



## Abordaje diagnóstico y terapéutico de los síntomas musculares inducidos por estatinas

Diagnostic and therapeutic approach to muscle symptoms induced by statins



<sup>1</sup> **Dra. Karolina Anchía Chavarría**

Área de Salud Los Chiles, Alajuela, Costa Rica

<https://orcid.org/0009-0001-6991-3196>

<sup>2</sup> **Dra. Elianis Naranjo González**

Investigadora independiente, Heredia, Costa Rica

<https://orcid.org/0009-0004-8553-3945>

<sup>3</sup> **Dra. Estefany Sáenz Varela**

Investigadora independiente, Heredia, Costa Rica

<https://orcid.org/0009-0005-6648-2529>

Recibido  
31/03/2023

Corregido  
18/04/2023

Aceptado  
20/05/2023

### RESUMEN

Las estatinas constituyen el grupo farmacológico de hipolipemiantes que se utilizan con mayor frecuencia a nivel mundial, ya que su uso se ha vinculado con una reducción significativa del riesgo cardiovascular en pacientes con aterosclerosis, tanto en prevención primaria como en secundaria.

Sin embargo, a lo largo del tiempo, se han registrado múltiples efectos adversos vinculados a su uso, los cuales se estiman que oscilan entre el 1.5% y el 20% de los casos, dependiendo de la literatura consultada. Un gran grupo que abarca distintos espectros de efectos adversos se denominan síntomas musculares asociados a estatinas, estos han sido con frecuencia reportados y constituyen un riesgo para el abandono de la terapia farmacológica.

En la mayoría de los casos, estos efectos son dosis dependientes y pueden abarcar diferentes presentaciones clínicas incluyendo mialgias, miositis, elevación de creatinquinasa (CK), miopatía, miositis y mionecrosis. Debido a esta problemática, se han realizado múltiples investigaciones y se han propuesto una gran cantidad de teorías, con el fin de identificar los mecanismos por los cuales se desarrollan estos síntomas en algunos pacientes tras el uso de estatinas; no obstante, ninguna se ha podido demostrar como verdadera responsable hasta el momento.

Lo que sí está claro es que existen ciertos factores de riesgo que aumentan la probabilidad de que los pacientes desarrollen estos síntomas, como lo son el uso concomitante con fibrato, macrólidos o el tipo de estatina utilizada. No existen guías claras para el manejo de las miopatías inducidas por estatinas; sin embargo, se vuelve indispensable reconocer los síntomas y determinar si realmente existe una asociación entre la sintomatología y el uso de estos



fármacos, para eventualmente tomar decisiones clínicas que pueden impactar la vida de los pacientes que las utilizan.

**PALABRAS CLAVE:** síntomas musculares; miopatías; estatinas.

### ABSTRACT

Statins are the most frequently used pharmacological group of lipid-lowering agents worldwide. A significant reduction in cardiovascular risk in patients with atherosclerosis has been linked to statin use in primary and secondary prevention.

However, over time, multiple adverse effects related to its use have been reported, estimated to range from 1.5% to 20% of cases, depending on the literature consulted. A large group encompassing different spectrums of adverse effects is called muscular symptoms associated with statins. These have been frequently reported and constitute a risk for the abandonment of pharmacological therapy. In most cases, these effects are dose-dependent and can encompass different clinical presentations, including myalgias, myositis, creatine kinase (CK) elevation, myopathy, myositis, and myonecrosis. Due to this problem, multiple investigations have been carried out, and many theories have been proposed to identify the mechanisms involved in some patients after using statins. However, so far, these theories have yet to be demonstrated.

What is clear is that certain risk factors increase the probability that patients develop these symptoms, such as concomitant use with fibrates, macrolides, or the type of statin used. There are no clear guidelines for managing statin-induced myopathies; however, it is essential to recognize the symptoms and determine if there is an association between the symptoms and the use of these drugs to eventually make clinical decisions that may impact the patients' lives who use them.

