ESTATINAS, RIESGO DE HEPATOTOXICIDAD Y ENFERMEDAD HEPÁTICA

Cueto R*, Lucena MI*, Valdivielso P, Ivanova R** , González-Santos P****

*Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga.
** Unidad de Lípidos, Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga.

Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) se sitúa a la cabeza de la causas de muerte en países industrializados. Se estima que cerca de 17 millones de personas mueren cada año en todo el mundo debido a esta patología[1]. Consumo de tabaco, hipertensión, hiperlipidemia y diabetes representan los factores de riesgo (FR) más importantes para la ECV[2, 3], y su presencia conjunta incrementa la morbimortalidad asociada a la misma[4].

Las estatinas son potentes fármacos hipolipemiantes capaces de reducir los niveles de LDL-colesterol gracias a la inhibición de la enzima HMG-CoA reductasa (hidroxi-metil-glutaril coenzima A) en las células hepáticas. Pocos fármacos son prescritos tan ampliamente como las estatinas debido a su eficacia y tolerancia[5-8]. En el año 2005 se prescribieron en España 27.582.700 envases de estatinas, por un importe total de 727 millones de euros, lo que supuso un incremento en la prescripción del 10% respecto al año 2004[9].

Aunque considerados fármacos seguros, las estatinas no están exentas de efectos adversos. Pese a ser infrecuentes, la hepatotoxicidad y la miopatía son dos de las complicaciones más comunes de estos fármacos[10,11] en especial cuando se usan a dosis máximas, cuando se combinan con otros hipolipemiantes como los fibratos[12] o bien con fármacos que utilizan la misma vía enzimática del citocromo P450 (CYP450)[13] para su metabolización, en sujetos de edad avanzada o en individuos con deterioro importante de la función renal y/o hepática[14-17].

Además, desde hace meses, es posible adquirir simvastatina 10 mg como especialidad OTC (Over The Counter) en el Reino Unido, o lo que es lo mismo, especialidad de libre dispensación no financiada por el sistema público de salud y sin requerir prescripción facultativa. Por ello, es de prever un aumento potencial de la población automedicada que, presentando las características clínicas previamente comentada además de, hepatopatía crónica asintomática e hiperlipidemia, consuman este fármaco determinando un cambio en el perfil de seguridad del producto.

El objetivo de este artículo es revisar los medios bibliográficos disponibles en relación al potencial hepatotóxico de las estatinas, el uso de estatinas en procesos hepáticos comunes, como la hipertransaminasemia asintomática o la hepatitis C y resumir las recomendaciones existentes en el momento actual para minimizar los riesgos hepatotóxicos de estos fármacos.

Hepatotoxicidad y fármacos

1. Definición

La hepatotoxicidad se define como el daño hepático causado por fármacos o sustancias químicas. Son muchas las sustancias que pueden dañar el hígado y de manera muy diferente no pudiéndose ver como una patología aislada sino como un conjunto de diversos factores que determinan su desarrollo18.

En el año 1989, por consenso, el daño hepático fue definido como un aumento dos veces por encima del límite superior de la normalidad (N) de los niveles de alanino aminotransferasa (ALT) o bilirrubina conjugada, o un aumento combinado en los niveles de aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (FA), y bilirrubina total (BT) con un aumento mayor de 2 N en al menos una de ellas[19]. Desde el año 2001, un aumento de más de tres veces el límite superior de la normalidad (3N) y una bilirrubina total de más de dos veces el límite superior de la normalidad (2N) se emplean como prueba combinada para definir las alteraciones hepáticas clínicamente significativas junto con el análisis de los datos clínicos correspondientes[20]. Por ello, la hipertransaminasemia aislada no necesariamente indica toxicidad hepática y elevaciones de 3N pueden no ser clínicamente significativas de lesión hepática debido a la gran capacidad adaptativa del hígado para hacer frente al daño[21, 22].

2. Presentación clínica

La presentación clínica de la toxicidad hepática es muy amplia y engloba desde alteraciones reversibles o asintomáticas hasta el fallo hepático fulminante[23, 24]. Además, en ocasiones una misma sustancia determina distintos patrones por lo que no siempre es posible asociar un patrón clínico con un fármaco[25].

