

doi: 10.30827/ars.v63i1.21930

Artículos de revisión

Evidencia del manejo de miopatías asociadas a estatina con coenzima Q10

Evidence for the management of myopathies associated with statin with coenzyme Q10

Francisco Javier Ferreira Alfaya  0000-0002-6805-0608

Farmacéutico en Institución Penitenciaria de Melilla, España

Máster en Atención Farmacéutica (Universidad de Granada)

Máster en Nutrición Humana (Universidad de Granada)

Correspondencia

Francisco Javier Ferreira Alfaya
ferre1605@gmail.com

Recibido: 31.07.2021

Aceptado: 23.11.2021

Publicado: 20.12.2021

Financiación

Sin financiación

Conflicto de intereses

No hay conflicto de intereses

Agradecimientos

No hay agradecimientos

Resumen

Introducción: La incidencia de eventos cardiovasculares fatales es muy elevada y el tratamiento con estatinas es vital para reducir este riesgo en muchos pacientes, sin embargo, sus efectos adversos sobre el músculo esquelético dificultan la adherencia o la continuación del mismo. Se ha propuesto la suplementación de coenzima Q₁₀ para revertir mialgias asociadas a el empleo de estatinas. Los ensayos clínicos que se realizaron en los últimos 10 años obtuvieron resultados contrapuestos.

El objetivo de este trabajo es revisar la evidencia sobre la eficacia del empleo de suplementos de coenzima Q₁₀ en para mitigar las miopatías causadas por las estatinas.

Metodología: Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura publicada hasta Julio de 2020. Las bases de datos consultadas fueron MEDLINE y SCOPUS. También se consultaron instituciones como la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), la European Medicines Agency (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA).

Resultados: La etiología de las mialgias asociadas a estatinas sigue siendo desconocida y la evidencia encontrada en los ensayos clínicos y metaanálisis obtuvieron conclusiones dispares. La European Medicine Agency (EMA) solo considera el empleo de suplementos en síndrome de deficiencia primaria de coenzima Q₁₀, mientras en Reino Unido el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) y el National Institute of Health (NIH) no recomiendan el empleo de estos suplementos para tratar mialgias asociadas al empleo de estatinas.

Conclusiones: El conjunto de los estudios analizados no consiguió una evidencia unánime para poder recomendar este empleo de suplementos de coenzima Q₁₀ de modo confiable. Se necesitan estudios mejor diseñados que aporten reproducibilidad y robustez a futuros ensayos clínicos.

Palabras clave: síntomas musculares asociados a estatina; inhibidores de la HMG-CoA reductasa; coenzima Q₁₀

Abstract

Introduction: The incidence of fatal cardiovascular events is very high and statin treatment is vital to reduce this risk in many patients, however, its adverse effects on skeletal muscle make it difficult to adhere or continue it. Coenzyme Q₁₀ supplementation has been proposed to reverse myalgia associated with the use of statins. The clinical trials carried out in the last 10 years obtained conflicting results.

The aim of the present work is to review the evidence on the efficacy of the use of coenzyme Q₁₀ supplements in mitigating myopathies caused by statins.

Methodology: A systematic review of the published literature until July 2020 was undertaken. The searched databases were MEDLINE and SCOPUS. Institutions such as the Agencia Española del Medicamento y productos Sanitarios (AEMPS), European Medicines Agency (EMA) and Food and Drug Administration were also consulted.

Results: The etiology of statin-associated myalgias remains unknown, and the evidence found in clinical trials and meta-analysis drew disparate conclusions. The European Medicine Agency (EMA) only considers the use of supplements in primary coenzyme Q₁₀ deficiency syndrome, while in the United Kingdom the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) and the National Institute of Health (NIH) do not recommend the use of these supplements to treat myalgias associated with the use of statins.

Conclusions: The set of studies analyzed did not obtain unanimous evidence to be able to reliably recommend this use of coenzyme Q₁₀ supplements. Better designed studies that provide reproducibility and robustness to future clinical trials are needed.

Keyword: statin associated muscle symptoms; HMG-CoA reductase inhibitors; coenzyme Q₁₀

Puntos clave

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en España, las estatinas reducen este riesgo.

Los síntomas adversos de la terapia con estatina sobre el músculo esqueleto, que abarcan desde miopatías hasta rabdiomiolisis, dificultan la adherencia al tratamiento.

La terapia con estatina reduce los niveles de colesterol en la misma magnitud que los de coenzima Q₁₀, al ser ambos productos finales de la ruta del mevalonato.

La suplementación con coenzima Q₁₀ es la principal estrategia estudiada para posibilitar que un mayor número de pacientes puedan beneficiarse de la terapia con estatina.

La etiología de las mialgias inducidas por estatinas sigue siendo desconocida y el conjunto de ECAs contenidos que evaluaron la suplementación de CoQ₁₀ con este fin no aportó una evidencia unánime.

Introducción

En España, según el Instituto Nacional de Estadística, las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la principal causa de defunción, representando el 28.25% de las muertes totales⁽¹⁾.

Las estatinas reducen significativamente el riesgo cardiovascular⁽²⁻⁷⁾, siendo actualmente los fármacos hipolipemiantes más efectivos^(4,8,9). Desafortunadamente, conllevan efectos secundarios de etiología no esclarecida⁽¹⁰⁻¹²⁾ que afectan principalmente al músculo esquelético, produciendo desde miopatías hasta rabdiomiolisis^(7,13-17), razón por la que en ocasiones existen dificultades en la adherencia a la terapia con estatina^(5,10,13,17), no pueden administrarse en dosis suficientes o no pueden administrarse en absoluto^(3,5,11,17-19).