**KEYWORDS:** muscular symptoms; myopathies; statins.

<sup>1</sup> Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Correo: karoanchiach@gmail.com

<sup>2</sup> Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: [MED18042](#). Correo: elianis.naranjo@gmail.com

<sup>3</sup> Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: [MED18043](#). Correo: estefanyansa997@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

Las estatinas son fármacos hipolipemiantes que se utilizan como tratamiento de primera línea en la reducción del riesgo cardiovascular. Su acción la llevan a cabo mediante la inhibición reversible de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa (1).

Como todo grupo farmacológico, las estatinas pueden presentar reacciones adversas a medicamentos (RAM), las cuales son respuestas nocivas y no intencionadas a un fármaco. Actualmente, las RAM

constituyen un problema médico de gran importancia en el área de la salud (2).

Cuando un paciente presenta RAM secundarias al uso de estatinas, aumenta el riesgo de suspensión del medicamento hipolipemiante de forma prematura y, por ende, concomitantemente, se coloca al paciente en una posición en la que se incrementa el riesgo de presentar infarto agudo al miocardio, accidente cerebrovascular o muerte, en comparación con aquellos que lograron mantener su uso a lo largo del tiempo (3).

Dentro de las causas más prevalentes de interrupción del uso de estatinas se

encuentran los síntomas musculares asociados a estatinas (SAMS): como mialgias, calambres, fatiga o incluso aquellas más graves como miopatías, miositis o mionecrosis (3).

Esta revisión bibliográfica tiene como objetivo ofrecer una actualización en cuanto al diagnóstico y abordaje terapéutico de los síntomas musculares asociados a estatinas, dado que conocer la evidencia vigente permite y facilita al clínico la toma de decisiones más acertadas en beneficio de los pacientes.

## MÉTODO

Este artículo corresponde a una revisión bibliográfica realizada con documentos obtenidos a través de bases de datos tales como SIBDI de la Universidad de Costa Rica (ClinicalKey, ScienceDirect, Cochrane), revistas y bases de datos de uso libre como IntraMed, SciELO, PubMed y Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASS), y GoogleScholar. Como parte de la escogencia de fuentes para la presente investigación se incluyeron artículos publicados entre el 2017 y el 2023; asimismo, se utilizaron artículos en idioma inglés y español. Para la búsqueda de publicaciones se utilizaron palabras claves como “estatinas”, “miopatía” y “síntomas musculares”. Se incluyeron publicaciones tipo revisiones bibliográficas, metaanálisis y reportes de caso. Se seleccionaron 15 artículos, los cuales cumplieron los criterios necesarios para ser incluidos. Se incluyeron artículos con relevancia científica de distintas fuentes, con un h-index variable que comprende desde 1 hasta 61; sin embargo, más de la mitad de los artículos presentan un h-index mayor a 10. Se excluyeron libros, publicaciones realizadas

antes del 2017, así como artículos en idiomas diferentes al inglés y español.

## ESTATINAS COMO GRUPO FARMACOLÓGICO

Las estatinas son los fármacos de primera línea para el tratamiento de las dislipidemias, y son uno de los grupos farmacológicos más prescritos en el mundo y de mayor utilidad en la reducción del riesgo cardiovascular, tanto en el contexto de pacientes con diagnóstico de enfermedad cardiovascular (prevención secundaria), como en aquellos sin historia previa de esta (prevención primaria) (1).

Actualmente, en el mercado se encuentran disponibles un gran número de estatinas, entre las que se incluyen: rosuvastatina, atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina y la pitavastatina. Se clasifican de acuerdo con su intensidad (capacidad para reducir los niveles de colesterol LDL sanguíneo) en estatinas de baja, moderada y alta intensidad (1).

Su uso suele estar delimitado por la eficacia, la seguridad, la necesidad y el costo. Sin embargo, las actuales guías recomiendan el uso de estatinas de alta intensidad: atorvastatina (40-80 mg/día) y rosuvastatina (20-40 mg/día) en el manejo de pacientes con enfermedad cardiovascular ya establecida (1).

