

❖ REVISIÓN

Coenzima Q₁₀ versus vitamina D en el manejo de las mialgias asociadas a estatinas

Coenzyme Q₁₀ versus vitamin D when handling myalgias associated to statins

Ferreira Alfaya FJ ID 0000-0002-6805-0608

Farmacéutico en Centro Penitenciario de Melilla, Melilla, España. Farmacéutico Comunitario (Farmacia Alfonso XIII), Melilla, España.

Conflicto de Intereses/Competing Interest: Ninguno que declarar

Financiación/Funding: Sin financiación

RESUMEN

Introducción: Las estatinas han mostrado ser una herramienta esencial en la prevención de eventos cardiovasculares, sin embargo, sus efectos adversos sobre el músculo esquelético son frecuentes y motivan la falta de adherencia al tratamiento. Se ha sugerido en diferentes estudios que la suplementación de vitamina D o de coenzima Q₁₀ podrían revertir este inconveniente.

Objetivo: El objetivo de este trabajo es revisar y comparar la evidencia disponible sobre coenzima Q₁₀ y la vitamina D como posibles candidatos para el manejo de las mialgias asociadas a estatinas.

Método: Se ha realizado una búsqueda bibliográfica de la literatura, las bases de datos consultadas fueron Medline a través de PubMed y Scopus.

Resultados: Los ensayos clínicos que evaluaron la suplementación de coenzima Q₁₀ con este fin obtuvieron conclusiones dispares, la suplementación oral aumentó las

CÓMO CITAR ESTE TRABAJO/ HOW TO CITE THIS PAPER

Ferreira Alfaya F. Coenzima Q₁₀ versus vitamina D en el manejo de las mialgias asociadas a estatinas. Pharm Care Esp. 2021; 23(2):172-187

Fecha de recepción: 23/09/2020 **Fecha de aceptación:** 15/03/2021

Correspondencia: Francisco J Ferreira Alfaya

Correo electrónico: ferre1605@gmail.com



Coenzima Q₁₀ versus vitamina D en el manejo de las mialgias asociadas a estatinas

Ferreira Alfaya FJ.

❖ REVISIÓN

concentraciones séricas, pero no se ha confirmado con claridad que este incremento se transfiera al tejido musculo-esquelético ya que pocos ensayos emplearon biopsias, además, cuando se emplearon arrojaron resultados contrapuestos. Respecto a la vitamina D, destacaron estudios transversales y retrospectivos en los que se evidenció que la hipovitaminosis D se asocia a exacerbación de estas miopatías asociadas, en cambio, los ensayos que valoraron la suplementación no obtuvieron una evidencia unánime.

Conclusión: No se pueden recomendar suplementos de coenzima Q₁₀ de modo confiable para tratar mialgias asociadas a estatinas. El estatus de vitamina D al inicio de la terapia con estatinas es un buen marcador de riesgo y mejora el pronóstico de las mialgias asociadas, en cambio, se necesitan más ensayos clínicos controlados con placebo para contrastar la utilidad en suplementación.

Palabras Clave: *Miopatía; estatina; inhibidores de HMG-CoA reductasa; músculo esquelético; coenzima Q₁₀; vitamina D.*

173

ABSTRACT

Introduction: Statins have shown to be an essential tool in the prevention of cardiovascular events. However, their adverse effects on skeletal muscle are common and lead to lack of adherence to treatment. Different studies suggest that vitamin D or coenzyme Q₁₀ supplementation could reverse this problem.

The aim of this work is to review and compare the available evidence on coenzyme Q₁₀ and vitamin D as possible candidates for the management of statin-related myalgias.

Method: A bibliographic search of literature was conducted, databases consulted were Medline through Pubmed and Scopus.

Results: Clinical trials that evaluated coenzyme Q₁₀ supplementation obtained disparate results. Oral supplementation increased coenzyme Q₁₀ serum concentrations, but it has not been confirmed clearly that this increase is transferred to muscular-skeletal tissue,

Coenzima Q₁₀ versus vitamina D en el manejo de las mialgias asociadas a estatinas

Ferreira Alfaya FJ.

❖ REVISIÓN

since few trials used biopsies, and when applied, opposing results were obtained. With regard to vitamin D, some cross-sectional and retrospective studies stand out. They showed hypovitaminosis D is associated with statin-related myalgias exacerbation. However, trials that assessed its supplementation did not obtain unanimous evidence.

Conclusion: Coenzyme Q₁₀ supplements cannot be recommended reliably to treat statin-related myalgias. Vitamin D status at the beginning of statin therapy is a good risk marker and improves statin-related myalgias prognosis, but more placebo-controlled clinical trials are needed to prove its supplementation usefulness.

Keywords: *myopathy; statins; HMG-CoA reductase inhibitors; skeletal muscle; coenzyme Q10; vitamin D.*

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares han sido la principal causa de defunción en todo el mundo durante los últimos 12 años¹.

Las estatinas reducen significativamente este riesgo^{2,3}, cada vez más crucial en una población que envejece¹, siendo actualmente el grupo farmacológico más empleado en el manejo de la hipercolesterolemia^{4,5}, factor de riesgo de la aterosclerosis, que conduce a enfermedad coronaria^{6,7}.