Las estatinas son hidrolizadas en el hígado dando lugar a la forma activa beta-hidroxiácido, con una elevada actividad inhibitoria sobre la HMG CoA reductasa (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa), esta enzima cataliza la conversión del HMG (3-hidroxi-3 metilglutaril) en mevalonato, el paso limitante en la síntesis de colesterol endógeno^(2,15,17,20,21). La inhibición de la HMG CoA reductasa es necesaria tanto para la síntesis de colesterol como para la de Coenzima Q₁₀ (CoQ₁₀), ello implica la reducción de su concentración sérica de ambos productos finales de la ruta del mevalonato^(22,23). De este modo, se sugiere que las estatinas podrían afectar la función mitocondrial en músculo esquelético^(2,3,8,15). Además, la CoQ₁₀ es un transportador básico en la cadena respiratoria de la mitocondria^(2,4,17,22-24).

Con estos argumentos la suplementación oral de CoQ₁₀ ha sido propuesta como candidata para reducir los síntomas musculares asociados a estatina^(6,7,17), sin notificarse efectos secundarios⁽¹³⁾.

Se necesitan estrategias para el tratamiento de los síntomas musculares asociados a estatina para aumentar el número de pacientes que puedan beneficiarse del tratamiento con estatina, fármacos que salvan vidas, pues la adherencia a la terapia con estatina se relaciona inversamente con eventos cardiovasculares adversos evitables y terapias más costosas^(6,25).

Por otro lado, las miopatías asociadas a estatina se han asociado a mayores costes en atención médica y eventos cardiacos, las estimaciones de su incidencia varían de menos del 1% en ensayos clínicos financiados por la industria, de 10 a 25% en ensayos clínicos no financiados por la industria y aproximadamente el 60% en algunos estudios observacionales⁽⁴⁾.

En las oficinas de farmacia cada vez es más frecuente el ofrecimiento de suplementos de CoQ₁₀ en combinación con la administración de estatinas, a pesar de la limitada evidencia disponible sobre la relación de la depleción de CoQ₁₀ y la irrupción de los síntomas adversos sobre el músculo esquelético^(6,13,17,22,26-28).

El objetivo de este trabajo es revisar la evidencia del efecto de la suplementación oral de CoQ₁₀ en pacientes con miopatía originada por inhibidores de la HMG CoA reductasa.

Métodos

Para responder a nuestra pregunta de estudio se ha realizado una búsqueda sistemática en paralelo, desde el 2 hasta el 15 de junio de la literatura publicada en los últimos 10 años en Medline a través de PubMed y en SCOPUS, se incluyeron revisiones, ensayos clínicos y estudios de metanálisis. Las palabras claves empleadas fueron: “coenzyme q10”, “statin therapy” y “myopathy”. No se aplicaron restricciones por idioma. Se excluyeron artículos que trataran experimentación animal. También se consultó la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). La European Medicines Agency (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA).

Resultados

Se detectaron un total de 176 artículos en la búsqueda. Tras la lectura de títulos y resúmenes se descartaron 141 por no ajustarse con el objetivo de estudio. Finalmente, tras la lectura del contenido se incluyeron 33 artículos al presente trabajo.

Funciones atribuidas a la CoQ₁₀

La principal función reconocida de la CoQ₁₀ es en la producción de ATP en la cadena transportadora de electrones^(6,9,23,24), también se destaca su papel en diversos procesos metabólicos como la prevención de la peroxidación lipídica, inhibición de oxidación proteica y ADN, participar en la beta oxidación de ácidos grasos y en la modulación de genes⁽²²⁾. Su forma reducida, el ubiquinol, disminuye el daño de los radicales libres contra el estrés oxidativo^(24,29).

Etiología de los síntomas musculares asociados a estatina. Mecanismos propuestos

Los mecanismos que producen estas miopatías no están claramente definidos^(2,4,9,12,15,21,30,31). La aparición de este efecto adverso podría ser multifactorial⁽¹⁴⁾.

El descenso en concentraciones séricas CoQ₁₀, obtenido en la vía metabólica del mevalonato, ha sido propuesto como un posible mecanismo etiológico^(5,17,24). La terapia con estatina reduce los niveles de CoQ₁₀ al ser un producto de la misma vía metabólica que la que produce colesterol^(15,17,22) y se ha propuesto que las miopatías resultantes sean resultado de la reducción de CoQ₁₀ inducida por estatinas^(3,4,7,13,17,18,22,32). La CoQ₁₀ participa en la cadena transportadora de electrones en las mitocondrias y se sugiere que juega un papel fundamental en la transferencia de energía al músculo esquelético^(2,17).

Se han propuesto otros mecanismos para explicar la miopatía inducida por estatinas, incluida la inducción de apoptosis, la predisposición genética^(15,17,24), interferencias en la señalización del calcio^(2,14) y la disfunción mitocondrial^(2,5,17,21,27). Otros mecanismos podrían estar implicados en la inhibición de la función mitocondrial o tener lugar en un proceso metabólico posterior a la depleción de CoQ₁₀⁽⁶⁾.

El estrés oxidativo y la producción de especies reactivas de oxígeno podrían tener un rol crítico la toxicidad inducida por estatinas^(4,6,8,30). Se han evaluado varios antioxidantes para investigar su papel protector contra los síntomas musculares adversos causados por inhibidores de la HMG CoA reductasa⁽⁸⁾. Se sostiene que la administración conjunta de antioxidantes como tocoferoles, flavonoides, carotenoides junto con estatinas podrían reducir las estas miopatías⁽³⁰⁾. La inhibición de la biosíntesis de CoQ₁₀ reduce nuestra capacidad defensa antioxidante aumentando los radicales libres en músculo esquelético⁽²⁴⁾.

Sin embargo, no todos los estudios alcanzaron la conclusión de la función mitocondrial resulta afectada con la terapia con estatina⁽²⁾. Se han propuesto otros mecanismos no necesariamente relacionados con la disfunción mitocondrial, por ejemplo, la deficiencia de vitamina D⁽¹⁴⁾, estudios anteriores respaldaron la hipótesis de que la deficiencia de vitamina D puede aumentar la exposición a las miopatías asociadas a estatina⁽³³⁾ y su gravedad en usuarios de estatinas mayores de 40 años y niveles séricos de 25 hidroxivitamina D inferiores a 15 ng/ml^(6,8).