Por otro lado, no existe ningún criterio clínico o analítico específico de hepatotoxicidad, siendo la exclusión de otras posibles etiologías el único medio diagnóstico a nuestro alcance[18, 26]. La hepatotoxicidad en base a criterios de laboratorios se puede clasificar en:

- Lesión hepatocelular: predominio inicial de ALT seguido del aumento en los niveles de bilirrubina y FA, aunque este último es bastante modesto. La actividad de ALT/FA expresada en múltiplos del límite superior de la normalidad (R) será ≥5[19]. Son pacientes con un cuadro anodino similar a una hepatitis viral aguda con malestar general, astenia, anorexia y náuseas. El pronóstico varía considerablemente en función de la extensión del daño hepático que exista[27].

- Lesión hepática colestásica: el incremento inicial se debe a la fosfatasa alcalina sérica siendo más precoz y prominente que las elevaciones en la ALT o AST (R ≤ 2)[19]. Se puede clasificar en dos tipos:

- **Pura, blanda o canalicular** caracterizada clínicamente por ictericia y prurito. Bioquímicamente existe un aumento marcado de la bilirrubina conjugada, siendo más leve el de la FA y transaminasas hepáticas con necrosis hepatocitaria[18]. Tiene un buen pronóstico con normalización clínica y analítica.

- **Hepatocanalicular.** Suele existir una clínica de dolor abdominal, fiebre y escalofríos, siendo frecuentes los fenómenos de hipersensibilidad[19]. Presenta daño canalicular con un proceso inflamatorio hepático y aumento de las transaminasas séricas. El pronóstico es mejor que para los casos de lesión hepatocelular.

- Lesión hepática mixta: a veces los patrones anteriores no son claramente diferenciables y podemos encontrarnos un patrón intermedio o mixto. A nivel analítico existe una ALT elevada mayor de 2 N con un incremento de FA y R > 2 pero < 5[19]. Clínicamente son pacientes con cuadros entre el hepatocelular y el colestásico, siendo frecuentes los fenómenos inmunoalérgicos y la presencia de granulomas[28].

- Lesión hepática crónica: la cronicidad de los fenómenos de toxicidad hepática por fármacos es considerada poco frecuente[29]. La información es escasa y por lo general proviene de casos aislados. Recientemente en un estudio de casos crónicos se ha observado que la lesión más frecuente es el daño colestásico/mixto y los fármacos con mayor frecuencia asociados son los hipolipemiantes y antihipertensivos[30, 31].

Se define por la persistencia en la elevación de las enzimas durante más de tres meses en los casos de daño hepatocelular y más de 6 meses en los casos colestásicos/mixtos. Por lo general es consecuencia de la continuidad del tratamiento o bien en relación con fármacos específicos como diclofenaco o nitrofurantoína[32].

3. Tratamiento

En la mayoría de los casos no existe ningún tratamiento efectivo para la restitución del daño hepático provocado por el fármaco o sus metabolitos activos[32]. Ante la sospecha clínica o analítica de hepatotoxicidad la primera actuación es la retirada de la posible o posibles sustancias causantes. Es importante el seguimiento de este paciente con determinaciones séricas continuadas y la colaboración del especialista. En la mayoría de los casos tras la retirada del fármaco se produce la mejoría clínica aunque en determinados casos, la

Tabla I. Relación entre la dosis de estatina y la elevación >3N de la enzima alanino aminotransferasa sérica[34].

	Placebo	Estatina (10mgr)	Estatina (20mgr)	Estatina (40mgr)	Estatina (80mgr)
Lovastatina	0.1 %	-	0.1 %	0.9 %	2.3 %
Simvastatina	-	-	0.7 %	0.9 %	2.3 %
Pravastatina	1.3 %	-	-	1.4 %	-
Fluvastatina	0.28 %	-	0.2%	1.5 %	2.7 %
Atorvastatina	-	0.2%	0.2%	0.6 %	2.3 %

Tabla II. Frecuencia de anomalías en las pruebas hepáticas (ALT x 3N) en estudios con atorvastatina y su comparador.