Sin embargo, sus efectos adversos sobre el músculo esquelético conocidos como SAMS (Statin-Associated Muscle Symptoms), que pueden abarcar desde elevaciones asintomáticas de la creatinquinasa (CK), miopatías hasta rabdiomiolisis^{2,3,8-11}, asociadas han llegado al 60% en estudios observacionales¹² y dificultan la adherencia al tratamiento o el establecimiento del mismo^{1,5,7,9,13}. La incidencia es mayor en estatinas liposolubles, como la simvastatina y la atorvastatina, en cambio, la fluvastatina o la rosuvastatina se asocian a un riesgo menor³.

Coenzima Q₁₀ versus vitamina D en el manejo de las mialgias asociadas a estatinas

Ferreira Alfaya FJ.

❖ REVISIÓN

Entre los factores predisponentes a padecer SAMS destacan la edad avanzada, comorbilidades y sus tratamientos concomitantes, factores genéticos¹⁴ y metabólicos¹⁵.

Actualmente existen diferentes hipótesis mecanicistas para la aparición de las SAMS^{2,6,9,10,13}, por tanto, no existe una evidencia consistente sobre su abordaje terapéutico más adecuado. Otros autores señalan que la aparición de las SAMS podría ser multifactorial^{4,6,15}. La deficiencia de vitamina D y la depleción de coenzima Q₁₀ (CoQ₁₀) inherente a la terapia con estatina son las causas más estudiadas.

Se necesitan estrategias terapéuticas en el manejo de las SAMS con el fin de que un mayor número de pacientes se pueda beneficiar del tratamiento con estatinas. La falta de adherencia a estatinas implica la aplicación de tratamientos más costosos^{5,16}. Actualmente el farmacéutico comunitario dispone de presentaciones de indicación farmacéutica basadas en la vitamina D o en la CoQ₁₀ con este fin. El objetivo de la presente revisión es revisar y comparar la evidencia disponible sobre coenzima Q₁₀ y la vitamina D como posibles candidatos para el manejo de las mialgias asociadas a estatinas.

175

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica hasta el 31 de agosto de 2020 en las bases de datos Medline a través de PubMed y Scopus. Las palabras claves empleadas fueron: “myopathy”, “statins”, “HMG-CoA reductase inhibitors”, “skeletal muscle”, “coenzyme Q10” y “vitamin D”. Se incluyeron revisiones, ensayos clínicos y estudios de metaanálisis publicadas en los últimos 15 años. Se excluyó la experimentación animal. No se aplicaron restricciones por idioma.

Coenzima Q₁₀ versus vitamina D en el manejo de las mialgias asociadas a estatinas

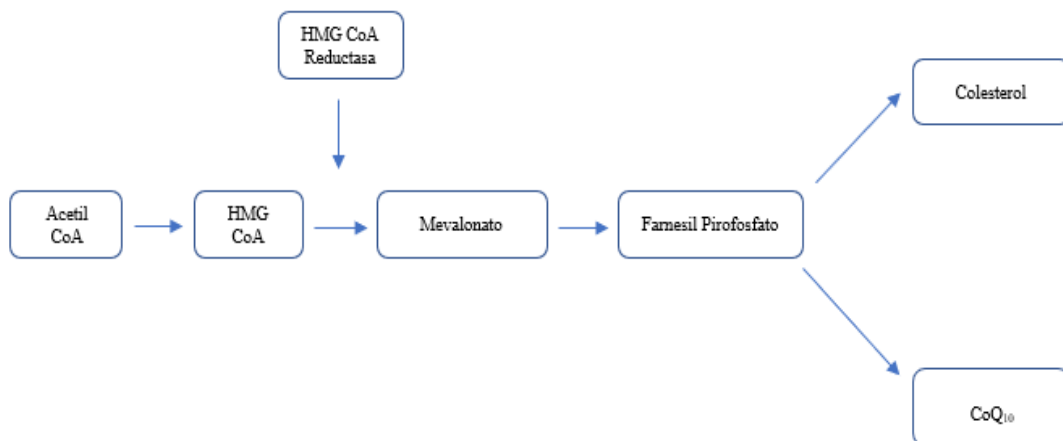
Ferreira Alfaya FJ.

❖ REVISIÓN

RESULTADOS

1. CoQ₁₀

Las estatinas intervienen sobre el paso limitante de la síntesis del colesterol mediante una elevada actividad inhibitoria sobre la HMG CoA reductasa (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa), ruta metabólica compartida con la CoQ₁₀ siendo también producto final^{6,11,16-19}.



176

Figura 1: Ruta del mevalonato (biosíntesis de colesterol).

Por tanto, la inhibición de la síntesis de colesterol por estatinas implica también depleción de CoQ₁₀, dado su papel crucial en la cadena transportadora de electrones y en la transferencia energética al músculo esquelético, se sugiere que el aporte exógeno de CoQ₁₀ para compensar esta pérdida y prevenir sus consecuencias clínicas^{2,9,12,13,16,17}.