Por otro lado, existen diversos polimorfismos en genes relacionados con el metabolismo y transporte de las estatinas que han sido asociados con un mayor riesgo de aparición de miopatías⁽³⁴⁾. El transportador de aniones orgánicos OATP1B1 facilita la absorción hepática de las estatinas, por lo que cambios

en su funcionalidad pueden incrementar el riesgo y la severidad del daño muscular inducido por estatinas⁽³⁵⁾. El alelo C del polimorfismo rs4149056 (521T>C) en el gen SLCO1B1 que codifica a OATP1B1 se ha asociado con la aparición de miopatía inducida por rosuvastatina y simvastatina⁽³⁶⁻³⁸⁾. Con respecto a polimorfismos en el CYP450, un estudio observó que el alelo *3 del gen CYP3A5 (rs776746; 6981A>G) era más frecuente en el grupo de pacientes con miopatías bajo tratamiento con atorvastatina o rosuvastatina⁽³⁹⁾. A su vez, un estudio observó asociación significativa entre los portadores del genotipo CYP3A5 *3/*3 con el aumento del riesgo de mialgias y con un mayor grado de daño muscular, al ser tratados con atorvastatinas en comparación con el genotipo *1/*3⁽⁴⁰⁾. Por otra parte, el alelo G del polimorfismo rs4693075 (c.779-1022C>G) del gen COQ2, relacionado con la biosíntesis de CoQ₁₀, se ha asociado con un aumento del riesgo de miopatías en pacientes con hiperlipidemias de tipo II tratados con atorvastatina o rosuvastatina^(41,42).

Dado que la deficiencia de CoQ₁₀ es la hipótesis más aceptada, numerosos estudios han analizado los efectos de la suplementación de CoQ₁₀ en pacientes con síntomas musculares causados por estatinas^(3,4,9,13,18,22,23,27,28,43).

Evidencia disponible. ECAs y metaanálisis

Efecto de las estatinas sobre las concentraciones fisiológicas de CoQ₁₀

El tratamiento con inhibidores de la HMG CoA reductasa generalmente reduce la concentración sérica de CoQ₁₀ en la misma magnitud que reduce el colesterol^(15,16,43).

Banach et al.⁽²²⁾ en un estudio de metaanálisis para evaluar el impacto de la terapia con estatinas en las concentraciones plasmáticas de CoQ₁₀ que incluyó 6 Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs) controlados con placebo, coincidieron en una reducción significativa de los niveles plasmáticos de CoQ₁₀, independientemente de los diferentes diseños de los ensayos: criterios de inclusión y exclusión, estatina empleada y su dosis, duración comprendida entre 6 y 26 semanas, índice de masa corporal, sexo edad de la población de estudio y variedades interindividuales en el punto de partida como niveles plasmáticos de CoQ₁₀, colesterol total, LDL-C, HDL-C y triacilglicéridos.

No obstante, bajos niveles plasmáticos de CoQ₁₀ no reflejan generalmente un descenso en la concentración en músculo esquelético, como muestran resultados contradictorios obtenidos en biopsias en tejidos dianas^(2,4,13,26). En este metaanálisis no se encontraron diferencias significativas en dolor muscular ($p=0.20$) o concentración plasmática de creatinquinasa (CK) ($p=0.38$) entre individuos que recibieron suplementos de CoQ₁₀ y respecto al placebo^(4,10).

Por tanto, la evidencia sobre que la suplementación de CoQ₁₀ en pacientes tratados con estatina alcance el músculo esquelético en cantidad suficiente para mejorar los déficits asociados al tratamiento hipolipemiente y sus consecuentes síntomas musculares es muy limitada^(6,14,15,27). Sin embargo, en un estudio previo Keith et al. detectaron un incremento significativo en las concentraciones de CoQ₁₀ en tejido muscular cardiaco tras suplementación de 4 semanas de 150 mg diarios de CoQ₁₀ independientemente del consumo de estatinas⁽¹³⁾.

¿Suplementos de CoQ₁₀ podrían mitigar los síntomas musculares asociados a estatina?

La relación de la terapia con estatinas con la reducción de niveles plasmáticos de CoQ₁₀ podría justificar su suplementación para revertir estas miopatías^(3,4,7,13,18,21-23,32).

Young et al.⁽¹³⁾ publicó un estudio doble ciego controlado con placebo en el que no se halló una mejoría clínica significativa asociada a la suplementación de 200 mg diarios de CoQ₁₀ sobre las miopatías asociadas a estatina, tal estimación se realizó mediante escala visual analógica de dolor.

Zlatohlavek et al.⁽³⁾ monitorizó a 28 pacientes tratados con estatina. La función muscular y el dolor se midieron utilizando una escala de dolor del uno al diez. Después de la administración de CoQ₁₀ durante seis meses, el dolor muscular y la sensibilidad disminuyeron de manera estadísticamente significativa. Este estudio tuvo importantes limitaciones, el criterio de valoración fue subjetivo, tampoco hubo grupo placebo, más notable cuando los pacientes fueron previamente informados de los posibles beneficios de la suplementación con CoQ₁₀.

Littlefield et al.⁽¹³⁾ en su revisión sobre el efecto de la suplementación de la CoQ₁₀ sobre las miopatías asociadas a estatina incluyó 3 ECAs con resultados favorables, no obstante, todos presentaron debilidades importantes en sus diseños, en el primero Langsjoen et al. suspendieron la terapia con estatina a la vez que se añadió suplementación diaria de 240 miligramos de CoQ₁₀, la mejora sintomática al interrumpir el tratamiento hipolipemiente es esperada, sin ser necesariamente causada por el aporte exógeno de CoQ₁₀, en el segundo ECA, Caso et al. atribuyeron una mejora sintomática al grupo tratado con CoQ₁₀ pero sin alcanzar diferencia significativa con el grupo control suplementado con vitamina E para la intensidad del dolor e interferencias con actividades diarias, y en el tercer ECA, Keith et al. observaron aumento de los niveles plasmáticos y en tejidos musculares tanto esqueléticos como cardíacos de CoQ₁₀, pero no fueron relacionados con una evolución clínica beneficiosa.

