Lovastatin and cholestasis. *CMAJ* 1993;148:374.
46. Rea WE, Durrant DC, Boldy DA. Ulcerative colitis after statin treatment. *Postgrad Med J* 2002;78:286-7.
47. Miltiados G, Anthopoulou A, Elisaf M. Acute pancreatitis possibly associated with combined salicylate and atorvastatin therapy. *JOP* 2003;4:20-1.
48. Tysk C, Al-Eryani AY, Shawabkeh AA. Acute pancreatitis induced by fluvastatin therapy. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:406-8.
49. Pezzilli R, Ceciliato R, Corinaldesi R, Barakat B. Acute pancreatitis due to simvastatin therapy: increased severity after rechallenge. *Dig Liver Dis* 2004;36:639-40.
50. Johnson JL, Loomis IB. A case of simvastatin-associated pancreatitis and review of statin-associated pancreatitis. *Pharmacotherapy* 2006;26:414-22.
51. Singh S, Nautiyal A, Dolan JG. Recurrent acute pancreatitis possibly induced by atorvastatin and rosuvastatin. Is statin induced pancreatitis a class effect? *JOP* 2004;5:502-4.
52. Lons T, Chousterman M. Simvastatin: a new drug responsible for acute pancreatitis? *Gastroenterol Clin Biol* 1991;15:93-4.
53. Belaiche G, Ley G, Slama JL. Acute pancreatitis associated with atorvastatin therapy. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:471-2.
54. Anagnostopoulos GK, Tsiakos S, Margantinis G, Kostopoulos P, Arvanitidis D. Acute pancreatitis due to pravastatin therapy. *JOP* 2003;4:129-32.
55. Bousquet E, Amar J, Salvador M, Chamontin B. Cataract and simvastatin: case report. *Therapie* 1998;53:505-507.
56. Schlienger RG, Haefeli WE, Jick H, Meier CR. Risk of cataract in patients treated with statins. *Arch Intern Med* 2001;161:2021-6.
57. Smeeth L, Hubbard R, Fletcher AE. Cataract and the use of statins: a case-control study. *QJM* 2003;96:337-43.
58. Klein BE, Klein R, Lee KE, Grady LM. Statin use and incident nuclear cataract. *JAMA* 2006;295:2752-8.

59. Fraunfelder FW. Ocular hemorrhage possibly the result of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Ocul Pharmacol Ther* 2004;20:179-82.
60. Liberopoulos EN, Mikhailidis DP. Could statins be useful in the treatment of patients with migraine? *Headache* 2006;46:672-5.
61. Ramsey CS, Snyder QC. Altitude-induced migraine headache secondary to pravastatin: case report. *Aviat Space Environ Med* 1998;69:603-6.
62. Ahmad S. Lovastatin and peripheral neuropathy. *Am Heart J* 1995;130:1321.
63. Gaist D, Garcia Rodriguez LA, Huerta C, Hallas J, Sindrup SH. Are users of lipid-lowering drugs at increased risk of peripheral neuropathy? *Eur J Clin Pharmacol* 2001;56:931-3.
64. Rajabally YA, Varakantam V, Abbott RJ. Disorder resembling Guillain-Barre syndrome on initiation of statin therapy. *Muscle Nerve* 2004;30:663-6.
65. Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, et al. Statins and risk of polyneuropathy: a case-control study. *Neurology* 2002;58:1333-7.
66. Corrao G, Zambon A, Bertu L, et al. 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.
67. Anderson JL, Muhlestein JB, Bair TL, et al. Do statins increase the risk of idiopathic polyneuropathy? *Am J Cardiol* 2005;95: 1097-9.
68. Stewart RA, Sharples KJ, North FM, et al. Long-term assessment of psychological well-being in a randomized placebo-controlled trial of cholesterol reduction with pravastatin. The LIPID Study Investigators. *Arch Intern Med* 2000;160:3144-52.
69. Boumendil E, Tubert-Bitter P. Depression-induced absenteeism in relation to antihyperlipidemic treatment: a study using GAZEL cohort data. *Epidemiology* 1995;6:322- 5.
70. Rosenson RS, Goranson NL. Lovastatin-associated sleep and mood disturbances. *Am J Med* 1993;95:548-9.
71. Ehrenberg BL, Lamon-Fava S, Corbett KE, et al. Comparison of the effects of pravastatin and lovastatin on sleep disturbance in hypercholesterolemic subjects. *Sleep* 1999;22:117-21.
72. Gregoor PJ. Atorvastatin may cause nightmares. *BMJ* 2006;332:950.
73. Vgontzas AN, Kales A, Bixler EO, Manfredi RL, Tyson KL. Effects of lovastatin and pravastatin on sleep efficiency and sleep stages. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50:730-7.
74. Orsi A, Sherman O, Woldeselassie Z. Simvastatin-associated memory loss. *Pharmacotherapy* 2001;21:767-9.
75. Bollen EL, Gaw A, Buckley BM. Statin therapy and the prevention of dementia. *Arch Neurol* 2001;58:1023-4.
76. Etminan M, Gill S, Samii A. The role of lipid-lowering drugs in cognitive function: a meta-analysis of observational studies. *Pharmacotherapy* 2003;23:726-30.
77. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.