Estudio	Atorvastatina (dosis en mg)	%ALT	Comparador	%ALT	Significación Clínica
CARDS	10	0,4	Placebo	0,3	NS
MIRACL	80	2,5	Placebo	0,6	<0.05
REVERSAL	80	2,3	Pravastatina 40	1,6	NS
PROVE-IT	80	3,3	Pravastatina 40	1,1	<0.05
SPARCL	80	2,2	Placebo	0,4	<0.05

ALT, alanino aminotransferasa; NS, no significativo.

reacción hepatotóxica puede empeorar tras varias semanas de la supresión farmacológico como ocurre con amoxiciloina-clavulánico[33].

Toxicidad hepática en ensayos con estatinas

Las anomalías de las pruebas de función hepática se han investigado en numerosos ensayos clínicos aleatorizados, enfrentando diversas estatinas a distintas dosis frente a placebo u otro comparador (tabla 1). En un metaanálisis de Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) que incluía fluvastatina, pravastatina, lovastatina y simvastatina a dosis moderadas o bajas (< 40 mg/día), se pudo comprobar como la prevalencia de elevación de transaminasas por encima de 3 N fue similar en los grupos de tratamiento activo que en los grupos de placebo, para la pravastatina, lovastatina y simvastatina (1.3% vs 1.0%, p no significativa), mientras que fue discretamente más alto en dos estudios de fluvastatina frente a placebo (1.3% vs 0.39%, p: 0,04)[34]. Sin embargo, en este metaanálisis no se incluyó la estatina más prescrita, la atorvastatina. Cuando se analizan grandes ECA en los que se utilizan atorvastatina a altas dosis (80 mg/día), se puede comprobar que la prevalencia de elevaciones asintomáticas de las transaminasas 3 N es algo mayor que cuando se compara con placebo o con otras estatinas a dosis moderadas (tabla 2), aunque en resumen, puede cifrarse en < 3%[35-38]. Cuando se comparan los efectos de 10 mg vs 80 mg de atorvastatina diarios, se observa que la frecuencia de anomalías de las transaminasas es del 0.6% a la dosis de 10 mg incrementándose a cifras del 3.3 % a la dosis de 80 mg[39]. Estos perfiles de seguridad son similares si se restringen a individuos de más de 65 años[40]. En su conjunto, cabe deducir que el riesgo de hipertransaminasemia o hepatitis aguda con estos fármacos no es mayor que el del grupo placebo.

Sin embargo, en los grandes ECA con estatinas es criterio de exclusión la presencia de hipertransaminasemia o la enfermedad hepática activa y por lo tanto, no miden el riesgo hepatotóxico al que se enfrentan estos medicamentos en el contexto clínico habitual. Una búsqueda en Medline, a fecha del 15 de enero de 2007, combinando las palabras acute hepatitis y statins proporcionó sólo 36 trabajos originales reportando casos de hepatitis aguda originados por el consumo de estos medicamentos. Más aún, en un registro nacional de reacciones hepáticas relacionadas a fármacos en las que se incluían 461 episodios, sólo 11 (2.3%) fueron atribuibles a estatinas[30]. Todo ello, viene a corroborar la baja incidencia de reacciones adversas hepáticas graves como consecuencia del consumo de inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Estatinas y situaciones clínicas comunes

1. Hipertransaminasemia asintomática

En el contexto clínico habitual, no es infrecuente indicar la prescripción de estatinas a pacientes con hipertransaminasemia asintomática. Descartada la infección viral, la mayoría de estos sujetos son portadores de hígado graso[41] una entidad que se ha convertido en el mundo occidental y probablemente también en España, en la hepatopatía más frecuente de todas[42-44]; De hecho, alcanzó una prevalencia del 13.8% en un estudio laboral sobre 1713 varones españoles entre 18 y 60 años[45]. Por si esto fuera poco, el hígado graso no alcohólico o enfermedad hepática no alcohólica (EHNA) se asocia claramente a la obesidad abdominal, dislipemia y diabetes mellitus, lo que supone ya un factor de riesgo para la arteriosclerosis[46]. Varios estudios longitudinales han puesto de manifiesto que la principal causa de muerte en sujetos con EHNA es la enfermedad cardiovascular y, en segundo término, la enfermedad hepática crónica[47]. Por otra parte, la EHNA

Tabla III. Características analíticas principales del Síndrome Metabólico.