Su principal vía consiste en la inhibición competitiva, parcial y reversible de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, la cual es responsable del paso de HMG-CoA a un precursor del colesterol, el mevalonato. Por ende, al disminuir la producción de colesterol, los hepatocitos aumentan la expresión de receptores colesterol LDL, conllevando un mayor aclaramiento de colesterol LDL plasmático (4).

Las estatinas inhiben otras vías agudas abajo de la del mevalonato, provocando efectos pleiotrópicos, tales como: mejorar la función endotelial al inhibir la prenilación de las proteínas Rac y Rho, lo que conlleva mayor expresión de la sintetasa de óxido nítrico derivada del endotelio (eNOS). Poseen efectos antiinflamatorios, al reducir la producción de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR) o el amiloide sérico A (SAA), interleucinas y moléculas de adhesión como la molécula de adhesión intracelular (ICAM-1). Asimismo, pueden alterar la formación de coágulos al reducir la expresión del factor tisular y agregación plaquetaria, disminuyendo la trombina y expresión de su receptor. Además, reducen los niveles y la actividad de los factores procoagulantes, incluidos el fibrinógeno y los factores V, VII y XIII. Las estatinas también promueven la destrucción de coágulos al disminuir los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) y promueven la enzima fibrinolítica plasminógeno (5).

De forma general, las estatinas son fármacos seguros. Sin embargo, estos pueden asociarse a efectos adversos, dentro de los cuales, los más comunes son las mialgias y miopatías. No obstante, en menor medida se han descrito riesgo aumentado de diabetes, evento cerebrovascular hemorrágico, enfermedad hepática, alteraciones en la memoria y sueño, entre otros. Tales efectos adversos, pueden provocar falta de adherencia a la terapia con estatinas y aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares agudos (6).

A la hora de su prescripción se debe considerar si el paciente tiene historia de hipersensibilidad a las estatinas, si cursa con una hepatopatía activa o si se encuentra gestando o en periodo de lactancia, ya que en esos casos su uso estaría

contraindicado. Asimismo, se debe evitar su utilización concomitantemente con fármacos inhibidores fuertes del CYP3A4 como el itraconazol, ketoconazol, los inhibidores de proteasas, macrólidos, entre otros grupos farmacológicos (3).

## MIOPATÍAS INDUCIDAS POR ESTATINAS

### Definición

Los SAMS son una amplia gama de síntomas musculares que se han relacionado con el uso de estatinas. Entre ellas se pueden destacar (7,8):

- **Mialgia:** molestias musculares inexplicables que incluyen dolores musculares, rigidez muscular y calambres, especialmente después de hacer ejercicio. Asocia niveles de creatinquinasa (CK) normales.
- **Aumento asintomático de la CK:** elevación de la CK mayor a 4 veces el límite superior normal, pero menor a 10 veces el mismo.
- **Miopatía:** debilidad muscular, no atribuible a dolor muscular que puede o no estar asociada a elevación de la CK, pero de elevarse sería en un rango menor a 10 veces el límite superior normal.
- **Miositis:** dolor muscular o inflamación, generalmente asociados a aumento de la CK mayor a 10 veces el límite superior normal.
- **Mionecrosis:** profunda inflamación y necrosis muscular, denominada rhabdomiólisis cuando se asocia con afectación renal o mioglobulinuria. La CK se eleva por encima de 40 veces el límite superior normal.

## Prevalencia

De acuerdo con Pierandrea Vinci *et al.*, en su artículo “Miopatías asociadas a estatinas”, el número de casos reportados alcanza de un 10-25% de los pacientes que reciben terapia con estos fármacos, incluyendo desde cuadros en donde las manifestaciones clínicas referidas solo incluyen mialgias leves a moderadas hasta casos de rabdomiólisis que ponen en riesgo la vida del paciente (9). Sin embargo, la verdadera incidencia se mantiene controversial, ya que a pesar de que en la práctica clínica la incidencia parece ser mayor, existen estudios clínicos randomizados que reportan una incidencia de un 1.5-5% (9).