Por otro lado, la CoQ₁₀ es un potente antioxidante y se ha propuesto que el estrés oxidativo derivado de la terapia con estatinas podría tener un rol crítico en la génesis de las SAMS^{4,6,19}.

Coenzima Q₁₀ versus vitamina D en el manejo de las mialgias asociadas a estatinas

Ferreira Alfaya FJ.

❖ REVISIÓN

Efectos de la suplementación oral sobre las concentraciones tisulares de CoQ₁₀

Diferentes ensayos clínicos han mostrado un aumento significativo de los niveles séricos de CoQ₁₀ con la suplementación oral^{17,20,21}, pero la evidencia de que este aumento se traslada a tejidos diana no es concluyente, según los resultados obtenidos en los ensayos que incluyeron biopsia muscular^{9,18,22}, por ejemplo, Keith et al. observaron una elevación significativa en las concentraciones de CoQ₁₀ en plasma pero no se tradujo en aumentos de los niveles en músculo esquelético¹⁰.

Efectos clínicos de la suplementación de CoQ₁₀ en pacientes intolerantes a estatinas

Los ensayos clínicos para evaluar este empleo de suplementos de CoQ₁₀ obtuvieron resultados contradictorios. Banach et al. en su meta-análisis no detectó efectos significativos con esta estrategia terapéutica en la mitigación del dolor¹³, en cambio, en un meta-análisis posterior, Qu et al. concluyó que la administración exógena de CoQ₁₀ fue útil en el tratamiento de las SAMS².

Taylor et al. desarrolló un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo en pacientes con SAMS tratados con 20 mg diarios de simvastatina, al grupo experimental se le asignó 600 mg diarios de ubiquinol, el dolor muscular (estimado mediante cuestionario validado: Brief Pain Inventory questionnaire (BPI)) y la capacidad aeróbica (VO₂ max) fueron tomados en el inicio y al final de las 8 semanas de ensayo, el grupo tratado con ubiquinol obtuvo mayores niveles séricos de CoQ₁₀, sin embargo, no se establecieron diferencias en la severidad de las SAMS fuerza muscular y capacidad aeróbica respecto al grupo placebo²⁰. Bogsrud et al. alcanzaron la misma conclusión con la coadministración de CoQ₁₀ y selenio respecto al placebo²¹.

Algunos ensayos mostraron resultados favorables a este empleo de suplementos de CoQ₁₀, pero tuvieron debilidades considerables en sus diseños: Zhlatohlavek et al.

Coenzima Q₁₀ versus vitamina D en el manejo de las mialgias asociadas a estatinas

Ferreira Alfaya FJ.

❖ REVISIÓN

observó evaluación clínica favorable, medida en escala de dolor del 1 al 10, tras 6 meses de seguimiento en pacientes en los que se administró 60 mg de ubiquinol¹⁷, se trató de un ensayo clínico abierto sin grupo placebo en el que los participantes fueron previamente informados de los beneficios potenciales de la suplementación, mientras Parker et al. emplearon 600 mg de ubiquinona obteniendo una mejoría significativa en la mitigación de las SAMS evaluada mediante cuestionario BPI²³, sin embargo, se trató de un estudio no ciego, pudiendo afectar a los resultados el reconocido efecto placebo. Recientemente, en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 3 meses con 60 pacientes tratados con intolerancia previa estatina, Derosa et al. observaron que la administración diaria de 100 mg de CoQ₁₀ y la reducción de la dosis hipolipemiente habitual, una mejoría clínica estimada mediante la Escala visual analógica (VAS), sin embargo, no se detectaron cambios significativos respecto al grupo placebo²⁴.

178

2. Vitamina D*Relación entre la deficiencia de vitamina D y el desarrollo de intolerancia a estatina*

Se ha propuesto como un posible factor de riesgo modificable, el 25 hidroxicolecalciferol (25 (OH) D), pues ha mostrado ser un marcador útil en el manejo y diagnóstico de las SAMS^{8,25}, de hecho, la vitamina D está presente en el músculo esquelético e implicada en el metabolismo del calcio, por otro lado, síntomas asociados a la hipovitaminosis D son la debilidad muscular y mialgia^{11,26}. Se ha sugerido en distintos estudios que la normalización de estos niveles podrían aliviar tal efecto adverso en pacientes hipercolesterolémicos tratados con estatinas con deficiencia recurrente de vitamina D^{7,8,11}.

Coenzima Q₁₀ versus vitamina D en el manejo de las mialgias asociadas a estatinas

Ferreira Alfaya FJ.

❖ REVISIÓN

Un estudio de cohorte retrospectivo estudió esta relación y trato de establecer un valor umbral de 25 (OH) D para identificar a pacientes con mayor riesgo a padecer SAMS. Se contó con las historias clínicas de 1160 pacientes tratados con estatina. Este estudio estableció que niveles inferiores a 15 ng/ml tienen una elevada precisión predictiva para este efecto secundario²⁷. Posteriormente, en un estudio transversal retrospectivo de 5907 pacientes ≥ 40 años de edad se apoyó esta hipótesis. Se categorizaron dos grupos como <15 ng/ml o ≥ 15 ng/ml de biomarcador 25 (OH) D, observándose que en el grupo <15 ng/ml se asoció a casi el doble de posibilidades de notificar síntomas musculoesqueléticos en quienes estaban tratados con estatinas²⁸.