TG ≥ 150 mg/dl HDL < 40 mg/dl (H) < 50 mg/dl (M)	Glucemia ≥110 mg/dl	TA ≥ 130/85 mmHg	PC >102 cm (H) > 88 cm (M)

TA, tensión arterial; TG, Triglicéridos; HDL, Partículas de alta densidad; PC: Perímetro de Cintura; H, Hombres; M, Mujeres

se asocia a Síndrome Metabólico, una entidad que definida en base a los criterios del NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program- Adult Treatment Panel III) (tabla 3)[48] confiere una mayor predisposición a la enfermedad cardiovascular[49-51]. De hecho, aproximadamente, un 80% de los pacientes con esteato-hepatitis no alcohólica demostrada por biopsia, cumplen los mencionados criterios para el diagnóstico de Síndrome Metabólico[52].

Puesto que las estatinas son los fármacos de elección en el tratamiento de la hipercolesterolemia y en la prevención de la enfermedad cardiovascular, es interesante conocer si la presencia de hipertransaminasemia conlleva peor pronóstico de los pacientes si son sometidos a tratamiento con estatinas. En este sentido, dos aportaciones recientes de Chalasani et al.[53] y Vulpalanchi et al.[54] son reveladoras; Chalasani y cols. evaluaron de forma retrospectiva a partir del registro de farmacia de una aseguradora, el riesgo de hepatotoxicidad en individuos sometidos a tratamiento al menos 6 meses con estatinas (atorvastatina, simvastatina o fluvastatina). Establecieron dos grupos, uno con transaminasas elevadas antes del tratamiento (cohorte 1, n = 342) y el otro con transaminasas normales (cohorte 2, n = 1435), comparándolos con un tercer grupo con hipertransaminasemia que no había recibido tratamiento hipolipemiante (cohorte 3, n = 2245). En los tres grupos, la etiología viral o etílica del cuadro fue descartada. Las elevaciones leves-moderadas fueron definidas como una elevación < 10 x valor de la analítica basal, mientras que reacción grave se consideró una elevación de ALT/AST > 10 x valor de la analítica basal ó la aparición de una bilirrubina total > 3 mg/dl. La incidencia de elevaciones leve-moderada fue del 4.7%, 1.9% y 6.4% respectivamente en las tres cohortes ($p<0.05$); sin embargo, respecto de las reacciones graves, la incidencia fue 0.6%, 0.2% y 0.4% ($p>0.2$). Por ello, los autores concluyen que los pacientes con hipertransaminasemia moderada al inicio del tratamiento no están en mayor riesgo de hepatotoxicidad por estatinas.

Otro estudio más reciente del mismo grupo 54 analizó el efecto del tratamiento durante 1 año con lovastatina, no incluido en el anterior, separando tres grupos de cohortes con los mismos criterios que utilizaron Chalasani y cols. El número de participantes en cada grupo fue de 135 en la cohorte 1, 620 en la cohorte 2 y 2644 pacientes en la cohorte 3. Aquí, además, incluyen un criterio de lesión hepática adicional denominado regla de Hy Zimmerman 55, definida como la aparición durante el periodo de seguimiento de una elevación de ALT y/o AST > 3 N más bilirrubina > 2 N, lo que se considera una hepatitis clínicamente evidente, con una mortalidad del 10%. Los resultados fueron superponibles al anterior estudio, pero es de destacar que ningún paciente en los grupos 1 y 2 presentaron la definición de Hy, mientras que su prevalencia fue del 3% en la cohorte 3. Bien es cierto que, una proporción sustancial de pacientes (4.6% de la cohorte 1 y 4.5% de la cohorte 2 del estudio inicial) mostraron ALT y/o AST > 3 N. Pese a ser considerado este hecho como una hipertransaminasemia benigna, ha sido habitual reducir o suprimir el tratamiento con estatinas, lo que se traduce, a corto plazo, en una disminución de la eficacia terapéutica.

