

Estatinas

Artículo de revisión

Prieto-Macías Jorge*, Dávila-Ramírez Juan Antonio**, Fierro-Rosales Víctor Andrés**, Flores-Ávila Francisco Alberto**, García-Diosdado Alfonso**, Hernández-González Flavio**, Martínez-Gutiérrez Jonathan Alejandro**, Rivera-Sánchez Gilberto Raúl**, Sandoval-Valdez Darío Alejandro**

Resumen

Las estatinas surgieron como fármacos para disminuir los niveles plasmáticos del colesterol total. Su mecanismo de acción es la inhibición de la enzima hidroxil-3-metil-glutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa). Esta enzima participa en la vía de síntesis del colesterol, pero además participa en la síntesis de otras moléculas como proteínas farnesiladas y proteínas geranilgeraniladas, entre otras. Debido a este mecanismo de acción, y quizás otros aún no completamente dilucidados, se han visto efectos pleiotrópicos de las estatinas en diversos tejidos y órganos, participando en patologías como la fibrosis pulmonar; fibrosis hepática, tromboembolismo sistémico, nefropatía por medio de contraste, fibrosis peritoneal en pacientes con diálisis peritoneal, cáncer, trasplante renal y enfermedad vascular cerebral (EVC), entre otros que se revisan en el artículo. También se han encontrado efectos adversos principalmente relacionados con hepatopatía y miopatía. **LUX MÉDICA, AÑO 10, NÚMERO 29, ENERO-ABRIL 2015 PP 31-39**

Abstract

Statins emerged as a drug to decrease plasma levels of total cholesterol. Its mechanism of action is inhibition of the enzyme hydroxy-3-methyl-glutaryl Coenzyme A reductase (HMG-CoA reductase). This enzyme participates in the synthesis of cholesterol pathway, but also participates in the synthesis of other molecules such as protein farnesiladas, protein geranilgeraniladas, among others. Due to this mechanism of action, and perhaps others have not fully clarified, have been pleiotropic effects of Statins in different tissues and organs, participating in diseases such as pulmonary fibrosis; hepatic fibrosis, systemic embolism, kidney disease by means of contrast, peritoneal fibrosis in patients with peritoneal dialysis, cancer, kidney transplant and cerebral vascular disease, among others that are reviewed in the article. Also found adverse effects mainly related to liver disease and myopathy. **LUX MÉDICA, AÑO 10, NÚMERO 29, ENERO-ABRIL 2015 PP 31-39**

Palabras clave: Estatinas, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, efectos pleiotrópicos

Key words: statins, inhibitors of HMG-CoA reductase, pleiotropic effects

* Médico Internista Cardiólogo, Maestro en Ciencias de la Educación, Jefe de la Unidad Médico Didáctica y Profesor-Investigador del Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Aguascalientes.

** Estudiante del Quinto semestre de la carrera de Médico Cirujano del Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Aguascalientes.

Fecha de recibido: 15 diciembre 2014
Fecha de aceptación: 28 de febrero 2015

Correspondencia: Jorge Prieto Macías, Unidad Médico Didáctica, edificio 101, planta alta. Avenidad Universidad Número 940. Código Postal 20131, Aguascalientes, Ags, México. Teléfono +01(449)9108441. Correo electrónico dr_prieto@yahoo.com

Introducción

En los años comprendidos entre 1950 y 1960 se estableció que una elevada concentración plasmática de colesterol representaba un factor de riesgo para desarrollar cardiopatía coronaria¹. El estudio de Framingham dio la pauta para diseñar estrategias para reducir la biosíntesis del colesterol, siendo el principal objetivo limitar la velocidad de la principal enzima encargada de la síntesis del colesterol, la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA) reductasa². Bajo este concepto nacieron las estatinas.

A mediados de los años 70, el microbiólogo japonés Akira Endo descubrió los primeros compuestos químicos inhibidores de la HMG-CoA reductasa en una fermentación del hongo *Penicillium citrinum*. En 1978, Alberts, Chen y otros investigadores del Merck Research Laboratories encontraron otro en fermentaciones de *Aspergillus terreus*. Primero con el nombre de mevinolina, la lovastatina surgió como la primera estatina aprobada por la Food and Drug Administration (FDA), debido a su efecto dramático en la reducción de las lipoproteínas de baja densidad (colesterol-LDL) y sus pocos efectos secundarios². En la figura 1 se observa la historia de las estatinas en una línea de tiempo.