Con respecto al riesgo al uso concomitante de las estatinas con otros medicamentos, Silvia Attardo *et al.*, en su artículo “Los efectos adversos neuromusculares de las estatinas”, refiere que la incidencia de las miopatías aumenta de forma significativa si el uso de las estatinas se acompaña del consumo de fibratos (aumenta de forma significativa el riesgo de rabdomiólisis cuando se usan de forma concomitante con estatinas), ciclosporina, macrólidos y azoles. La autora también hace referencia a la diferencia que existe en el riesgo dependiendo de qué tipo de estatina se utilice, siendo mayor la prevalencia con el uso de lovastatina, simvastatina y atorvastatina, debido a que su metabolismo es regulado por la isoforma CYP3A4 del citocromo P450. A diferencia de lo ocurrido con la fluvastatina, la pravastatina y la rosuvastatina se han asociado menos a este tipo de efectos adversos, por tener una vía metabólica diferente (citocromo CYP2C9) (10).

## Patogénesis

Como parte de los factores de riesgo para el desarrollo de miopatías inducidas por estatinas, se reconocen un bajo peso índice de masa corporal (IMC), la interacción con otros fármacos, la genética, el sexo femenino, el alcoholismo, el hipotiroidismo, la fibromialgia, el ejercicio físico extremo y la deficiencia de vitamina D (10-13).

Múltiples hipótesis se han establecido en relación a las miopatías inducidas por estatinas; sin embargo, ninguna de ellas ha logrado ser demostrada a cabalidad. Como parte de las principales causas descritas, se destaca la depleción del colesterol en las membranas de las células musculares como una de las razones detrás de estas afecciones, ya que esta disminución puede desestabilizar al sarcolema y alterar el balance iónico (10-13).

Las estatinas actúan inhibiendo la vía de la HMG-COA reductasa, aunque investigaciones recientes reportan que podrían no solo estar bloqueando la síntesis de colesterol, sino también otras vías biosintéticas en el músculo, como la de las proteínas preniladas y de la coenzima Q10, que interviene en la fosforilación oxidativa. La alteración de esas vías se cree que puede alterar el metabolismo energético al reducir la beta oxidación de los ácidos grasos, aumentando la cantidad intracelular de lípidos, favoreciendo la formación de vacuolas lipídicas y, por ende, provocando la atrofia de las fibras musculares (10,12).

La coenzima Q10 es una quinona soluble en grasa que cumple un papel importante en el metabolismo y la estabilización de las membranas celulares, al actuar como cofactor en la cadena de respiración mitocondrial y participar en la cadena transportadora de electrones. Varios estudios han demostrado que las estatinas

disminuyen los niveles plasmáticos de esta enzima. Al mismo tiempo, la disminución de la prenilación de proteínas G altera la síntesis de proteínas, la transducción de señales y el tráfico intracelular (10,12).

Las estatinas se han asociado con una mayor inhibición sobre la vía AKT/mTOR, la cual se encuentra involucrada con el crecimiento muscular y la regeneración, pudiendo afectar también de esa manera la integridad del músculo. Asimismo, pueden afectar directamente componentes subcelulares e interferir con la función esquelética, además de alterar la integridad del citoesqueleto y, por ende, disminuir la migración celular, la adhesión y la viabilidad, provocando alteraciones en el retículo endoplásmico y en el tráfico vesicular de Golgi que induce vacuolización y muerte celular (10,12).

Se han realizado varios estudios de regulación genética que han demostrado que el genoma juega un papel importante en el desarrollo de esta toxicidad neuromuscular provocada por las estatinas. La predisposición genética aumenta el riesgo principalmente en aquellos individuos en los que ya existen otros factores de riesgo vinculados. El polimorfismo del gen *SLCO1B1* constituye el principal cambio farmacocinético asociado a las miopatías por estatinas, ya que es el gen encargado del metabolismo hepático de estos medicamentos (10,12).