A pesar de que la mayor parte de los pacientes en los dos últimos estudios tengan EHNA y que de que exista un estudio no controlado que sugiera un beneficio analítico (reducción de aminotransferasas, fosfatasa alcalina y У-glutamiltranspeptidasa) en pacientes portadores de EHNA tratados con 10 mg de atorvastatina 56, no existen estudios clínicos aleatorizados que permitan concluir si el uso de estatinas en esta condición clínica va a suponer beneficio en la lesión histológica y en la progresión de la enfermedad a fibrosis y cirrosis.

2. Pacientes con hepatitis crónica C

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es la causa infecciosa que, con más frecuencia, produce un daño hepatocelular crónico. Cerca de 170 millones de personas en el mundo están infectadas por el virus siendo por lo general portadores asintomáticos con mínimas variaciones en el nivel de enzimas hepáticas 57, 58. Dada la elevada incidencia no es extraño encontrar pacientes con hepatitis crónica C e hiperlipidemia subsidiarios de recibir tratamiento hipolipemiante principalmente con estatinas.

Los pacientes con hepatitis C han sido excluidos de los ensayos clínicos con estatinas por considerar aumentado el riesgo de toxicidad hepática. Sin embargo, dos estudios recientes ponen de manifiesto la ausencia de elevaciones enzimáticas significativas en el grupo infectado frente al grupo control.

En una primera revisión 59, de entre 219 pacientes portadores del virus de la hepatitis C, 17 fueron tratados con

Tabla IV. Principales propiedades farmacocinéticas de las estatinas.

	Lovastatina	Simvastatina	Pravastatina	Fluvastatina	Atorvastatina
Lipofílica	sí	sí	no	sí	sí
Unión a Proteínas	>95%	95-98%	50%	>98%	98%
Metabolismo CYP450	CYP3A4	CYP3A4	NO	CYP2C9	CYP3A4
Vida media	3 horas	2 horas	1,8 horas	1,2 horas	1,4 horas
Metabolitos activos	sí	sí	no	no	sí
Bd	5%	5%	18%	19-30%	12%
Eliminación urinaria	10%	13%	20%	6%	2%
Tmax	2-4h	1.3-2.4h	0.9-3.6h	0.5-1h	2-3h

Bd, Biodisponibilidad; Tmax, tiempo para alcanzar la concentración máxima.

estatinas al menos durante 3 meses. De ellos, sólo 5 pacientes presentaron elevaciones de las enzimas hepáticas siendo el mayor incremento aparecido de 1.5 veces el límite superior de la normalidad.

Un estudio posterior[60], evaluó durante 12 meses tres cohortes de pacientes con niveles basales previos de transaminasas. La cohorte 1 formada por 166 pacientes con anticuerpos VHC positivos e hiperlipidemia recibió estatinas; La cohorte 2 de 332 pacientes con anticuerpos positivos no se les administró tratamiento con estatinas; La cohorte 3 formada por 332 pacientes con anticuerpos negativos, hiperlipémicos, recibió estatinas. Cuando se compararon las cohortes 1 frente a la 2 se pudo comprobar una mayor frecuencia de elevaciones moderadas de las aminotransferasas (23% vs 13%, $p < 0.05$) y paradójicamente una menor frecuencia de elevaciones graves (1.2% vs 6.6%, $p < 0.05$) en el primer grupo respecto del segundo. Al comparar la cohorte 1 y 3 el incremento moderado fue muy similar en ambos grupos (22,9% VS 16,3% con p= 0,094) así como el incremento intenso (1,2% VS 1% con p=0,874) y la retirada del tratamiento por hepatotoxicidad (21,6% VS 9,2% con p= 0,147). Por ello concluyen que la terapia hipolipemiante con estatinas en pacientes con hepatitis crónica C no se asocia significativamente con un incremento en el riesgo de hepatotoxicidad[59]. No obstante estudios adicionales serian necesarios para corroborar estos hallazgos especialmente en aquellos con infección severa.