Ovesjö M-L et al. emplearon muestras de suero de un estudio observacional prospectivo, en el que se emplearon los parámetros de 127 pacientes tratados con estatinas. Los pacientes que tuvieron niveles séricos inferiores a 50 nmol/l antes del comienzo del tratamiento con estatina tenían un riesgo de hasta cuatro veces superior a desarrollar SAMS en comparación con quienes superaban dicho umbral²⁵.

En 2019, un estudio transversal reciente examinó a 1210 pacientes tratados con estatinas encontró una correlación moderada-fuerte entre la deficiencia de vitamina D y SAMS⁸.

Efectos de la suplementación de vitamina D en pacientes intolerantes a estatina

Algunos estudios sugieren que la deficiencia de vitamina D es un problema reversible con dosis de 50.000-100.000 UI semanales, del mismo modo las SAMS también podrían revertirse^{7,11,29}.

Riche et al. realizaron una revisión retrospectiva de las historias clínicas de 105 pacientes que se diferenciaron en dos grupos en base a su estatus en vitamina D, considerándose el nivel umbral para la suficiencia como ≥ 32 ng/ml. Los niveles bajos de vitamina D se

Coenzima Q₁₀ versus vitamina D en el manejo de las mialgias asociadas a estatinas

Ferreira Alfaya FJ.

❖ REVISIÓN

asociaron significativamente a la aparición de SAMS ($p=0,048$). Tras la administración de suplementos de vitamina D durante 6 meses, se observó una mejoría clínica global aumentando la tasa de participantes tolerantes a estatina al finalizar el estudio, más destacada en aquellos pacientes con niveles inferiores 20 ng/ml de 25 (OH) D al inicio del estudio²⁶.

Kang et al. realizaron un estudio de cohorte retrospectivo en pacientes con deficiencia previa de vitamina D y que no pudieron mantener su tratamiento con estatina. Tras la intervención con suplementación y posterior mantenimiento de valores séricos de 25 (OH) D superiores a 30 ng/ml, todos los participantes pudieron mantener los doce meses de estudio la terapia con estatinas tras la reintroducción del mismo⁵.

Un estudio de 6 meses que contó con 134 pacientes intolerantes a la terapia con estatinas y niveles séricos de 25 (OH) D inferiores a 32 ng/ml evaluó la suplementación de 50.000-100.000 UI para corregir la insuficiencia y la compatibilidad del tratamiento con estatina tras su reintroducción posterior. Tras 24 meses de seguimiento, el biomarcador sérico 25 (OH) D ascendió de 23 ng/ml a 55 ng/ml ($P<0,0001$), mientras el colesterol-LDL se redujo de 158 mg/dl a 84 mg/dl ($P<0,0001$). La intolerancia a estatinas se resolvió de manera segura gracias a la suplementación en la mayoría de los casos (88-95%)²⁹. En pacientes con deficiencia de vitamina D, el ascenso gradual de 25 (OH) D gracias a la suplementación, se acompañó paralelamente a un descenso de hipercolesterolemia gracias a la permanencia del tratamiento con estatinas.

Un estudio prospectivo con 621 participantes tratados con estatinas realizado por Ahmed et al., trató de determinar si las SAMS pudieran revertirse sin interrumpir la terapia con estatina con suplementación de vitamina D. 128 pacientes con SAMS presentaron niveles de 25 (OH) D inferiores a 32 ng/ml en el punto de partida y se les administró suplementación para corregir tales valores. Este estudio demostró que la

Coenzima Q₁₀ versus vitamina D en el manejo de las mialgias asociadas a estatinas

Ferreira Alfaya FJ.

❖ REVISIÓN

mayoría de los pacientes no experimentaban SAMS tras la normalización de los valores en suero de 25 (OH) D³⁰.

En cambio, en un ensayo clínico de 150 pacientes con una edad media de 60 años, intolerantes a estatinas y bajo estatus de vitamina D, tras suspensión de tratamiento hipolipemiante y dos periodos de carga de tres semanas, de 100.000 UI semanales y 50.000 respectivamente, previos al reinicio de la terapia con estatina, el nivel medio de 25 (OH) D aumentó de 21 a 40 ng/ml de media en la población de estudio. Sin embargo, la corrección de esta deficiencia no se acompañó de una reversión significativa de las SAMS, como medida de resultado primaria se estudió el porcentaje de pacientes que no presentaron SAMS tras el reintroducción de la terapia con estatinas³¹.