La variante en la codificación de dicho gen que se ha asociado de forma significativa a estos casos es una mutación de cambio de sentido en el exón 5, provocando un cambio de aminoácidos en la posición 174 (de valina a alanina). Esta variante se ha asociado principalmente a la simvastatina, por lo que pacientes con esta mutación deberían recibir dosis más bajas de esta estatina y ser monitorizados con niveles de CK (10,12).

Asimismo, se han vinculado otros genes a la aparición de síntomas neuromusculares con el uso de estatinas como *COQ2*, *HTR7*, *RXR1*, *GATM*, *CYP3A4*, *CYP2D6*, *ABCC2*, *RXR2*, *CLCN1*, *VDR*, *ABCG2* y el *LPIN1*, principalmente en niños. También se han vinculado ciertos desórdenes neuromusculares de origen genético con una mayor predisposición para desarrollar una miopatía por estatinas, entre los que se destacan la enfermedad de Pompe, la enfermedad de Kennedy, la enfermedad de McArdie, la esclerosis lateral amiotrófica y las distrofias miotónicas 1 y 2 (10,12).

Últimamente, algunos pacientes intolerantes al uso de estatinas se han vinculado con causas de tipo autoinmune, bajo el concepto de que en ciertos casos los síntomas no ceden al discontinuar el tratamiento, pero sí con el tratamiento inmunosupresor con esteroides. Recientes investigaciones han identificado autoanticuerpos anti-HMGCR responsables de cuadros de miopatías necrotizantes mediadas por mecanismos inmunes (10,12).

## Diagnóstico

En la actualidad, no existen guías que puedan determinar con certeza si las estatinas son las verdaderas causantes de una serie de síntomas musculares, o si es parte de las comorbilidades del paciente (10,12).

En los pacientes en los que se sospecha de una miopatía inducida por estatinas, inicialmente se requiere de una evaluación general, incluyendo historia clínica y examen físico exhaustivo. Se le debe preguntar al paciente sobre el tipo de estatina que está consumiendo, la dosis y las características de los síntomas que presenta, cuándo aparecieron y la localización de las molestias (10,12).

Inicialmente, se deben excluir causas secundarias de síntomas musculares, tales como: hipotiroidismo, niveles bajos de vitamina D, polimialgia reumática, aumento de la actividad física, entre otros. Asimismo, se debe revisar los fármacos utilizados y la posible interacción con las estatinas (13).

La Asociación Nacional de Lípidos (NLA, por sus siglas en inglés) define la intolerancia a las estatinas como la incapacidad de tolerar al menos dos estatinas diferentes, con una evaluada en su dosis efectiva más baja, ya sea por síntomas objetivos (reales o percibidos) o por anomalías en los resultados de laboratorio. Asimismo, debe existir una relación de temporalidad entre el inicio del tratamiento y la aparición de los síntomas, reversibilidad al discontinuar la estatina y se deben excluir otras posibles causas (14).

Como parte de las herramientas diagnósticas, es posible medir los niveles basales de CK antes de iniciar el tratamiento con la estatina y repetir el estudio solo si el paciente desarrolla síntomas. La CK también sirve de marcador para definir una miopatía severa, en la cual los niveles de CK aumentan hasta 10 veces más del límite superior normal (10). No obstante, la mayoría de los síntomas no se asocian a elevaciones de la CK, por lo que se debe indagar, para determinar las características clínicas, como ubicación y distribución, temporalidad entre el inicio de la terapia y el de los síntomas o en su caso, el reinicio de la sintomatología mediante la provocación y la resolución de estos tras la retirada (14).

Se han creado una serie de herramientas para ayudar a los clínicos a hacer el diagnóstico, como el índice clínico para evaluar las mialgias relacionadas con las estatinas, creado por la NLA, que puntúa los síntomas y clasifica el cuadro como probable (9-11 puntos), posible (7-8 puntos) y muy

poco probable (2-6 puntos), de acuerdo con la localización, el patrón, el tiempo de inicio de los síntomas y la mejoría de estos después de la discontinuación de la estatina (13).