Skarlovnik et al.⁽³²⁾ elaboraron un ECA de 30 días de duración con 50 pacientes, el primer grupo de 25 pacientes recibió 100 miligramos de CoQ₁₀, el grupo control recibió placebo. Se empleó el cuestionario para el dolor, el Brief Pain Inventory (BPI) y se realizaron análisis de sangre en el momento de la inclusión en el estudio y después de 30 días de suplementación. Con la suplementación con CoQ₁₀ disminuyeron los síntomas musculares asociados al consumo de estatina en el 75% de los pacientes, mientras que en el grupo de placebo no se detectó ninguna evolución sintomática.

Bookstaver et al.⁽²⁷⁾ en un ECA de 76 pacientes de 3 meses tomaron mediciones de dolor mediante escala visual analógica en el inicio y fin del estudio sin observar efecto dosis-respuesta de la suplementación de 120 mg diarios de CoQ₁₀ respecto al grupo placebo.

Bogsrud et al.⁽⁴³⁾ evaluó la administración conjunta de CoQ₁₀ y Selenio para tratar miopatías asociadas a estatinas, se reclutaron 43 pacientes y se evaluó la evolución clínica mediante 3 cuestionarios validados para el dolor y función muscular (la escala visual analógica, el Giessener checklist (GBB) y el Buss-Perry Aggression Questionnaire (BPAQ) al principio y al final del ensayo. Tras 6 semanas de estudio no se observaron diferencias significativas entre los síntomas del grupo experimental y el placebo, a pesar del incremento esperado de los niveles séricos de CoQ₁₀ y selenio.

Parker et al.⁽⁹⁾ diseñaron un ECA, con 100 pacientes con tratamiento de 20 mg diarios de simvastatina, dirigido a examinar el efecto de 600 mg de CoQ₁₀ sobre la intensidad de las miopatías asociadas a estatina mediante cuestionario BPI. Este ECA destacó la utilidad mostrada por estos suplementos en reducir la intensidad de las miopatías en pacientes intolerantes a la terapia con estatina comparado con placebo. No obstante, se trata de un estudio no ciego, lo que podría afectar a la interpretación de los síntomas.

Taylor et al.⁽²⁸⁾ en un ECA doble ciego de 8 semanas, de 41 pacientes con síntomas musculares asociados a estatina, un grupo fue tratado con 20 miligramos de simvastatina diarios y 600 miligramos de ubiquinol y al grupo control se asignó 20 miligramos de simvastatina con placebo. El dolor muscular estimado mediante el BPI y la capacidad aeróbica (VO₂ max) fueron medidas antes y al finalizar el ensayo en ambos grupos. El grupo tratado con la combinación de estatina y ubiquinol obtuvo niveles séricos medios más elevados de CoQ₁₀, sin embargo, no se detectaron diferencias en la severidad de estas miopatías, fuerza muscular o VO₂ max entre los grupos, independientemente del aumento de concentración en suero de CoQ₁₀.

Derosa et al.⁽¹⁸⁾ en un ensayo posterior concluyeron que la administración de CoQ₁₀ junto con reducción de la dosis de estatinas a la mitad en pacientes con miopatías asociadas mejoró la percepción de los síntomas adversos por los pacientes. Siendo reconocida la miopatía un efecto adverso característico de la terapia con estatina, es de esperar que la reducción de dosis se acompañe de una reducción de sus repercusiones biológicas negativas, no siendo atribuido este beneficio de modo fehaciente a la administración de CoQ₁₀.

Banach et al.⁽²²⁾ en su metaanálisis no encontró efectos significativos en el tratamiento de las miopatías asociadas a estatina con CoQ₁₀, a pesar de una pequeña tendencia (p=0.20) hacia una disminución del dolor muscular. Además incluyó un estudio que investigó el efecto de la suplementación de CoQ₁₀ sobre la recuperación de fosfocreatina, directamente relacionada con la función mitocondrial muscular, no encontró diferencias en con la administración de estatina sola⁽⁶⁾.

Sin embargo, Qu et al.⁽⁷⁾ en un metaanálisis posterior que incluyó 433 pacientes con terapia con estatina, de los cuales 222 en el grupo de placebo, concluyeron que la suplementación con CoQ₁₀ mejoró la tolerancia a estatina.

Tabla 1. Conjunto de estudios clínicos que evaluaron la suplementación de coenzima Q10 en síntomas musculares asociados al tratamiento con estatina.

Autor, año	Diseño del estudio	Número de pacientes	Duración	Dosis diaria de sustancia experimental	Dosis diaria de estatina	Resultados primarios	Principales hallazgos
Langsjoen et al ⁽¹³⁾ , 2005	Análisis prospectivo	328 (50 con tratamiento de estatina)	2 años	Dosis promedio 240 mg de ubiquinona	A, F, L, P, S (dosis heterogéneas)	Presencia de posibles efectos adversos de las estatinas (mialgia, disnea por fatiga, pérdida de memoria y neuropatía periférica)	Los síntomas musculares asociados a estatina son reversible con la combinación de suplementos CoQ ₁₀ e interrupción del tratamiento con estatina.
Caso et al ⁽¹³⁾ , 2007	Ensayo controlado, doble ciego y aleatorizado	32	1 mes	100 mg de ubiquinona o 400 UI de vitamina E	A, L, P, S (dosis heterogéneas)	BPI	La suplementación con CoQ ₁₀ puede mitigar las miopatías asociadas y ofrecer una alternativa a la interrupción del tratamiento con estatinas. Por el contrario, no se observaron cambios clínicos en el grupo tratado con vitamina E
Young et al ⁽¹³⁾ , 2007	Ensayo clínico simple ciego, aleatorizado y controlado con placebo	44	3 meses	200 mg ubiquinona	10-40 mg S	EVA	No hubo diferencias entre el grupo experimental y el placebo.
Keith et al ⁽¹³⁾ , 2008	Ensayo clínico simple ciego, aleatorizado y controlado con placebo	39	2 meses	150 mg ubiquinona	A, C, L, P, S (dosis heterogéneas)	Concentraciones plasmática y tisular de CoQ ₁₀	La suplementación con CoQ ₁₀ aumentó significativamente los niveles plasmáticos, pero no influyó en las concentraciones de los músculos de la pared torácica
Zlatohlavek et al ⁽³⁾ , 2012	Ensayo clínico no ciego	28	6 meses	60 mg ubiquinol	Tipos y dosis heterogéneas de estatinas	Dolor y debilidad muscular (escala de 1-10)	El suplemento de CoQ ₁₀ previno o al menos redujo las miopatías asociadas a estatina y los niveles séricos de CoQ ₁₀ aumentaron