Los ensayos clínicos que evaluaron la suplementación de CoQ₁₀ o vitamina D en la mitigación de las SAMS pueden verse en el Anexo I

DISCUSIÓN

Los diseños de los ensayos clínicos que evaluaron la CoQ₁₀ con este fin tuvieron diseños muy diferentes, por tanto, cobra sentido la disparidad inquietante de resultados obtenidos. El periodo de seguimiento, estatinas empleadas o suplementos empleados (ubiquinina o ubiquinol) y sus dosis, fueron variables, siendo objeto de debate qué dosis alcanzaría un nivel umbral efectivo^{2,12,23}. En el conjunto de ensayos clínicos, la simvastatina y la atorvastatina han prevalecido sobre las demás estatinas. El empleo de la estatina fue irregular: Algunos ensayos redujeron la dosis a la mitad²⁴, interrumpieron el tratamiento antes del estudio^{12,20,24} o durante el mismo⁹.

Los ensayos clínicos que evaluaron este empleo de suplementos de CoQ₁₀, ante la dificultad de diagnosticar SAMS y distinguirlas de las miopatías no relacionadas con el empleo de estatina, dio lugar a criterios de inclusión selectivos que en muchas ocasiones

Coenzima Q₁₀ versus vitamina D en el manejo de las mialgias asociadas a estatinas

Ferreira Alfaya FJ.

❖ REVISIÓN

han tenido como resultado tamaños de muestra pequeños y la extrapolación de sus hallazgos a la población general ha supuesto una limitación importante^{16,23}. Además, no existen test específicos para este tipo de mialgias¹² y la interpretación de sus síntomas puede ser muy variable entre individuos^{2,33} con un marcado efecto placebo^{17,34}, de interés en la lectura de resultados en ensayos no ciegos como el llevado a cabo por Parker et al.²³ siendo una más notable por el predominio de medidas de resultado subjetivas como cuestionarios^{9,20,21,34}, escala del 1 al 10¹⁷, o VAS^{24,35} sus ensayos clínicos. Han sido pocos los ensayos clínicos que contaron con biopsia musculo-esquelética, esta herramienta es necesaria para comprobar que la suplementación es finalmente eficaz, o al menos alcanza, el músculo esquelético con el beneficio esperado.

Los ensayos que evaluaron la relación del estatus de vitamina D con la irrupción de mialgias estuvieron mejor diseñados con protocolos más estandarizados^{8,25,27,28}. Sin embargo, grandes tamaños de muestra implicaron el riesgo de la inclusión de miopatías no relacionadas al empleo de estatina que también pueden mejorar con el aporte exógeno de vitamina D. En los estudios que valoraron la suplementación de vitamina D, los criterios de exclusión fueron similares en todos los estudios encontrados en la búsqueda, se excluyeron pacientes con tratamiento previo de corticosteroides o vitamina D que pudiera interferir en los resultados y pacientes con antecedentes de efectos adversos musculares graves^{1,30}, en cambio, las estatinas empleadas y sus estrategias de dosificación fueron modificadas tras la reintroducción de la terapia con estatinas con la suficiencia de la vitamina D establecida, ha supuesto una dificultad en atribuir estos beneficios a la suplementación o a una nueva estrategia hipocolesterolemiantes, la escasez de estudios ciegos controlados con placebo también supone una debilidad en la mayoría de los estudios que valoraron la suplementación de vitamina D en el manejo de las SAMS¹.

Coenzima Q₁₀ versus vitamina D en el manejo de las mialgias asociadas a estatinas

Ferreira Alfaya FJ.

❖ REVISIÓN

CONCLUSIONES

- El empleo de suplementos de CoQ₁₀ para mitigar las SAMS ha sido evaluado en multitud de ensayos clínicos con resultados contradictorios lejos de una evidencia concluyente, a pesar disponer base teórica mecanicista sólida. Actualmente no se puede recomendar su suplementación de modo confiable, se necesitan estudios mejor diseñados y estandarizados, que incluyan mediciones de concentraciones de CoQ₁₀ en tejido diana ante el predominio de medidas de resultado subjetivas.
- Respecto a la vitamina D, los estudios arrojaron una evidencia empírica contundente de que un buen estatus en el inicio del tratamiento mejora la tolerancia a estatinas, se ha demostrado de manera uniforme que después de la suplementación con vitamina D y establecimiento de su suficiencia, las estatinas pueden reintroducirse con éxito. Sin embargo, la suplementación debe ser probada en ensayos controlados con placebo y actualmente es prematuro recomendar suplementos de vitamina D con este fin.
- El elevado valor predictor del estatus de vitamina D para el pronóstico de las SAMS podría ser útil para descartar mialgias no relacionadas con el empleo de estatina y poder aumentar el tamaño de muestra en ensayos que valoren nuevas estrategias para el manejo de las SAMS.

183

BIBLIOGRAFÍA

1. Lowe K, Kubra KT, He ZY, Carey K. Vitamin D Supplementation to Treat Statin-Associated Muscle Symptoms: A Review. Sr Care Pharm. 2019. 1;34(4):253–7. DOI: 10.4140/TCP.n.2019.253.
2. Qu H, Guo M, Chai H, Wang W-T, Gao Z-Y, Shi D-Z. Effects of Coenzyme Q10 on Statin-Induced Myopathy: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Am Heart Assoc. 2018 02;7(19): e009835. DOI: 10.1161/JAHA.118.009835
3. Magni P, Macchi C, Morlotti B, Sirtori CR, Ruscica M. Risk identification and possible countermeasures for muscle adverse effects during statin therapy. Eur J Intern Med. 2015;26(2):82–8. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.01.002

Coenzima Q₁₀ versus vitamina D en el manejo de las mialgias asociadas a estatinas

Ferreira Alfaya FJ.