El tratamiento estándar para pacientes con hepatitis C se basa en la combinación de Interferón pegilado (IFN-peg) y Ribavirina aunque su efectividad esta limitada al ≈ 50% de los pacientes[61]. Se ha puesto de manifiesto la capacidad de lovastatina para inhibir la replicación ARN del virus de la hepatitis C gracias a la regulación de los niveles celulares del geranilgeranil pirofosfato más que al propio efecto sobre la reducción de la síntesis de colesterol de la estatina[62]. Un estudio reciente[57] mostró que lovastatina, fluvastatina, atorvastatina y simvastatina, pero no pravastatina, inhibían la replicación ARN del VHC cuando se añadían a un cultivo celular. Más aún, es posible afirmar que todas las estatinas potencian el efecto anti-VHC del IFNα, excepto pravastatina. Las diferencias observadas entre pravastatina y el resto del las estatinas, parecen estar relacionadas con sus características farmacocinéticas y sobre todo por la ausencia de metabolización a través del citocromo P450 (tabla 4) [63, 64].

Conclusión y recomendaciones

Las estatinas son los fármacos de elección en pacientes con dislipemia, que presenten niveles elevados de

LDL, así como en la prevención de enfermedades cardiovasculares, motivo por el cual son prescritas a más de 2 millones de españoles.

Pese a ser uno de los fármacos de mayor prescripción y uso en el mercado, los casos de hepatotoxicidad reportados tanto en nuestro país como en el resto del mundo son escasos. La frecuencia de elevaciones de las aminotransferasas es < 1% para las dosis bajas o medias (≤ 40 mg) y alcanza el 3% en las dosis altas (80 mg). Por ello, el riesgo de sufrir una hepatitis y/o fallo hepático es excepcional, aproximadamente de < 1 por millón.

La evidencia de que los pacientes con hipertransaminasemia basal no tienen mayor riesgo de hepatotoxicidad con la toma de estatinas que el resto de la población, invita a considerar el beneficio de estos fármacos en el EHNA, una condición asociada estrechamente al Síndrome Metabólico y a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Igualmente, los estudios disponibles no contraindican formalmente la prescripción de estatinas a pacientes con hepatitis C, estando incluso en investigación si el uso de estos fármacos podrían mejorar la eficacia del tratamiento convencional al asociarlos con interferón.

Como se ha indicado con anterioridad, no existe evidencia de que el tratamiento con estatinas deba ser modificado o suspendido únicamente ante elevaciones de las enzimas hepáticas en un paciente asintomático. Es necesario una objetivación evidente de disfunción hepática, como hepatomegalia, clínica de ictericia, elevaciones de los niveles de bilirrubina directa o incremento del tiempo de protombina para la retirada del tratamiento hipolipemiante[65]. En ausencia de obstrucción biliar, la bilirrubina es un parámetro pronosticador de daño hepático en el marco de un evento de toxicidad farmacológica. Por ello, si la fracción directa de bilirrubina se eleva junto con las enzimas aminotransferasas, es razonable suponer que hay un proceso de toxicidad hepática en marcha siendo necesarias pruebas diagnósticas apropiadas con el fin de dilucidar el agente etológico responsable[65].

BIBLIOGRAFÍA

1.Parra JL, Reddy KR. Hepatotoxicity of hypolipidemic drugs. Clin Liver Dis 2003;7:415-33.

2.Sander GE, Giles TD. Hypertension and lipids: lipid factors in the hypertension syndrome. Curr Hypertens Rep 2002;4:458-63.

3.Toth PP. High-density lipoprotein as a therapeutic target: clinical evidence and treatment strategies. Am J Cardiol 2005;96(9A):50K-8K

4.Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. N Engl J Med 2001;345:1583-92.

5.Sacks FM, Krukonis GP. The influence of apolipoprotein E on the interactions between normal human very low density lipoproteins and U937 human macrophages: heterogeneity among persons. Vasc Med 1996;1:9-18.