Otro recurso disponible es el cuestionario de evaluación de la experiencia con estatinas (SEAQ por sus siglas en inglés), el cual consiste en una autoevaluación compuesta por 7 preguntas, cada una se califica del 1 al 10 (10).

### Abordaje terapéutico

El abordaje terapéutico se realiza según la gravedad de la sintomatología y los niveles de CK, donde se pueden plantear diferentes escenarios. En casos moderados o graves, donde se vean comprometidas las actividades de la vida diaria, se recomienda suspender la estatina independientemente de los niveles de CK. Por el contrario, si los síntomas son leves y los niveles de CK aumentan menos de 4 veces el límite superior normal, se puede continuar con la estatina con un control cuidadoso. No obstante, si la CK se eleva por encima del rango anterior, sin antecedente de actividad física reciente, se recomienda suspender las estatinas. En casos, donde los niveles de CK son mayores a 10 veces el límite superior normal, es mandatorio considerar rhabdomiólisis. En la rhabdomiólisis, usualmente se eleva de forma importante la CK, asociado a mialgias severas, debilidad general y signos de compromiso renal asociado o no a mioglobinuria (13).

En caso de haber discontinuado la terapia, se debe reevaluar al paciente en 4 a 6 semanas. Si el paciente presentó remisión de los síntomas y los niveles de CK se han normalizado, se puede considerar la reintroducción de una estatina, a dosis bajas. La reproducción de los síntomas

musculares con una segunda estatina sugiere una asociación causal (13).

Antes de discontinuar el medicamento, también se puede intentar reducir la dosificación a las dosis mínimas efectivas o cambiar el tipo de estatina, inclusive se podrían utilizar dosis intermitentes, tratando de evitar que el paciente abandone el tratamiento y reduzca los beneficios cardiovasculares (10,12,15).

En el caso de que se demuestre la intolerancia a las estatinas, se debe discontinuar el tratamiento y utilizar otro tipo de hipolipemiente, entre los que se encuentran el ezetimibe, el colesevelam y los inhibidores de la proproteínconvertasa subtilisinakexina tipo 9 (PCSK9) como el alirocumab y el evolocumab. Estos fármacos tienen una tolerancia aceptable, pero todavía no se cuenta con información a largo plazo sobre su seguridad, ya que no se metabolizan en el hígado, se pueden utilizar de forma conjunta con estatinas u otras drogas (9,12,15).

Asimismo, como medida coadyuvante, se puede considerar suplementar como medida preventiva a los pacientes que presenten intolerancia a las estatinas, ya que en ciertos estudios clínicos se ha identificado como factor de riesgo (10,12).

aumento de la glicemia, alteraciones en el sueño y la memoria, entre otros efectos neurológicos.

- Los síntomas musculares asociados a estatinas constituyen un amplio espectro de entidades clínicas que comprenden desde sintomatología leve o alteración asintomática de parámetros de laboratorio, hasta condiciones serias que requieren de un manejo clínico inmediato.
- Con respecto al diagnóstico, no existen guías ni métodos diagnósticos claros que permitan realizar el mismo con precisión y certeza; no obstante, existen herramientas clínicas y de laboratorio que pueden ser útiles para guiar este proceso, tales como medición de la CK, índice clínico para evaluar las mialgias relacionadas con las estatinas de la NLA o el cuestionario de evaluación de la experiencia con estatinas.
- El abordaje terapéutico de los SAMS depende de la severidad de la sintomatología y los niveles de CK. Las medidas terapéuticas varían, desde suspensión de la terapia, disminución de la dosis, utilización en días alternos, cambio a otro tipo de estatina o incluso valorar el uso de otras terapias hipolipemiantes.