Autor, año	Diseño del estudio	Número de pacientes	Duración	Dosis diaria de sustancia experimental	Dosis diaria de estatina	Resultados primarios	Principales hallazgos
Bookstaver et al ⁽²⁷⁾ , 2012	Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo	76	3 meses	120 mg ubiquinona	A, P, R (dosis heterogéneas)	EVA	Se observó una mejoría clínica, pero la CoQ ₁₀ no fue más efectiva que el placebo
Bogsrud et al ⁽⁴³⁾ , 2013	Ensayo clínico prospectivo, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo	43	3 meses	400 mg ubiquinona + 200 µg Selenio	10 mg A	EVA, GBB, AQ	Aumento del nivel sérico de CoQ ₁₀ pero sin mejoría clínica
Parker et al ⁽⁹⁾ , 2013	Ensayo controlado, aleatorizado y no ciego	100	8 semanas	600 mg uboquinona	20 mg S	BPI	La suplementación de CoQ ₁₀ redujo las miopatías asociadas a estatina en pacientes que eran intolerantes
Skarlovnik et al ⁽³²⁾ , 2014	Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo	50	30 días	100 mg ubiquinona	A, L, F, R, S (dosis heterogéneas)	BPI y controles plasmáticos	La suplementación con CoQ ₁₀ redujo las miopatías asociadas y se observaron menos interferencias en las actividades diarias
Taylor et al ⁽²⁸⁾ , 2015	Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo	41	8 semanas	600 mg ubiquinol	20 mg S	BPI y VO ₂ max	Aumento del nivel de CoQ ₁₀ en suero, pero no redujo el dolor muscular en pacientes con síntomas asociados a estatina
Derosa et al ⁽¹⁸⁾ , 2019	Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo	60	3 meses	100 mg CoQ ₁₀	Dosis diferente: A, L, P, R, S. * La mitad de la dosis habitual	EVA	La combinación de suplementación de CoQ ₁₀ y reducción de dosis de estatinas a la mitad en pacientes con intolerancia previa, mejora la percepción de las miopatías asociadas, mientras que no cambia con el placebo

CoQ₁₀: Coenzima Q₁₀; BPI: Brief Pain Inventory questionnaire; EVA: Escala Visual Analógica; A: Atorvastatina; C: Cerivastatina; F: Fluvastatina; L: Lovastatina; S: Simvastatina; R: Rosuvastatina; VO₂ max: Capacidad aeróbica; GBB: Cuestionario Giessener checklist; AQ: Cuestionario Buss-Perry Aggression Questionnaire

En resumen, 10 ensayos encontrados en la búsqueda, que incluyeron un total de 592 pacientes, la mitad de ellos no obtuvieron un resultado favorable estadísticamente significativo en comparación con placebo^(13,27,28,43).

CoQ₁₀ en las guías médicas

La Agencia Europea del Medicamento autorizó la ubiquinona solo para el tratamiento del síndrome de deficiencia primaria de CoQ₁₀ como medicamento huérfano⁽⁴⁴⁾. Mientras en Reino Unido, las guías médicas del National Institute for Health (NIH) y del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) no recomiendan la suplementación de CoQ₁₀ para mejorar la adherencia a estatinas⁽¹⁷⁾. Por otro lado, en Estados Unidos la Food and Drug Administration (FDA) en su actualización de julio de 2020 solo evalúa la suplementación de CoQ₁₀ para trastornos mitocondriales⁽⁴⁵⁾.

Por lo tanto, el uso de suplementos de CoQ₁₀ en el tratamiento de síntomas musculares asociados a estatina no ha sido contemplado por las principales agencias médicas occidentales.

Discusión

Se detectaron importantes variaciones metodológicas y farmacológicas en los ECAs analizados. El diseño de los estudios contenidos en la búsqueda fue muy heterogéneo lo que da sentido a la importante variabilidad de resultados obtenidos en los ECAs.

Los tamaños de muestra los ECAs identificados son muy reducidos⁽²⁷⁾, duración muy variable, parámetros de inclusión y exclusión dispares y terapias con estatinas heterogéneas^(3,13,18,27,32), con reducción de la dosis a la mitad⁽¹⁸⁾, algunos estudios incluyeron un periodo de descanso^(4,18,28) o discontinuidad del tratamiento hipolipemiante⁽¹³⁾.

Existe multitud de dificultades clínicas en la valoración de las miopatías asociadas a estatinas, no todos los pacientes que reciben el tratamiento experimentan este efecto adverso⁽¹³⁾, ni todos los síntomas musculares inespecíficos son ocasionados por estatinas, por lo que pudieron inscribirse pacientes en los ECAs con fatiga o mialgias no relacionadas con la terapia con estatina^(26,28). Es posible que la diferencias metabólicas entre individuos a nivel de citocromo P450 (CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5) sean responsable de la aparición de las síntomas musculares asociados a estatina^(2,14).

Además, la difícil interpretación del dolor y debilidad muscular pueden ser muy variables entre individuos^(7,46), predominaron las medidas de resultado subjetivas en los ECAs analizados: cuestionarios^(9,13,28,32,43), escala visual analógica de dolor^(13,18,27,43) o escala 1-10⁽³⁾. Por otra parte, tampoco existen test específicos para este síntoma⁽⁴⁾. Además, otros fármacos producen mialgias similares: neurolépticos, fibratos, antivirales, inmunosupresores o analgésicos^(6,14).