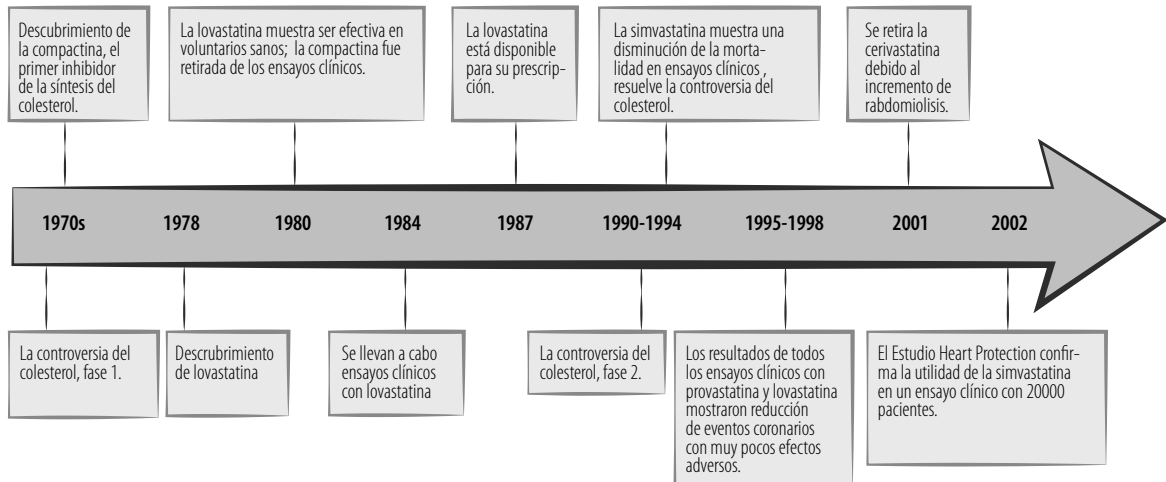


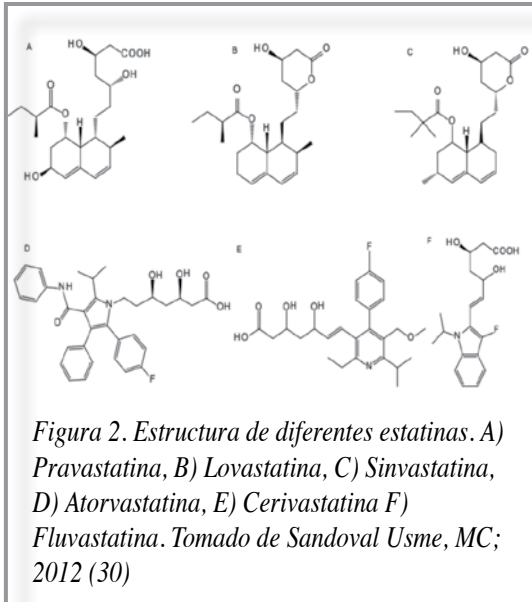
Figura 1. Línea del tiempo que muestra la progresión histórica breve de las estatinas hasta el 2002. Tomado de Tobert, JA; 2003 (2).

Hoy en día, haciendo una búsqueda en Pubmed con la palabra "statins" se pueden encontrar miles de artículos acerca de estos fármacos. Numerosos estudios han demostrado diversos efectos que pueden tener y la reducción de morbimortalidad en varias patologías.

Estructura de las estatinas

La característica estructural común de las estatinas (figura 2) es una cadena lateral que existe como una lactona inactiva o como

un ácido en su forma activa. La lactona es activada in vivo por carboxiesterasas en el hígado y en el plasma sanguíneo.