## CONCLUSIONES

- Las estatinas constituyen uno de los grupos farmacológicos hipolipemiantes más eficaces para reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con aterosclerosis, al reducir los niveles de colesterol total y colesterol LDL.
- Como todo fármaco, existen efectos adversos asociados al uso de estatinas, presentándose con mayor frecuencia los síntomas musculares y en menor medida otros, tales como: lesión hepática,

## REFERENCIAS

1. Ratchford E, Martin S. Statins. *Vascular Medicine* [Internet]. 2017 [citado el 05 marzo 2023];22(5):442-445. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28803537/>
2. Insani W, Whittlesea C, Alwafi H, Man K, Chapman S, Wei L. Prevalence of adverse drug reactions in the primary care setting: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2021 [citado el 15 marzo 2023];16(5):e0252161. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34038474/>

3. Peter P, Toth M. That Myalgia of Yours Is Not from Statin Intolerance. JACC [Internet]. 2021 [citado el 05 marzo 2023];78(12):1223-1226. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34531022/>
4. Masson W. Uso adecuado de las estatinas de alta intensidad. Rev.Urug.Cardiol [Internet]. Diciembre, 2019 [citado el 12 enero 2023];34(3):305-332. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-04202019000300305&lng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202019000300305&lng=es)
5. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Statins: pros and cons. Med Clin. 2018 [citado el 12 enero 2023];150(10):398-402. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29292104/>
6. Lempp P. An Evidence-Based Guideline for Treating Dyslipidemia in Statin-Intolerant Patients. Journal for Nurse Practitioners [Internet]. 2021 [citado el 05 marzo 2023];17(8):910-915. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1555415521002786#:~:text=Current%20evidence%20shows%20%20clear,has%20a%20true%20statin%20intolerance>
7. Dicken W, Mehta A, Karagiannis A, Jain V, Vavuranakis M, Sperling L, et al. Statin associated muscle symptoms: An update and review. Progress in Cardiovascular Diseases [Internet]. 2022 [citado el 05 marzo 2023];75:40-48. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0033062022001220>
8. Pergolizzi J, Coluzzi F, Colucci R, Olsson H, LeQuang J, AL- Saadi, et al. Statins and muscle pain. Expert Review of Clinical Pharmacology [Internet]. 2020 [citado el 7 marzo 2023];13(5):299-310. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17512433.2020.1734451>
9. Vinci P, Panizon E, Tosoni LM, Cerrato C, Pellicori F, Mearelli F, et al. Statin-Associated Myopathy: Emphasis on Mechanisms and Targeted Therapy. International journal of molecular sciences [Internet]. 28 octubre 2021 [citado el 05 marzo 2023];22(21). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34769118/>
10. Attardo S, Musumeci O, Velardo D, Toscano A. Statins Neuromuscular Adverse Effects. International journal of molecular sciences [Internet]. 28 enero 2022 [citado el 05 marzo 2023];23(15). Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/15/8364>
11. Nguyen KA, Li L, Lu D, Yazdanparast A, Wang L, Kreutz RP, et al. A comprehensive review and meta-analysis of risk factors for statin-induced myopathy. European journal of clinical pharmacology [Internet]. Septiembre 2018 [citado el 05 marzo 2023];74(9):1099–109. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29785580/>
12. Camerino GM, Tarantino N, Canfora I, De Bellis M, Musumeci O, Pierno S. Statin-Induced Myopathy: Translational Studies from Preclinical to Clinical Evidence. International journal of molecular sciences [Internet]. 19 febrero 2021 [citado el 05 marzo 2023];22(4). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33669797/>
13. Rallidis L. A practical algorithm for the management of patients with statin-associated muscle symptoms. Hellenic Journal of Cardiology. [Internet]. 2020 [citado el 05 marzo 2023];61(2). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1109966619302842>
14. Adhyaru B, Jacobson T. Safety and efficacy of statin therapy. Nature Reviews Cardiology [Internet]. 2022 [citado el 05 marzo 2023];15. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0098-5>
15. Muñoz-Blanco A, Gómez-Huelga R, Gómez-Cerezo J. Sintomatología muscular asociada a estatinas: ¿mito o realidad?. Revista Clínica Española [Internet]. 2022 [citado el 07 de marzo, 2023];22(10):602-611. Disponible en: <https://www.revclinesp.es/es-sintomatologia-muscular-asociada-estatinas-mito-articulo-S0014256522000698>