En algunos estudios se emplearon diferentes procedimientos para identificar y diferenciar las mialgias inducidas por estatina respecto a las ocasionadas por otras causas.

Bookstaver et al.⁽²⁷⁾ solo incluyeron a pacientes cuyas mialgias irrumpieron tras los dos meses del inicio del tratamiento con estatina o aumento de dosis.

Bogsrud et al.⁽⁴³⁾ reclutaron a 43 pacientes con terapia con atorvastatina e historial de mialgia. Para descartar aquellos con miopatía no causadas por estatina, se reintrodujo el tratamiento con 10 mg diarios de atorvastatina después de 6 semanas de descanso del tratamiento. Los 41 pacientes que experimentaron mialgia fueron aleatorizados para participar en el estudio.

Parker et al.⁽⁹⁾ al realizaron un ensayo de preinclusión cruzado de 4 semanas que contó con 135 pacientes para confirmar mialgias realmente asociadas a estatina, para ello se documentó la presencia o ausencia de mialgias durante la terapia con estatina o con el placebo respectivamente. Finalmente se incluyeron en el estudio los 100 pacientes que experimentaron mialgias con el tratamiento con estatina pero no con el placebo. Con este propósito también fueron aplicados como criterios de exclusión haber recibido cualquier tratamiento que alterara el metabolismo de estatinas, haber recibido inyecciones intramusculares que alteren los niveles normales de CK o historia de rabdomiólisis severa con niveles de CK que superaran 10 veces el límite superior del rango de normalidad. Los pacientes con administración regular de corticoesteroides u otros medicamentos con efectos adversos sobre el músculo esquelético.

Skarlovnik et al.⁽³²⁾ emplearon diferentes métodos para detectar las mialgias asociadas a estatina: reducción de dosis, descanso y reexposición o cambio de estatina. Ante sospecha de mialgia de distinto origen se consideraban a los pacientes como no seleccionables para ser incluidos en el estudio, tras la evaluación de un neurólogo y un ortopedista.

Taylor et al.⁽²⁸⁾ verificaron aquellas mialgias derivadas de la terapia con estatina en un ensayo cruzado, doble ciego, aleatorizado de 8 semanas con 20 mg de simvastatina y placebo en 120 pacientes con síntomas previos de mialgia por estatina. Los 41 pacientes que experimentaron dolor muscular con simvastatina pero no con placebo fueron incorporados al estudio principal de otras 8 semanas de duración. Los pacientes tratados con fármacos que afectaran al músculo esquelético, como corticosteroides, fueron excluidos.

Derosa et al.⁽¹⁸⁾ después de una etapa de preinclusión de 1 mes en el que un total de 77 pacientes suspendieron el tratamiento de la estatina previamente prescrita, se seleccionaron los 72 participantes cuyos perfiles lipídicos y niveles de creatinfosfoquinasa (CPK) o transaminasas regresaban al rango aceptable (por debajo de 3 veces los niveles normales) y sus síntomas clínicos cesaron para una segunda fase de también 1 mes de duración en la que las estatinas se reintrodujeron a la mitad de la dosis habitual. Finalmente, los 60 pacientes resultantes que no experimentaron síntomas miálgicos ni alteraciones en los niveles de CPK, transaminasas o perfil lipídico fueron aleatorizados para recibir placebo o 100 mg de CoQ₁₀ diarios durante 3 meses en el estudio principal. Para asegurar la estatina como factor desencadenante, se excluyeron a pacientes con alteraciones neurológicas significativas, abuso de alcohol o drogas y aquellos que tuvieron tratamientos en los 3 meses anteriores de antipsicóticos, corticosteroides orales, barbitúricos, antiserotoninérgicos o ciproheptadina.

Muchos estudios mostraron una relación directa entre la suplementación y el aumento de los niveles séricos de CoQ₁₀. Sin embargo, se detectaron pocos ECAs en esta revisión que emplearan biopsias musculares y quienes las practicaron obtuvieron resultados contrapuestos para asegurar que efectivamente la suplementación oral de CoQ₁₀ mejora la concentración en tejido muscular^(6,9). Keller et al.,⁽¹⁶⁾ concluyó que el tratamiento con estatina no supuso una influencia significativa sobre las concentraciones de CoQ₁₀ en tejido diana pesar de la suplementación⁽¹³⁾. Tampoco se ha establecido un umbral terapéutico en el tejido musculo-esquelético para confirmar si la suplementación con CoQ₁₀ podría realmente mitigar este efecto adverso.

Se detectó gran variabilidad en las dosis de suplementos de CoQ₁₀ en los ensayos, comprendidas entre 100^(13,18,32), hasta 600 mg diarios de ubiquinona⁽⁹⁾. Es posible que en algunos ECAs no se alcanzara un umbral suficiente para mitigar las miopatías asociadas a estatina^(6,16,26,46). Se ha sugerido que se necesitan dosis más elevadas de CoQ₁₀, sin embargo, los estudios de toxicidad a elevadas dosis son escasos, altas dosis de CoQ₁₀ se relacionaron con concentraciones de glucosa más bajas, e interferencias con quimioterapia, tratamientos antihipertensivos o anticoagulantes⁽¹⁷⁾ y afectar al reemplazo de hormonas tiroideas⁽²⁶⁾.

Existen notables diferencias de biodisponibilidad en las formulaciones de CoQ₁₀, la forma reducida de la CoQ₁₀, el ubiquinol, tiene un mejor perfil farmacocinético en comparación con la forma no reducida, la ubiquinona^(29,46). Mientras que la ubiquinona, es un polvo insoluble en agua con solubilidad lipídica incompleta, con una biodisponibilidad oral limitada y absorción deficiente, el ubiquinol alcanza concentraciones plasmáticas más elevadas cuando se consume por vía oral, en comparación con la ubiquinona⁽⁴⁶⁾. Entre los ensayos contenidos en la búsqueda tan solo Zlatohlavek et al.⁽³⁾ y Taylor et al.⁽²⁸⁾ emplearon 60 y 600 mg de ubiquinol respectivamente, sin embargo, no se observó efecto dosis respuesta estable con mejoría clínica tras una suplementación diez veces superior.