Mecanismo de acción

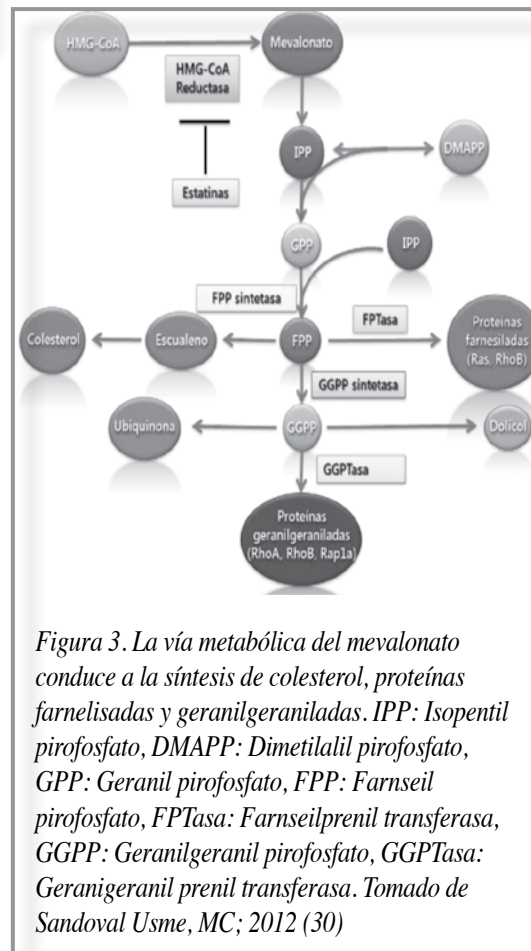
Las estatinas inhiben la enzima 3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A reductasa, enzima que cataliza el paso limitante de velocidad de la biosíntesis del colesterol. El bloqueo de esta enzima inhibe la síntesis de isoprenoides, los cuales son fundamentales en las modificaciones postraduccionales de proteínas. Entre éstas sobresalen las proteínas de la superfamilia Ras, GTPasa y su subfamilia Rho. Se ha demostrado su importancia en procesos como la proliferación, crecimiento, migración, invasión y progresión de ciclo celular.

Síntesis de colesterol y señalización intracelular

La biosíntesis del colesterol (figura 3) se lleva a cabo por medio de una vía de señalización que se inicia con la síntesis del mevalonato a partir de la reducción de la HMG-CoA, siendo así, precursor de intermediarios isoprenoides. Estos son incorporados en varios productos, entre los cuales están el colesterol, las proteínas farnesiladas y las geranilgeraniladas. Todos los

productos de la vía son requeridos para la lipidación postraduccionales asociada a la localización en membrana y actividad de pequeñas GTPasas y por tanto esenciales para el funcionamiento celular.

La farnesilación es un proceso llevado a cabo por la farnesiltransferasa (FPTasa), al catalizar la adición de un grupo farnesil de 15 carbonos. Ras, RhoB, HDJ2 y las lamininas A y B son algunas de las proteínas que sufren esta modificación postraduccionales. Por su parte, la geranilgeranilación es realizada por la geranilgeraniltransferasa (GGP-Tasa) I o II, añadiendo uno o dos grupos de 20 carbonos, respectivamente. Entre las proteínas geranilgeraniladas se encuentran Rab, Rap1A, RhoA, Rac1 y CDC42. Algunas de estas proteínas inducen vías de señalización que producen proliferación celular.



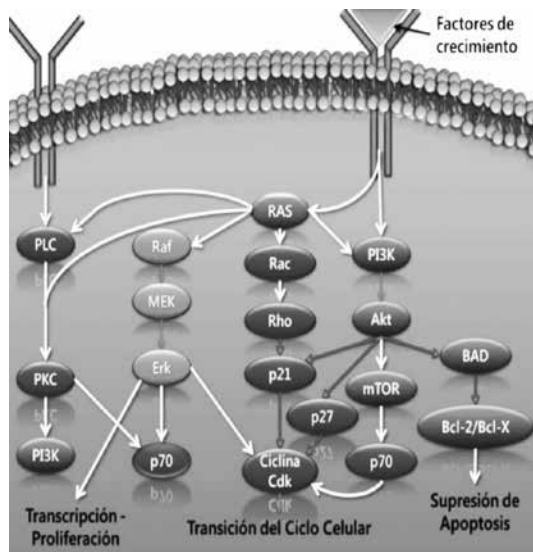


Figura 4. Vías de señalización Ras. Esta vía induce la activación de otras proteínas, principalmente proteínas que activan señales intracelulares para proliferación y progresión del ciclo celular. Tomado de Sandoval Usme, MC; 2012 (30)