78. GurmHS, Hoogwerf B. The Heart Protection Study: high-risk patients benefit from statins, regardless of LDL-C level. *Cleve Clin J Med* 2003;70:991-7.
79. Liebhaber MI, Wright RS, Gelberg HJ, Dyer Z, Kupperman JL. Polymyalgia, hypersensitivity pneumonitis and other reactions in patients receiving HMG-CoA reductase inhibitors: a report of ten cases. *Chest* 1999;115:886-9.
80. Lantuejoul S, Brambilla E, Brambilla C, Devouassoux G. Statin-induced fibrotic nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2002;19:577-80.
81. Segal AS. Alopecia associated with atorvastatin. *Am J Med* 2002;113:171.
82. Krasovec M, Elsner P, Burg G. Generalized eczematous skinrash possibly due to HMG-CoA reductase inhibitors. *Dermatology* 1993;186:248-52.
83. Mehregan DR, Mehregan DA, Pakideh S. Cheilitis due to treatment with simvastatin. *Cutis* 1998;62:197-8.
84. Pua VS, Scolyer RA, Barnetson RS. Pravastatin-induced lichenoid drug eruption. *Australas J Dermatol* 2006;47:57-9.
85. Adcock BB, Hornsby LB, Jenkins K. Dermographism: an adverse effect of atorvastatin. *J Am Board Fam Pract* 2001;14:148-51.
86. Anliker MD, Wuthrich B. Chronic urticaria to atorvastatin. *Allergy* 2002;57:366.
87. Pfeiffer CM, Kazenoff S, Rothberg HD. Toxic epidermal necrolysis from atorvastatin. *JAMA* 1998;279:16134.
88. Bruckert E, Giral P, Heshmati HM, Turpin G. Men treated with hypolipidaemic drugs complain more frequently of erectile dysfunction. *J Clin Pharm Ther* 1996;21:89-94.
89. Hildebrand RD, Hepperlen TW. Lovastatin and hypospermia. *Ann Intern Med* 1990; 120:970.
90. Rizvi K, Hampson JP, Harvey JN. Do lipid-lowering drugs cause erectile dysfunction? A systematic review. *Fam Pract* 2002;19:95-8.
91. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
92. Aerts J, Karmochkine M, Raguin G. Gynecomastia due to pravastatin. *Presse Med* 1999;28:787.
93. de Graaf L, Brouwers AH, Diemont WL. Is decreased libido associated with the use of HMG-CoA-reductase inhibitors? *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:326-8.
94. Elahi MM, Cagampang FR, Anthony FW, Curzen N, Ohri SK, Hanson MA. Statin treatment in hypercholesterolemic pregnant mice reduces cardiovascular risk factors in their offspring. *Hypertension*. 2008 Apr;51(4):939-44. Epub 2008 Feb 19.
95. Andrade SE, Raebel MA, Brown J, Lane K, Livingston J, Boudreau D, Rolnick SJ, Roblin D, Smith DH, Dal Pan GJ, Scott PE, Platt R. Outpatient use of cardiovascular drugs during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008 Mar;17(3):240-7.
96. Miedema MD, Conover CA, MacDonald H, Harrington SC, Oberg D, Wilson D, Henry TD, Schwartz RS. Pregnancy-associated plasma protein-A elevation in patients with acute coronary syndrome and subsequent atorvastatin therapy. *Am J Cardiol*. 2008 1;101(1):35-9.

97. Kazmin A, Garcia-Bournissen F, Koren G. Risks of statin use during pregnancy: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007;29(11):906-8.
98. Ofori B, Rey E, Bérard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of statin drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64(4):496-509.
99. Bell DS. Diabetes: a cardiac condition manifesting as hyperglycemia. *Endocr Pract.* 2008;14(7):924-32.
101. Adeghate E. Visfatin: structure, function and relation to diabetes mellitus and other dysfunctions. *Curr Med Chem.* 2008;15(18):1851-62.
102. Gorkin JU, Watson K, Knopp RH. Strategies for reducing cardiovascular risk in patients with hypertriglyceridemia. *J Fam Pract.* 2007 ;56(8 Suppl Strategies):S1-7; quiz S8.
103. Lennernas H. Clinical pharmacokinetics of atorvastatin. *Clin Pharmacokinet* 2003;42: 1141-1160.
104. Brown MS, Goldstein J L. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232: 34-47.
105. Hare C B, Vu M P, Grunfeld, C, Lampiris H W. Simvastatin-nelfinavir interaction implicated in rhabdomyolysis and death. *Clin Infect Dis* 2002;35:e111-e112.
106. Peters T K, Mehra M, Muratti EN. Efficacy and safety of fluvastatin in hypertensive patients. An analysis of a clinical trial database. *Am J Hypertens* 1993;6:340S-345S.
107. Gadbut A P, Caruso A P, Galper, J B. Differential sensitivity of C2-C12 striated muscle cells to lovastatin and pravastatin. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:2397-2402.
108. Transon C, Leemann T, Vogt N, Dayer P. In vivo inhibition profile of cytochrome P450TB (CYP2C9) by (+/-)-fluvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58:412-417.
109. Transon C, Leemann T, Dayer P. In vitro comparative inhibition profiles of major human drug metabolising cytochrome P450 isozymes (CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4) by HMG-CoA reductase inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;50:209-215.
110. Corsini A, Bellosta, S, Baetta R, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini, F. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* 1999; 84:413-428.
111. Sirtori CR. Tissue selectivity of hydroxymethylglutaryl coenzyme A (HMG CoA) reductase inhibitors. *Pharmacol Ther* 1993;60:431-459.
112. Miles L, Miles M V, Tang PH, Horn P S, Wong B L, DeGrauw, TJ, et al. Muscle Coenzyme Q: a potential test for mitochondrial activity and redox status. *Pediatr Neurol* 2005;32:318-324.
113. Flint OP, Masters BA, Gregg RE, Durham SK. Inhibition of cholesterol synthesis by squalene synthase inhibitors does not induce myotoxicity in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997;145:91-98.
114. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003;289:1681-1690.
115. Kajinami K, Masuya H, Hoshiba Y, Takeda K, Sato R, Okabayashi M, et al. Statin response and pharmacokinetics variants. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:1291-1297.