❖ REVISIÓN

4. Liu A, Wu Q, Guo J, Ares I, Rodríguez J-L, Martínez-Larrañaga M-R, et al. Statins: Adverse reactions, oxidative stress and metabolic interactions. *Pharmacol Ther.* 2019;195:54–84. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.10.004
5. Kang JH, Nguyen Q-N, Mutka J, Le QA. Rechallenging Statin Therapy in Veterans With Statin-Induced Myopathy Post Vitamin D Replenishment. *J Pharm Pract.* 2017;30(5):521–7. DOI: 10.1177/0897190016674407
6. Sirvent P, Mercier J, Lacampagne A. New insights into mechanisms of statin-associated myotoxicity. *Curr Opin Pharmacol.* 2008;8(3):333–8. DOI: 10.1016/j.coph.2007.12.010
7. Glueck CJ, Abuchaibe C, Wang P. Symptomatic myositis-myalgia in hypercholesterolemic statin-treated patients with concurrent vitamin D deficiency leading to statin intolerance may reflect a reversible interaction between vitamin D deficiency and statins on skeletal muscle. *Med Hypotheses.* 2011;77(4):658–61. DOI: 10.1016/j.mehy.2011.07.007
8. Pennisi M, Di Bartolo G, Malaguarnera G, Bella R, Lanza G, Malaguarnera M. Vitamin D Serum Levels in Patients with Statin-Induced Musculoskeletal Pain. *Dis Markers.* 2019; 2019:3549402. DOI: 10.1155/2019/3549402
9. Littlefield N, Beckstrand RL, Luthy KE. Statins' effect on plasma levels of Coenzyme Q10 and improvement in myopathy with supplementation. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2014; 26(2):85–90. DOI: 10.1002/2327-6924.12046
10. Keller DL. Coenzyme Q10 and statin-induced myopathy--I. *Mayo Clin Proc.* 2015 ;90(3):419–20. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.01.006
11. Gupta A, Thompson PD. The relationship of vitamin D deficiency to statin myopathy. *Atherosclerosis.* 2011; 215(1):23–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.039
12. Zaleski AL, Taylor BA, Thompson PD. Coenzyme Q10 as Treatment for Statin-Associated Muscle Symptoms-A Good Idea, but.... *Adv Nutr.* 2018. 01;9(4):519S-523S. DOI: 10.1093/advances/nmy010
13. Banach M, Serban C, Sahebkar A, Ursoniu S, Rysz J, Muntner P, et al. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2015; 90(1):24–34. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.08.021
14. Turner RM, Pirmohamed M. Statin-Related Myotoxicity: A Comprehensive Review of Pharmacokinetic, Pharmacogenomic and Muscle Components. *J Clin Med.* 2019; 20;9(1). DOI: 10.3390/jcm9010022
15. Harper CR, Jacobson TA. Evidence-based management of statin myopathy. *Curr Atheroscler Rep.* 2010; 12(5):322–30. DOI: 10.1007/s11883-010-0120-9
16. Taylor BA. Does Coenzyme Q10 Supplementation Mitigate Statin-Associated Muscle Symptoms? Pharmacological and Methodological Considerations. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2018; 18(2):75–82. DOI: 10.1007/s40256-017-0251-2
17. Zlatohlavek L, Vrablik M, Grauova B, Motykova E, Ceska R. The effect of coenzyme Q10 in statin myopathy. *Neuro Endocrinol Lett.* 2012;33 Suppl 2:98–101.
18. Apostolopoulou M, Corsini A, Roden M. The role of mitochondria in statin-induced myopathy. *Eur J Clin Invest.* 2015; 45(7):745–54. DOI: 10.1111/eci.12461
19. Ahmadi Y, Ghorbanihaghjo A, Naghi-Zadeh M, Yagin NL. Oxidative stress as a possible mechanism of statin-induced myopathy. *Inflammopharmacology.* 2018 ;26(3):667–74. DOI: 10.1007/s10787-018-0469-x
20. Taylor BA, Lorson L, White CM, Thompson PD. A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with confirmed statin myopathy. *Atherosclerosis.* 2015; 238(2):329–35. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.016

Coenzima Q₁₀ versus vitamina D en el manejo de las mialgias asociadas a estatinas

Ferreira Alfaya FJ.