Efectos clásicos de las estatinas

Se ha demostrado que las estatinas disminuyen la morbimortalidad cardiovascular entre los que se incluye reducción de mortalidad en pacientes con cardiopatía coronaria, enfermedad vascular cerebral (EVC), infarto del miocardio no fatal, progresión de aterosclerosis y aumento del tiempo en que se desarrollan eventos cardiovasculares mayores, entre otros³. En las guías de la American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) del 2013⁴, se hace énfasis en el uso de estatinas para la prevención primaria y secundaria de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Se encontraron cuatro grupos que se ven beneficiados con un nivel de evidencia alto. Aún en pacientes con niveles normales de colesterol y LDL, las estatinas se asocian con una disminución en casos de mortalidad cardiovascular⁵. Esto sugiere efectos pleiotrópicos de las estatinas que no siempre dependen de sus efectos en el colesterol.

Efectos pleiotrópicos de las estatinas

Fibrosis Hepática

La terapia para detener la progresión de fibrosis en enfermedad hepática crónica es necesaria. En el estudio Statin Use is Associated with a Reduced Risk of Fibrosis Progression in Chronic Hepatitis C⁶, se siguieron pacientes con fibrosis hepática avanzada y hepatitis C crónica. Se dividieron en un grupo que usaría estatinas y otro que no. El estudio demostró que las estatinas disminuyeron la progresión a fibrosis hepática por hepatitis C, mostrando un riesgo relativo de 0.32 (intervalo de confianza 0.10-0.99 con 95% de confianza) con respecto al grupo sin estatinas. Esto demostró que significativamente, las estatinas son un factor protector contra la progresión de la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis C.

Fibrosis pulmonar

La fibrosis pulmonar se caracteriza por cronicidad e inflamación y cicatrización de los alveolos y el tejido intersticial del pulmón. La sobrevida media es de tres años, aunque hay investigación para nuevos tratamientos, no hay uno con efecto substancial positivo. En un estudio reciente, ratones con fibrosis pulmonar inducida por bleomicina se dividieron en grupos tratados con atorvastatina y sin atorvastatina. Se observó disminución significativa en los infiltrados celulares alveolares y continuidad de los septos alveolares, disminución de los depósitos de colágeno y disminución de las especies reactivas de oxígeno en el grupo que usó atorvastatina⁷. La vía de señalización molecular específica no se ha dilucidado.

Tromboembolismo y proteína C reactiva

El estudio JUPITER⁸ propuso el uso de estatinas en la prevención de eventos tromboembólicos por sus efectos antiinflamatorio, inhibidor de la disfunción endotelial y

de disminución de factores procoagulantes como la proteína C reactiva y el dímero D. A 17,802 individuos se dividieron en dos grupos, uno que tomaría rosuvastatina y otro que no. Se les dio seguimiento durante 1.9 años y se observó una incidencia de eventos tromboembólicos de 0.18 por cada 100 individuos en la subpoblación que tomaba rosuvastatina, mientras que el otro grupo presentó una incidencia de 0.32 por cada 100 individuos, dando un riesgo relativo de 0.5625 de los usuarios de rosuvastatina contra el grupo de no rosuvastatina. Sin embargo, un meta-análisis posterior argumentó que no se hallaba diferencia entre el placebo y la rosuvastatina, entre 22 estudios analizados⁹.

Nefropatía inducida por medio de contraste

En un meta-análisis (1399 pacientes) se reportó una importante reducción en la incidencia de nefropatía inducida por medio de contraste en pacientes que tomaban un régimen de alta dosis de estatinas en comparación con aquellos pacientes que tomaban una dosis baja o placebo. Cinco estudios utilizaron atorvastatina y los otros dos simvastatina. En estos estudios se definió a la nefropatía inducida por medio de contraste como el aumento de la creatinina sérica en 0.5 mg/dl o más del 25%. Las dosis altas con estatinas redujeron la nefropatía en un 49%¹⁰. El estudio Novel Approaches for Preventing or Limiting Events (NAPLES) II asignó aleatoriamente pacientes con enfermedad renal crónica los cuales serían sometidos a procedimientos de angiografía coronaria a dosis única de atorvastatina alta (80 mg) (202 pacientes), o a placebo (208 pacientes). En el grupo de la atorvastatina la incidencia de la nefropatía inducida por medio de contraste fue de 6.7% mientras que en el grupo placebo fue de 18%. El efecto no se modificó por el grado de diabetes o de enfermedad renal crónica que tenían dichos individuos¹¹.