6.Shepherd J. The West of Scotland Coronary Prevention Study: a trial of cholesterol reduction in Scottish men. Am J Cardiol 1995;76:113C-7C.

7.Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. Circulation 2000;101:207-13.

8.Maddrey W. Drug Induced Hepatotoxicity. J Clin Gastroenterol 2005;39:S83-S9.

9.Subgrupos ATC y Principios activos de mayor consumo en el SNS en 2005. Información Terapéutica del SNS, 2006: 42-9.

10.Pasternak RC SS, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the use and safety of statins. Journal of the American College of Cardiology 2002;40:567-72.

11.Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. Am J Cardiol 2006;97(8A):52C-60C.

12.Martinez TL NH. [Special recommendations for lipid-lowering treatment: efficacy and safety]. Arch Bras Cardiol 2005;85(Suppl 5):6-8.

13.Kajinami K, Akao H, Polisecki E, Schaefer EJ. Pharmacogenomics of statin responsiveness. Am J Cardiol 2005;96(9A):65K-70K

14.Bottorff MB. Statin Safety and Drug Interactions: Clinical Implications. The American Journal of Cardiology 2006;97(Supplement 1): S27-S31.

15.Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of atorvastatin. Clinical Pharmacology & Therapeutics 1998;64:58-65.

16.Grunden JW, Fisher KA. Lovastatin-induced rhabdomyolysis possibly associated with clarithromycin and azithromycin. Ann Pharmacother 1997;31:859-63.

17.Talbert RL. Safety issues with statin therapy. J Am Pharm Assoc (Wash DC) 2006;46:479-88

18.Kaplowitz N. Rules and laws of drug hepatotoxicity. Pharmacoepidemiology and drug safety 2006;15:231-3.

19.Bénichou C. Criteria for drug-induced liver disorders. Report of an International Consensus Meeting. 1990; 11: 272-276. J Hepatol 1990;11:272-6.

20.Group FW. CDER-PhRMAAASLD Conference 2000: clinical white paper on drug-induced hepatotoxicity. http://wwwfdagov/cder/livertox/clinical

21.Hardisty JF BA. Comparative hepatic toxicity: prechronic/chronic liver toxicity in rodents. Toxicol Pathol 2005;33:35-40.

22.Navarro VJ SJ. Drug-related Hepatotoxicity. N England J Med

2006;354:731-9.

23.Kaplowitz N, Aw TY, Simon FR, Stolz A. Drug-induced hepatotoxicity. Ann Intern Med 1986;104:826-39.

24.Bertolami MC. [Mechanisms of hepatotoxicity]. Arq Bras Cardiol 2005;85(Suppl 5):25-7.

25.Knowles SR UJ, Shear NH. Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolite syndromes. Lancet 2000;356:1587-91.

26.Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. N England J Med 2003;349:474-85.

27.Ostapowicz GFR, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SHB, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. Ann Intern Med 2002;137:947-54.

28.Larrey D. Drug induced liver diseases. J Hepatol 2000;32(1 Suppl):77-88.

29.Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, García-Muñoz B, Borraz Y, Pachkoria K, García-Cortes M, et al. Outcome of Acute Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury: Long-Term Follow-up in a Hepatotoxicity Registry. Hepatology 2006;44:1581-8

30.Andrade RJ LM, Fernández MC, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-years period. Gastroenterology 2005;129:512-21.

31.Chalasani N. Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. Hepatology 2005;41:690-5.

32.Farrell GC. Drug induced liver disease. In. London: Churchill-Livingstone; 1994.

33.Zimmerman HJ IK. General aspects of drug-induced liver disease. Gastroenterol Clin North Am 1995;24:739-57.

34.de Denus SS, Miller K, . Statins and liver toxicity: a metaanalysis. Pharmacotherapy 2004;24:584-91.

35.Gregory G. Schwartz, Anders G. Olsson, Michael D. Ezekowitz, et al. Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2001;285:1711-8.

36.Steven E. Nissen, E. Murat Tuzcu, Paul Schoenhagen, et al. Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis. JAMA 2004;291:1071-80.