❖ REVISIÓN

21. Bogsrud MP, Langslet G, Ose L, Arnesen K-E, Sm Stuen MC, Malt UF, et al. No effect of combined coenzyme Q10 and selenium supplementation on atorvastatin-induced myopathy. *Scand Cardiovasc J*. 2013; 47(2):80–7. DOI: 10.3109/14017431.2012.756119
22. Braillon A. Coenzyme Q10 and statin-induced myopathy--II. *Mayo Clin Proc*. 2015 ;90(3):420. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.01.005
23. Parker BA, Gregory SM, Lorson L, Polk D, White CM, Thompson PD. A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with statin myopathy: rationale and study design. *J Clin Lipidol*. 2013; 7(3):187–93. DOI: 10.1016/j.jacl.2013.02.002
24. Derosa G, D'Angelo A, Maffioli P. Coenzyme q10 liquid supplementation in dyslipidemic subjects with statin-related clinical symptoms: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Drug Des Devel Ther*. 2019; 13:3647–55. DOI: 10.2147/DDDT.S223153
25. Ovesjö M-L, Skilving I, Bergman P, Rane A, Ekström L, Björkhem-Bergman L. Low Vitamin D Levels and Genetic Polymorphism in the Vitamin D Receptor are Associated with Increased Risk of Statin-Induced Myopathy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016 ;118(3):214–8. DOI: 10.1111/bcpt.12482
26. Riche KD, Arnall J, Rieser K, East HE, Riche DM. Impact of vitamin D status on statin-induced myopathy. *J Clin Transl Endocrinol*. 2016; 6:56–9. DOI: 10.1016/j.jcte.2016.11.002
27. Palamaner Subash Shantha G, Ramos J, Thomas-Hemak L, Pancholy SB. Association of vitamin D and incident statin induced myalgia--a retrospective cohort study. *PLoS ONE*. 2014;9(2): e88877. DOI: 10.1371/journal.pone.0088877
28. Morioka TY, Lee AJ, Bertisch S, Buettner C. Vitamin D status modifies the association between statin use and musculoskeletal pain: a population based study. *Atherosclerosis*. 2015; 238(1):77–82. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.11.012
29. Khayznikov M, Hemachandra K, Pandit R, Kumar A, Wang P, Glueck CJ. Statin Intolerance Because of Myalgia, Myositis, Myopathy, or Myonecrosis Can in Most Cases be Safely Resolved by Vitamin D Supplementation. *N Am J Med Sci*. 2015; 7(3):86–93. DOI: 10.4103/1947-2714.153919
30. Ahmed W, Khan N, Glueck CJ, Pandey S, Wang P, Goldenberg N, et al. Low serum 25 (OH) vitamin D levels (<32 ng/mL) are associated with reversible myositis-myalgia in statin-treated patients. *Transl Res*. 2009; 153(1):11–6. DOI: 10.1016/j.trsl.2008.11.002
31. Glueck CJ, Budhani SB, Masineni SS, Abuchaibe C, Khan N, Wang P, et al. Vitamin D deficiency, myositis-myalgia, and reversible statin intolerance. *Curr Med Res Opin*. 2011; 27(9):1683–90. DOI: 10.1185/03007995.2011.598144
32. Taylor BA, Lorson L, White CM, Thompson PD. Low vitamin D does not predict statin associated muscle symptoms but is associated with transient increases in muscle damage and pain. *Atherosclerosis*. 2017; 256:100–4. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.011
33. Ruisinger JF, Moriarty PM, Backes JM. Coenzyme Q10 for statin-associated myalgia. *Am J Health Syst Pharm*. 2018 15;75(2):14–5. DOI: 10.2146/ajhp170551
34. Skarlovnik A, Janić M, Lunder M, Turk M, Šabovič M. Coenzyme Q10 supplementation decreases statin-related mild-to-moderate muscle symptoms: a randomized clinical study. *Med Sci Monit*. 2014; 6; 20:2183–8. DOI: 10.12659/MSM.890777
35. Bookstaver DA, Burkhalter NA, Hatzigeorgiou C. Effect of coenzyme Q10 supplementation on statin-induced myalgias. *Am J Cardiol*. 2012; 15;110(4):526–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.04.026

Coenzima Q₁₀ versus vitamina D en el manejo de las mialgias asociadas a estatinas

Ferreira Alfaya FJ.

❖ REVISIÓN

ANEXO I: Ensayos clínicos que evaluaron la suplementación de CoQ₁₀ o vitamina D en la mitigación de las SAMS