Nefropatía

Evidencias experimentales y un limitado cuerpo de datos clínicos sugieren también que las estatinas reducen la proteinuria y el declive de la función renal en la nefropatía. En un estudio de extensión abierto de tratamiento con rosuvastatina con más de 10,000 pacientes diversos a dosis recomendadas de 5-40mg/día durante 4 años¹², no se observó deterioro progresivo de la función renal. Las concentraciones séricas de creatinina fueron inferiores cuando se compararon con las iniciales, tanto de forma precoz como tardía en el curso de tratamiento; el efecto no se observó en el placebo. También la tasa de filtrado glomerular tendió a aumentar¹². En otro estudio, se evaluó el riesgo de los efectos adversos renales asociados con el uso de estatinas versus placebo y con el uso de altas dosis versus bajas dosis de estatinas en un total de 149,882 pacientes-año de seguimiento. No se mostró incremento en el riesgo de eventos renales adversos¹³.

Pancreatitis

Se ha propuesto a la reducción de colesterol en la bilis como el principal mecanismo del uso de estatinas para disminuir la incidencia de colecistolitiasis y por consiguiente reducir la pancreatitis. En un meta-análisis¹⁴ publicado recientemente en JAMA, con 113,800 sujetos con sobrepeso se encontró que 309 de ellos desarrollaron pancreatitis (134 personas tomando estatinas y 175 tomando placebo). Se demostró la utilidad de las estatinas ya que se observó un riesgo relativo de 0.77 (95% IC 0.62-0.97) de desarrollar pancreatitis en el grupo con estatinas en relación con el grupo sin estatinas¹⁴.

Peritoneo

En el estudio The Effect of Statin on Epithelial-Mesenchymal Transition in Peritoneal Mesothelial Cells¹⁵, se utilizaron ratas de

laboratorio las cuales, por medio de cateterismo intraperitoneal, fueron expuestas a soluciones con una alta concentración de glucosa y con líquido de diálisis peritoneal, a un grupo se les administró simvastatina y a otro grupo no. Posteriormente se midieron productos de la vía del mevalonato, y se observó que aquellos grupos a los que se les administró simvastatina se encontraban con el peritoneo preservado¹⁵.

Immuno-modulación

Las estatinas también pueden modular la diferenciación de linfocitos T *in vivo* e *in vitro*, produciendo un cambio de un perfil celular pro-inflamatorio de TH1 a uno anti-inflamatorio TH2. La activación del factor nuclear kappa B (NF-kB) promueve el desarrollo de TH1, y puede también ser inhibido por la atorvastatina. Se ha observado que un incremento del ligando CD40 (CD40L) en los linfocitos T aumenta significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares. Las estatinas interfieren con la señalización CD40/CD40L, disminuyendo su expresión. Las estatinas pueden regular la expresión de glucoproteínas unidas a membrana, denominadas moléculas MHC de clase II inducidas por el interferón gamma sobre células presentadoras de antígenos y como resultado reducen la activación de linfocitos TH1¹⁶.

Cáncer

Cuando las estatinas están en forma de lactona, no pueden inhibir la HMG-CoA reductasa, pero se ha demostrado que pueden inhibir el proteosoma, lo cual explicaría algunos de los efectos de las estatinas en los inhibidores de quinasa dependientes de ciclinas (CDKI) p21 y p27. En un meta-análisis reciente, se observó un efecto benéfico de las estatinas en la prevención de cáncer de hígado, presentando un riesgo relativo de 0.58 (95% IC 0.51-0.67) en usuarios de estatinas con respecto a los no usuarios¹⁷.

Disfunción eréctil

Se tiene la hipótesis de que las estatinas mejoran la función eréctil a través de efectos beneficiosos sobre el endotelio y la mayor disponibilidad de óxido nítrico. Su efecto sigue en investigación¹⁸.