37.Helen M Colhoun DJB, Paul N Durrington, Graham A Hitman, H Andrew W Neil, Shona J Livingstone, Margaret J Thomason,, Michael I Mackness VC-M, John H Fuller,. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004;364:685–96.

38.Investigators TS. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) study. Cerebrovasc Dis 2006;21(suppl 4):1

39.Newman C, Tsai J, Szarek M, Luo D, Gibson E. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. Am J Cardiol 2006;97:61-7.

40.Hey-Hadavi JH, Kuntze E, Luo D, Silverman P, Pittman D, Lepetri B. Tolerability of atorvastatin in a population aged > or =65 years: a retrospective pooled analysis of results from fifty randomized clinical trials. Am J Geriatr Pharmacother 2006;4:112-22.

41.Cuadrado A, Crespo J. Hypertransaminasemia in patients with negative viral markers. Rev Esp Enferm Dig 2004;96:484-92, 492-500.

42.Angulo P. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Ann Hepatol 2002;1:12-9.

43.Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2002;346:1221-31.

44.Angulo P, Lindor KD. Treatment of non-alcoholic steatohepatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2002;16:797-810.

45.Pares A, Tresserras R, Nunez I, et al. [Prevalence and factors associated to the presence of fatty liver in apparently healthy adult men]. Med Clin 2000;114:561-5.

46.Brea A, Mosquera D, Martin E, Arizti A, Cordero JL, Ros E. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:1045-50.

47.Adams LA LJ, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. Gastroenterology 2005;129:113-21.

48.Expert panel on Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult treatment Panel III) final report. Circulation 2002;106:3143-421.

49.Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M.Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339:229-34.

50.Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-97.

51.Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization Definitions of the Metabolic Syndrome as Predictors of Incident Cardiovascular Disease and Diabetes. Diabetes Care 2007;30:8-13.

52.Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. Hepatology

2003;37:917-23

53.Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. Gastroenterology 2004;126:1287-92

54.Vuppalanchi R, Teal E, Chalasani N. Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes. Am J Med Sci 2005;329:62-5

55.Reuben A. Hy's law. Hepatology 2004;39:574-8.

56.Kiyici M, Gulten M, Gurel S, et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Can J Gastroenterol 2003;17:713-8.

57.Ikeda M, Abe K, Yamada M, Dansako H, Naka K, Kato N. Different anti-HCV profiles of statins and their potential for combination therapy with interferon. Hepatology 2006;44:117-25.

58.Tolman K. Defining patient risk from expanded preventive therapies. Am J Cardiol 2000;85:15E-9E.

59.Pasternak RC, Brown LE, Stone PH, Silverman DI, Gibson CM, Sacks FM. Effect of combination therapy with lipid-reducing drugs in patients with coronary heart disease and "normal" cholesterol levels. A randomized, placebo-controlled trial. Harvard Atherosclerosis Reversibility Project (HARP) Study Group. Ann Intern Med 1996;125:529-40.

60.Khorashadi S, Hasson NK, Cheung RC. Incidence of statin hepatotoxicity in patients with hepatitis C. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:902-7

61.Degott C FG, Larrey D, Duran-Schneider AM, Grange D, Macheyokhi JT, et al. Drug-induced prolonged cholestasis in adults: a histological semiquantitative study demonstrating progressive ductopenia. Hepatology 1992;15:244-51.

62.Kapadia SB CF. Hepatitis C virus RNA replication is regulated by host geranylgeranylation and fatty acids. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102:2561-6.

63.Bolego C, Baetta R, Bellosta S, Corsini A, Paoletti R. Safety considerations for statins. Curr Opin Lipidol 2002;13:637-44.

64.Kocarek TA, Dahn MS, Cai H, Strom SC, Mercer-Haines NA. Regulation of CYP2B6 and CYP3A expression by hydroxymethylglutaryl coenzyme A inhibitors in primary cultured human hepatocytes. Drug Metab Dispos 2002;30:1400-5.

65.Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. Am J Cardiol 2006;97(8A):77C-81C.