Asimismo, la efectividad del tratamiento de CoQ₁₀ podría verse alterada por factores dietéticos como la ingesta de grasas o alcohol^(6,23).

Las lagunas en el conocimiento sobre la etiología de los síntomas musculares adversos asociados a estatinas son una debilidad en los ECAs que evaluaron esta estrategia terapéutica, los ensayos que emplearon suplementación de CoQ₁₀ para tratar estas miopatías se basaron en una hipótesis no confirmada. De hecho, Irwin et al.⁽¹²⁾ en un metaanálisis que contó con los resultados agrupados de 135 ECAs concluyó que solo existe un efecto limitado de la terapia con estatinas sobre los síntomas adversos

musculares asociados, incluso en aquellos individuos con antecedentes de miopatía, intolerancia a las estatinas o elevaciones asintomáticas de CK. Además, los resultados de este estudio mostraron que ni la lipofilia ni la dosis de las estatinas tuvieron un impacto clínicamente significativo en el desarrollo de estos efectos adversos sobre el músculo esquelético.

La ausencia de un efecto dosis-respuesta en la suplementación con CoQ₁₀ invita a plantear nuevas hipótesis no relacionadas con la respiración celular, como la vitamina D⁽³³⁾.

Los ensayos clínicos favorables al uso de suplementos de CoQ₁₀ para revertir estos síntomas musculares destacaron por su escaso rigor metodológico: ausencia del grupo placebo^(3,9), reducción de la dosis a la mitad⁽¹⁸⁾ o suspensión de la terapia con estatinas^(13,19) o ausencia de medidas en tejidos donde se espera su acción.

Conclusiones

- Los estudios clínicos arrojaron resultados contradictorios y el aumento de las concentraciones de CoQ₁₀ en el tejido del músculo esquelético tras suplementación oral es actualmente especulativo. La evidencia disponible obtenida del conjunto de ECAs es insuficiente para que sea recomendada de modo confiable en la práctica clínica para facilitar la adherencia a estatina.
- Se requiere mayor investigación sobre los factores etiológicos implicados en la aparición de los síntomas adversos sobre el músculo esquelético asociados a estatinas.
- Se necesitan conferir robustez y reproducibilidad a los resultados en futuros estudios clínicos ante las variaciones metodológicas y farmacológicas detectadas, que se traducen en disparidad de resultados obtenidos. Es necesario estandarizar los protocolos, así como la dosis de estatina y de CoQ₁₀ como ubiquinona o ubiquinol. La variabilidad en las interpretaciones clínicas de cada paciente es una debilidad en los estudios clínicos que evalúan este fin de la suplementación con CoQ₁₀, el predominio de cuestionarios o escalas de dolor como medidas de resultado dado el carácter subjetivo de los síntomas resalta la necesidad de objetivar la respuesta.

Bibliografía

1. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones por causas (lista reducida) por sexo y grupos de edad (7947) [Internet] 2021 Jun. [cited 2020 Jul 7]. Available from: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=7947>
2. Apostolopoulou M, Corsini A, Roden M. The role of mitochondria in statin-induced myopathy. *Eur J Clin Invest*. 2015 Jul;45(7):745–54. DOI: 10.1111/eci.12461
3. 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.
4. Zaleski AL, Taylor BA, Thompson PD. Coenzyme Q10 as Treatment for Statin-Associated Muscle Symptoms-A Good Idea, but.... *Adv Nutr Bethesda Md*. 2018 01;9(4):519S-523S. DOI: 10.1093/advances/nmy010
5. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-Associated Side Effects. *J Am Coll Cardiol*. 2016 24;67(20):2395–410. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.071
6. Taylor BA. Does Coenzyme Q10 Supplementation Mitigate Statin-Associated Muscle Symptoms? Pharmacological and Methodological Considerations. *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv*. 2018 Apr;18(2):75–82. DOI: 10.1007/s40256-017-0251-2
7. 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

8. 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
9. 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 Jun;7(3):187–93. DOI: 10.1016/j.jacl.2013.02.002
10. Stroses ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015 May 1;36(17):1012–22. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv043
11. Backes JM, Ruisinger JF, Gibson CA, Moriarty PM. Statin-associated muscle symptoms-Managing the highly intolerant. *J Clin Lipidol.* 2017 Feb;11(1):24–33. DOI: 10.1016/j.jacl.2017.01.006
12. Irwin JC, Khalesi S, Fenning AS, Vella RK. The effect of lipophilicity and dose on the frequency of statin-associated muscle symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2018 Feb;128:264–73. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.09.013
13. 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 Feb;26(2):85–90. DOI: 10.1002/2327-6924.12046
14. Harper CR, Jacobson TA. Evidence-based management of statin myopathy. *Curr Atheroscler Rep.* 2010 Sep;12(5):322–30. DOI: 10.1007 / s11883-010-0120-9
15. Mas E, Mori TA. Coenzyme Q(10) and statin myalgia: what is the evidence? *Curr Atheroscler Rep.* 2010 Nov;12(6):407–13. DOI: 10.1007/s11883-010-0134-3
16. Keller DL. Coenzyme Q10 and statin-induced myopathy--I. *Mayo Clin Proc.* 2015 Mar;90(3):419–20. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.01.006
17. Coenzyme Q10 and statin-related myopathy. *Drug Ther Bull.* 2015 May;53(5):54–6. DOI: 10.1136/dtb.2015.5.0325
18. 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
19. Dyadyk AI, Kugler TE, Zborowskyy SR, Suliman YV. [Statin-associated muscle symptoms: epidemiology, risk factors, mechanisms and treatment]. *Kardiologija.* 2019 Jun 19;59(5S):4–12. DOI: 10.18087/cardio.2522
20. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Simvastatina Normon 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG [Internet]. [cited 2020 Jul 7]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65199/FT_65199.html
21. Broniarek I, Jarmuszkiewicz W. [Statins and mitochondria]. *Postepy Biochem.* 2016;62(2):77–84.
22. 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 Jan;90(1):24–34. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.08.021
23. Garrido-Maraver J, Cordero MD, Oropesa-Avila M, Vega AF, de la Mata M, Pavon AD, et al. Clinical applications of coenzyme Q10. *Front Biosci Landmark Ed.* 2014 Jan 1;19:619–33. DOI: 10.2741/4231
24. Ayer A, Macdonald P, Stocker R. CoQ₁₀ Function and Role in Heart Failure and Ischemic Heart Disease. *Annu Rev Nutr.* 2015;35:175–213. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071714-034258
25. Klose G. [Statin-associated muscle symptoms]. *MMW Fortschr Med.* 2018 Jan;160(1):40–3. DOI: 10.1007/s15006-018-0090-3