Neuropatía diabética

Un grupo de investigadores del Hospital de la Universidad de Copenhague mostró que las estatinas reducían el riesgo de daño microvascular. Este estudio se realizó con más de 60,000 personas con diabetes. Se observó que las personas que tomaban estatinas tenían un riesgo 34% menor de desarrollar neuropatía diabética.¹⁹

Evento Vascular Cerebral

En un estudio reciente publicado en septiembre de 2014 en JAMA Neurology, se observó que en pacientes con un evento vascular cerebral (EVC), bajo tratamiento de estatinas que dejaba el tratamiento en el hospital aumentaban su mortalidad en un 84%.²⁰

Infecciones

Es justificable evaluar los efectos indirectos de las estatinas junto con las infecciones específicas, como la infección por *C. difficile*. Comparado con los no usuarios, los usuarios dentro del grupo de las estatinas tuvieron 78% menos probabilidad de presentar infección por *C. difficile* en el hospital (IC de 95% 0.75 a 0.81)²¹. Los autores observaron que el uso de estatinas disminuye el riesgo de este tipo de infección; lo cual es consistente con los resultados de otros estudios que investigaron correlaciones entre estatinas e infecciones.²¹

Trasplante cardíaco

En el caso de la pravastatina, un estudio realizado por Kobashigawa y colaboradores en 97 receptores de trasplante cardíaco que recibían triple terapia inmunosupresora con ciclosporina, azatioprina y predni-

sona demostró en el grupo de pacientes tratados con esta estatina una menor incidencia de rechazo agudo.²²

Trasplante renal

Kobashigawa y colaboradores realizaron un estudio en pacientes con trasplante renal²³, en el que se observó una reducción desde el 58% al 25% en pacientes que utilizaron pravastatina postrasplante. Otros estudios han llegado a conclusiones similares.²⁴

Estatinas e hipertensión

Se sabe que las estatinas tienen un efecto antiinflamatorio y pueden causar una pequeña reducción de la presión sistólica en pacientes con hipercolesterolemia, efecto que se ve aumentado en pacientes con una presión arterial basal elevada. La rosuvastatina ha demostrado reducción de los niveles de la proteína C reactiva (PCR), en asociación con una menor incidencia de eventos cardiovasculares²⁵. Las estatinas han demostrado potenciar la expresión de mRNA y proteínas de eNOS (sintetasa de óxido nítrico) en células endoteliales; y ya es bien sabido que el óxido nítrico tiene un efecto protector antiinflamatorio.²⁵

Reserva coronaria

En un estudio español de 2004²⁶ se estudiaron 21 pacientes con dislipidemia pero sin antecedentes clínicos de aterosclerosis. Se hizo una valoración basal de los pacientes y se realizó tratamiento con 20mg/día de atorvastatina. Entre los parámetros medidos estuvo la vasodilatación dependiente del endotelio y la reserva coronaria de la arteria descendente anterior. Se observó un incremento del 43% ($4,3 \pm 4,4\%$ contra el $6,2 \pm 3,8\%$; $p = 0,07$) en la vasodilatación dependiente del endotelio, y un incremento de 25% ($2,5 \pm 0,6$ contra el $3,1 \pm 0,8$; $p = 0,002$) en la reserva coronaria (en prueba con dipiridamol). Cabe destacar que en este estudio se midieron los parámetros de forma no invasiva por

ecocardiografía coronaria. También se observó disminución del grosor medio de la íntima de la arteria carótida. Un mayor incremento de la reserva coronaria se correlacionó con un nivel menor de cLDL final.

Fibrilación Auricular

Se realizó un metanálisis derivado de seis estudios de cohortes de la incidencia de fibrilación auricular (FA) en síndrome coronario agudo (SCA) donde se reportó que el tratamiento con estatinas se asoció con una reducción de 35% en el riesgo de FA de inicio reciente o recurrente en pacientes con SCA comparado con aquellos con tratamiento sin estatinas. La FA y la cardiopatía coronaria (CC) constituyen un padecimiento inflamatorio en donde la mieloperoxidasa (MPO) desempeña un papel significativo. Por otro lado, en la afección de FA o CC, los pacientes presentan niveles altos de proteína C reactiva (PCR) en sangre, y la concentración de PCR en sangre parece estar asociada con el total de tiempo que el paciente presenta FA y se correlaciona directamente con efectos adversos en pacientes con CC.²⁷

Efectos adversos adjudicados a las estatinas

Miopatía

Rabdomiolisis es la manifestación más grave de la miopatía asociada con estatinas. Se caracteriza por una concentración de creatinina cinasa sérica en más de 40 veces su valor normal.²⁸ La miopatía se define como dolor muscular asociado con un aumento de la creatinina cinasa mayor de 10 veces. Esta se presenta principalmente en los pacientes en los que están prescritos fármacos que interactúan con las estatinas²⁹.