| Autor, año | Diseño del estudio | Tamaño de muestra | Duración | Sustancia suplementada y dosis | Dosis diaria de estatina | Medidas de resultado primarias | Principales hallazgos |
|--|---|-------------------|-----------|------------------------------------|---|---|--|
| Ensayos clínicos que evaluaron la suplementación de CoQ₁₀ en la mitigación de las SAMS | | | | | | | |
| Keith et al, 2008 | Aleatorizado, ciego y controlado con placebo | 39 | 2 meses | 150 mg ubiquinona | A, C, L, P o S (diferentes dosis) | Concentraciones plasmáticas y en tejido muscular de CoQ ₁₀ | La suplementación aumentó significativamente los niveles plasmáticos de CoQ ₁₀ pero no influyó en tejido musculoesquelético |
| Zlatohlavek et al, 2012 | Ensayo clínico abierto | 28 | 6 meses | 60 mg ubiquinol | A, F, L, P, R o S (diferentes dosis) | Dolor y debilidad muscular mediante escala 1 – 10 | La suplementación de CoQ ₁₀ aumentó los niveles plasmáticos y previno o redujo las SAMS |
| Bookstaver et al, 2012 | Aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo | 76 | 3 meses | 120 mg ubiquinona | A, P o R (diferentes dosis) | VAS | Mejoría clínica con CoQ ₁₀ no más efectiva que el placebo |
| Bogsrud et al, 2013 | Prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo | 43 | 3 meses | 400 mg ubiquinona + 200 µg Selenio | 10 mg A | 3 cuestionarios clínicos validados y función muscular | Incremento de los niveles séricos de CoQ ₁₀ sin mejoría clínica |
| Parker et al, 2013 | Aleatorizado, no ciego y controlado con placebo | 100 | 8 semanas | 600 mg ubiquinona | 20 mg S | Dolor muscular (BPI) | La suplementación de CoQ ₁₀ redujo las SAMS en pacientes intolerantes a estatina |
| Skarlovnik et al, 2014 | Aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo | 50 | 30 días | 100 mg ubiquinona | A, L, F, R o S (diferentes dosis) | Dolor muscular (BPI) y análisis de sangre | CoQ ₁₀ supplementation reduced SAMS and lower statin therapy interference with daily activities |
| Taylor et al, 2015 | Aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo | 120 | 8 semanas | 600 mg ubiquinol | 20 mg S | Dolor muscular (BPI) y capacidad aeróbica (VO ₂ max) | Incremento de niveles séricos de CoQ ₁₀ , sin reducción de SAMS |
| Derosa et al, 2019 | Aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo | 60 | 3 meses | 100 mg CoQ ₁₀ | Diferentes dosis: A, L, P, R o S. *mitad de la dosis habitual | VAS | Suplementación de CoQ ₁₀ y reducción de dosis de estatina a la mitad (en pacientes con intolerancia previa), mejora la percepción de las SAMS, ausencia de cambios significantes en grupo placebo |

Coenzima Q₁₀ versus vitamina D en el manejo de las mialgias asociadas a estatinas

Ferreira Alfaya FJ.

❖ REVISIÓN

| Ensayos clínicos que evaluaron la suplementación de Vitamina D en la mitigación de las SAMS | | | | | | | |
|---|--------------------------|-----|----------|---|--|---|--|
| Ahmed et al, 2009 | De cohorte prospectivo | 621 | 3 meses | 50.000 UI 1 vez por semana durante 12 semanas en pacientes con deficiencia (< 32 ng/ml 25 (OH) D sérico) | A, P o R *No especifica dosis. Algunos pacientes cambiaron A por R durante el estudio | Porcentaje de pacientes con insuficiencia de vitamina D al inicio libres de mialgia tras suplementación | En pacientes con deficiencia la suplementación revierte en gran medida las SAMS |
| Glueck et al, 2011 | Prospectivo longitudinal | 150 | 25 meses | 50.000 UI dos veces por semana durante 3 semanas, 50.000 UI 1 vez por semana las 3 semanas posteriores | 40 mg A, F, L, P, 20 mg R o 40 mg S *Dosis promedio | Porcentaje de pacientes que no presentaron SAMS tras reintroducción de estatinas | La corrección de la deficiencia (< 32 ng/ml 25 (OH) D sérico) revierte en gran medida las SAMS |
| Khaynikov et al, 2015 | Prospectivo longitudinal | 134 | 24 meses | 50.000 – 100.000 UI/semana para normalizar suficiencia | A, F, L, P, R o S | Porcentaje de pacientes con deficiencia que resuelven la intolerancia | Tolerancia a estatinas resulta en la mayoría de los casos. |
| Riche et al, 2016 | Revisión retrospectiva | 105 | 5 meses | 50.000 UI dos veces por semana durante 3 meses en pacientes con deficiencia (< 32 ng/ml 25 (OH) D sérico) | A, P, R o S *no especifica dosis | Tasa de tolerancia a estatinas tras reexposición en pacientes con deficiencia al inicio | El estatus de vitamina D es un factor de riesgo para SAMS modificable con suplementación |
| Kang et al, 2017 | De cohorte retrospectivo | 27 | 12 meses | Ajustada según estatus inicial para mantener suficiencia (≥ 32 ng/ml 25 (OH) D sérico) durante el estudio | A, F, L, R o S (diferentes dosis) | Porcentaje de pacientes que mantuvieron la terapia con estatinas durante 12 meses | El mantenimiento de 30 ng/ml de 25 (OH) D permitió continuar 12 meses la terapia con estatina en todos los participantes |

187

A: Atorvastatina; C: Cerivastatina; F: Fluvastatina; L: Lovastatina; R: Rosuvastatina; S: Simvastatina; CoQ₁₀: Coenzima Q₁₀; BPI: Brief Pain Inventory; VAS: Visual Analogue Scale (Escala Visual Analógica); SAMS: Statin-Associated Muscle Symptoms y 25 (OH) D: 25 hidroxicolecalciferol.