26. Braillon A. Coenzyme Q10 and statin-induced myopathy--II. *Mayo Clin Proc.* 2015 Mar;90(3):420. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.01.005
27. Bookstaver DA, Burkhalter NA, Hatzigeorgiou C. Effect of coenzyme Q10 supplementation on statin-induced myalgias. *Am J Cardiol.* 2012 Aug 15;110(4):526–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.04.026
28. Taylor BA, Lorson L, White CM, Thompson PD. A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with confirmed statin myopathy. *Atherosclerosis.* 2015 Feb;238(2):329–35. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.016
29. Tan JT, Barry AR. Coenzyme Q10 for statin-associated myalgia. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 2018 15;75(2):15. DOI: 10.2146/ajhp170680
30. Ahmadi Y, Ghorbanihaghjo A, Naghi-Zadeh M, Yagin NL. Oxidative stress as a possible mechanism of statin-induced myopathy. *Inflammopharmacology.* 2018 Jun;26(3):667–74. DOI: 10.1007/s10787-018-0469-x
31. Nielsen ML, Pareek M, Henriksen JE. [Reduced synthesis of coenzyme Q10 may cause statin related myopathy]. *Ugeskr Laeger.* 2011 Nov 14;173(46):2943–8.
32. 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 Int Med J Exp Clin Res.* 2014 Nov 6;20:2183–8. DOI: 10.12659/MSM.890777
33. Lowe K, Kubra KT, He ZY, Carey K. Vitamin D Supplementation to Treat Statin-Associated Muscle Symptoms: A Review. *Sr Care Pharm.* 2019 Apr 1;34(4):253–7. DOI: 10.4140/TCP.n.2019.253
34. Guan ZW, Wu KR, Li R, Yin Y, Li XL, Zhang SF, et al. Pharmacogenetics of statins treatment: Efficacy and safety. *J Clin Pharm Ther.* 2019 Dec;44(6):858–67. DOI: 10.1111/jcpt.13025
35. Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE, Haidar CE, Voora D, Wilke RA, et al. The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2014 Oct;96(4):423–8. DOI: 10.1038/clpt.2014.125
36. de Keyser CE, Peters BJM, Becker ML, Visser LE, Uitterlinden AG, Klungel OH, et al. The SLCO1B1 c.521T>C polymorphism is associated with dose decrease or switching during statin therapy in the Rotterdam Study. *Pharmacogenet Genomics.* 2014 Jan;24(1):43–51. DOI: 10.1097/FPC.000000000000018
37. Xiang Q, Chen SQ, Ma LY, Hu K, Zhang Z, Mu GY, et al. Association between SLCO1B1 T521C polymorphism and risk of statin-induced myopathy: a meta-analysis. *Pharmacogenomics J.* 2018 Dec;18(6):721–9. DOI: 10.1038/s41397-018-0054-0
38. Liu JE, Liu XY, Chen S, Zhang Y, Cai LY, Yang M, et al. SLCO1B1 521T > C polymorphism associated with rosuvastatin-induced myotoxicity in Chinese coronary artery disease patients: a nested case-control study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017 Nov;73(11):1409–16. DOI: 10.1007/s00228-017-2318-z
39. Ramakumari N, Indumathi B, Katkam SK, Kutala VK. Impact of pharmacogenetics on statin-induced myopathy in South-Indian subjects. *Indian Heart J.* 2018 Dec;70 Suppl 3:S120–5. DOI: 10.1016/j.ihj.2018.07.009
40. Wilke RA, Moore JH, Burmester JK. Relative impact of CYP3A genotype and concomitant medication on the severity of atorvastatin-induced muscle damage. *Pharmacogenet Genomics.* 2005 Jun;15(6):415–21. DOI: 10.1097/01213011-200506000-00007
41. Oh J, Ban MR, Miskie BA, Pollex RL, Hegele RA. Genetic determinants of statin intolerance. *Lipids Health Dis.* 2007 Mar 21;6:7. DOI: 10.1186/1476-511X-6-7
42. Puccetti L, Ciani F, Auteri A. Genetic involvement in statins induced myopathy. Preliminary data from an observational case-control study. *Atherosclerosis.* 2010 Jul;211(1):28–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.02.026
43. 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 SCJ.* 2013 Apr;47(2):80–7. DOI: 10.3109/14017431.2012.756119

- 44.** European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation: Ubiquinol for the treatment of primary coenzyme Q10 deficiency syndrome (EMA/620954/2016) [Internet]. 2016 Nov [cited 2021 Jul 8]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/16/1765-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-ubiquinol-treatment-primary-coenzyme-q10_en.pdf
- 45.** US Food and Drug Administration. Bulk Drug Substances Nominated for Use in Compounding Under Section 503B of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. [Internet]. 2021Jun [cited 2020 Jul 7]. Available from: <https://www.fda.gov/media/94164/download>
- 46.** Ruisinger JF, Moriarty PM, Backes JM. Coenzyme Q10 for statin-associated myalgia. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 2018 15;75(2):14–5. DOI: 10.2146/ajhp170551

© BY-NC-SA 4.0