Diabetes

Algunos datos sugieren que las estatinas reducen la función de las células pancreáticas y promueven la apoptosis, disminu-

yendo la secreción de insulina.¹⁸ En el estudio Justification for the Use of Statins in Primary Prevention (JUPITER)⁸, a un grupo de pacientes se le administró 20 mg de rosuvastatina diariamente y a otro grupo se le administró un placebo, y se observó una incidencia de diabetes 3% mayor en los pacientes que tomaban rosuvastatina.

Hepatopatía

Algunos estudios han mostrado que la incidencia de los niveles de transaminasas hepáticas mayor a tres veces el límite superior normal en los pacientes tratados con cualquier estatina y placebo (1.14% y 1.05% respectivamente)¹⁸

Cataratas

Se ha observado que provocan un desarrollo inadecuado de células epiteliales del cristalino, proporcionando un mecanismo para la aparición de cataratas.¹⁸

Demencia

En el 2012, la FDA añadió una advertencia de que algunos pacientes a los que se les administran estatinas pueden experimentar "pérdida de memoria mal definida" y "confusión". La inhibición excesiva de la síntesis de colesterol puede afectar a la integridad de las membranas de células neuronales.¹⁸

Conclusión

Se han adjudicado muchos efectos pleiotrópicos a las estatinas. Es importante que estos efectos se respalden en más ensayos clínicos en diversas poblaciones para poder considerar su uso en la práctica clínica diaria. Por el otro lado, las estatinas, como la mayoría de los fármacos, también tienen efectos secundarios que deben considerarse. Sus efectos pleiotrópicos se deben principalmente a la inhibición de síntesis de isoprenoides, que a su vez son precursores de diversas moléculas que pueden incluso llegar a regular el ciclo celular. Sin embargo, debemos recordar la utilidad original de las estatinas, como piedra angular en la prevención de aterosclerosis, como lo hacen ver las guías de ACC/AHA de 2013⁴.

Bibliografía

1. The Framingham Heart Study. 1948-2014. sitio: <https://www.framinghamheartstudy.org/>.
2. Tobert JA. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2003 Julio;(2): p. 517-526.
3. Gotto AM, LaRosa JC. The benefits of statin therapy--what questions remain? *Clin Cardiol*. 2005; 28(11): p. 499-503.
4. Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk in Adults: Synopsis of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Guideline. .
5. Buckert E, Ferrières J. Evidence supporting primary prevention of cardiovascular diseases with statins: Gaps between updated clinical results and actual practice. *ArchCardiovascDis*. 2014 Marzo; 107(3): p. 188-200.
6. Simon TG, King LY, Zheng H, Chung RT. Statin Use is Associated with a Reduced Risk of Fibrosis Progression in Chronic Hepatitis C. *J Hepatol*. 2014 Agosto 15;(14).
7. Zhu B, Ma AQ, Yang L, Dang XM. Atorvastatin attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis via suppressing iNOS expression and the CTGF (CCN2)/ERK signaling pathway. *Int J Mol Sci*. 2013 Diciembre 16; 14(12).
8. Mora S, Ridker PM. Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)--can C-reactive protein be used to target statin therapy in primary prevention? *Am J Cardiol*. 2006 Enero 16; 97(2A): p. 33A-41A.

9. Dorresteijn JAN, Visseren FLJ, Ridker PM, Wassink AMJ, Paynter NP, Steyerberg EW, et al. Estimating treatment effects for individual patients based on the results of randomised clinical trials. *BMJ*. 2011; 343: p. d5888.
10. Singh N, Lee JZ, Huang JJ, Low SW, Howe C, Pandit A, et al. Benefit of statin pretreatment in prevention of contrast-induced nephropathy in different adult patient population: systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2014 Agosto; 1(1): p. e000127.
11. Quintavalle C, Fiore D, De Micco F, Visconti G, Focaccio A, Golia B, et al. Impact of a High Loading Dose of Atorvastatin on Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Circulation*. 2012; 126: p. 3008-3016.
12. Vidt DG, Cressman MD, Harris S, Pear JS, Hutchinson HG. Rosuvastatin-induced arrest in progression of renal disease. *Cardiology*. 2004;(1): p. 52-60.
13. Bangalore S, Fayyad R, Laskey R, DeMicco D, Waters D. Statin and the Risk of Renal-Related Serious Adverse Events: Analysis from IDEAL, TNT, CARDS, ASPEN, SPARCL, and Other Placebo-Controlled Trials. *American Journal of Cardiology*. 2014..
14. Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P, Ford I, Lovato LC, Elam MB, et al. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *JAMA*. 2012 Agosto 22; 308(8): p. 804-11.
15. Chang TI, Kang HY, Kim KS, Lee SH, Nam BY, Paeng J, et al. The effect of statin on epithelial-mesenchymal transition in peritoneal mesothelial cells. *PLoS One*. 2014 Octubre 2; 9(10): p. e109628.
16. Rodríguez Perea AL, Montoya Guarín CJ, Velilla Hernández PA. Actividad inmunomoduladora de las estatinas y su efecto potencial sobre las células T reguladoras FOXP3+. *Iatreia (Medellín)*. 2011 Sep-Nov; 24(3): p. 287-298.
17. Shi M, Zheng H, Nie B, Gong W, Cui X. Statin use and risk of liver cancer: an update meta-analysis. *BMJ Open*. 2014 Septiembre 16; 4(9): p. e005399.
18. Desai CS, Martin SS, Blumenthal RS. Non-cardiovascular effects associated with statins. *BMJ*. 2014 Julio 17;(349): p. g3743.
19. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Statin use before diabetes diagnosis and risk of microvascular disease: a nationwide nested matched study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014 Noviembre; 2(11): p. 894-900.
20. Flint AC, Conell C, Rao VA, Klingman JG, Sidney S, Johnston SC, et al. Effect of Statin Use During Hospitalization for Intracerebral Hemorrhage on Mortality and Discharge Disposition. *JAMA Neurology*. 2014 Noviembre; 71(11): p. 1364-71.
21. Motzkus-Feagans CA, Pakyz A. Uso de estatinas y riesgo de infección por *Clostridium difficile* en hospitales. *Gut*. 2012; 61(11): p. 1538-42.
22. Kobashigawa J, Katznelson S, Laks H, Johnson J, Yeatman L, Wang X, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med*. 1995 Septiembre; 333(10): p. 621-7.
23. Katznelson S, Wilkinson A, Kobashigawa J, Wang X, Chia D, Ozawa M, et al. The effect of pravastatin on acute rejection after kidney transplantation--a pilot study. *Transplantation*. 1996 May 27; 61(10): p. 1469-74.
24. Trimarchi HM, Brennan S, González J, Suki W. Efectos de las estatinas en el trasplante renal. *MEDICINA (Buenos Aires)*. 2000; 60: p. 457-465.
25. Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, Chrissobolis S. Roles of Inflammation, Oxidative Stress, and Vascular Dysfunction in Hypertension. *BMJ*. 2014; 2104.
26. Tomás JP, Moya JL, Campuzano R, Barrios V, Megías A, Ruíz S, et al. Determinación no invasiva del efecto de atorvastatina en la microvasculatura coronaria y la función endotelial periférica de pacientes dislipémicos. *Revista Española de Cardiología*. 2004 Octubre; 57(10)(909-15).
27. Zhou X, Du J, Yuan J, Chen Y. El Tratamiento con Estatinas Pueden Reducir el Riesgo de FA en Pacientes con SCA: Metanálisis. *Int J Med Sci*. 2013 Octubre ; 10;(198-205).
28. Mansi I, Frei CR, Pugh MJ, Makris U, Mortensen EM. Statins and Musculoskeletal Conditions, Arthropathies, and Injuries. *JAMA INTERN Med*. 2013; 173(14): p. 1318-1326.
29. Talameh JA, Kitzmiller JP. Pharmacogenetics of Statin-Induced Myopathy: A Focused Review of the Clinical Translation of Pharmacokinetic Genetic Variants. *J Pharmacogenomics Pharmacoproteomics*. 2014 Abril; 5(2): p. 128.
30. Sandoval Usme MC. Mecanismos moleculares de la estatina sobre el cáncer. 2012.