

Síndromes musculares inducidos por estatinas

Diego Berardi¹, Daniel Rizzato Ledesma¹, Julio E. Bruetman¹, Pablo Young¹

Introducción

El 12 de noviembre del 2013 se publicaron las últimas guías para el tratamiento del colesterol elevado (ATP IV).¹ Estas hacen énfasis en las dosis de estatinas (tratamientos de moderada o alta intensidad) y no en las metas de colesterol-LDL. Los tratamientos de alta intensidad son con dosis altas, por lo cual veremos con mayor frecuencia los síndromes musculares inducidos por estatinas. Por ello y por nuestra experiencia en estos cuadros desarrollamos este práctico algoritmo.

Desarrollo

En la práctica clínica el dosaje de creatina kinasa (CK) se emplea para detectar las patologías del músculo esquelético, así como monitorear la respuesta del tratamiento en pacientes con algunas miopatías conocidas. Algunas sociedades recomiendan el dosaje de CK previo al comienzo del tratamiento con hipolipemiantes en el subgrupo de pacientes con factores de riesgo para desarrollar miopatía.²⁻⁶ La causa más frecuente es el uso de fármacos hipolipemiantes.^{4,5}

El término **mialgia** se refiere al dolor muscular con o sin alteración de CK pero con fuerza normal, en tanto que en la **miositis**, la inflamación muscular se asocia a debilidad con o sin mialgia asociada y con elevación de CK usualmente menor a 10 veces el valor superior normal (VN). La **hiperckemia** (HK) se define como una elevación mayor de 1,5 a 3 veces el VN. En la **rabdomiólisis** (RDL) la elevación es mayor a 10 veces el VN (**Figura punto 1**).

La incidencia de mialgias, debilidad y HK (miositis) y la miopatía severa con o sin RDL por el uso de estatinas es de 2-7%, 1-2% y 0,08%, respectivamente. Las estatinas combinadas con los fibratos tienen una incidencia de un 2% de HK y con la ciclosporina de un 32%.²⁻⁵ Las mialgias son generalizadas, simétricas, a predomi-

nio proximal y empeoran con el ejercicio. También pueden estar localizadas solo en pantorrillas. Se presentan en promedio a las 4 semanas del comienzo del tratamiento y los pacientes deben ser advertidos acerca de ello (**Figura punto 2**).

Recientemente se ha descrito una miopatía autoinmune necrotizante asociada a estatinas.⁷ En estos pacientes se encuentran anticuerpos contra la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa (HMGCR) y se observa debilidad muscular proximal progresiva que no mejora con la suspensión de la droga. La biopsia muscular muestra miopatía necrotizante con mínimo infiltrado inflamatorio. Los parámetros clínicos y de laboratorio mejoran significativamente luego del tratamiento inmunosupresor. La identificación de anticuerpos contra la HMGCR en pacientes con miopatía expuestos a estatinas parece ser útil en el diagnóstico diferencial y en la estrategia de tratamiento, y se sugiere la realización de biopsia muscular en aquellos pacientes que persisten con síntomas importantes y anticuerpos positivos luego de la suspensión de la droga.

Algunos autores sugieren medir niveles de CK en suero antes de iniciar un tratamiento para así facilitar la detección del compromiso muscular.⁸ Pero otros solo sugieren el dosaje de CK si existen factores relacionados con el incremento de los niveles séricos de estatinas, y por lo tanto de sus síndromes asociados, como: edad avanzada, deterioro de la función renal o hepática, obstrucción de las vías biliares, hipotiroidismo, diabetes, interacciones medicamentosas (azoles, macrólidos, verapamilo, diltiazem, amiodarona, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la proteasa, gemfibrozil, ciclosporina y colchicina), déficit de vitamina D, y consumo de jugo de pomelo o de uva; y los factores relacionados con predisposición muscular: consumo de alcohol, abuso de drogas ilícitas (cocaína, heroína, anfetaminas), ejercicio extenuante, cirugía mayor, antecedente personal o familiar de miotoxicidad, miopatías metabólicas, inflamatorias o distrofias musculares (**Figura punto 3**).^{2,5} Una vez instaurado el tratamiento, se recomienda control clínico estricto con medición de CK cada 2 meses en promedio dos extracciones además de pautas de alarma (**Figura punto 4**). En caso de RDL, se aconseja monitoreo de la función renal, hidratación y alcalinización de la orina (**Figura punto 5**).

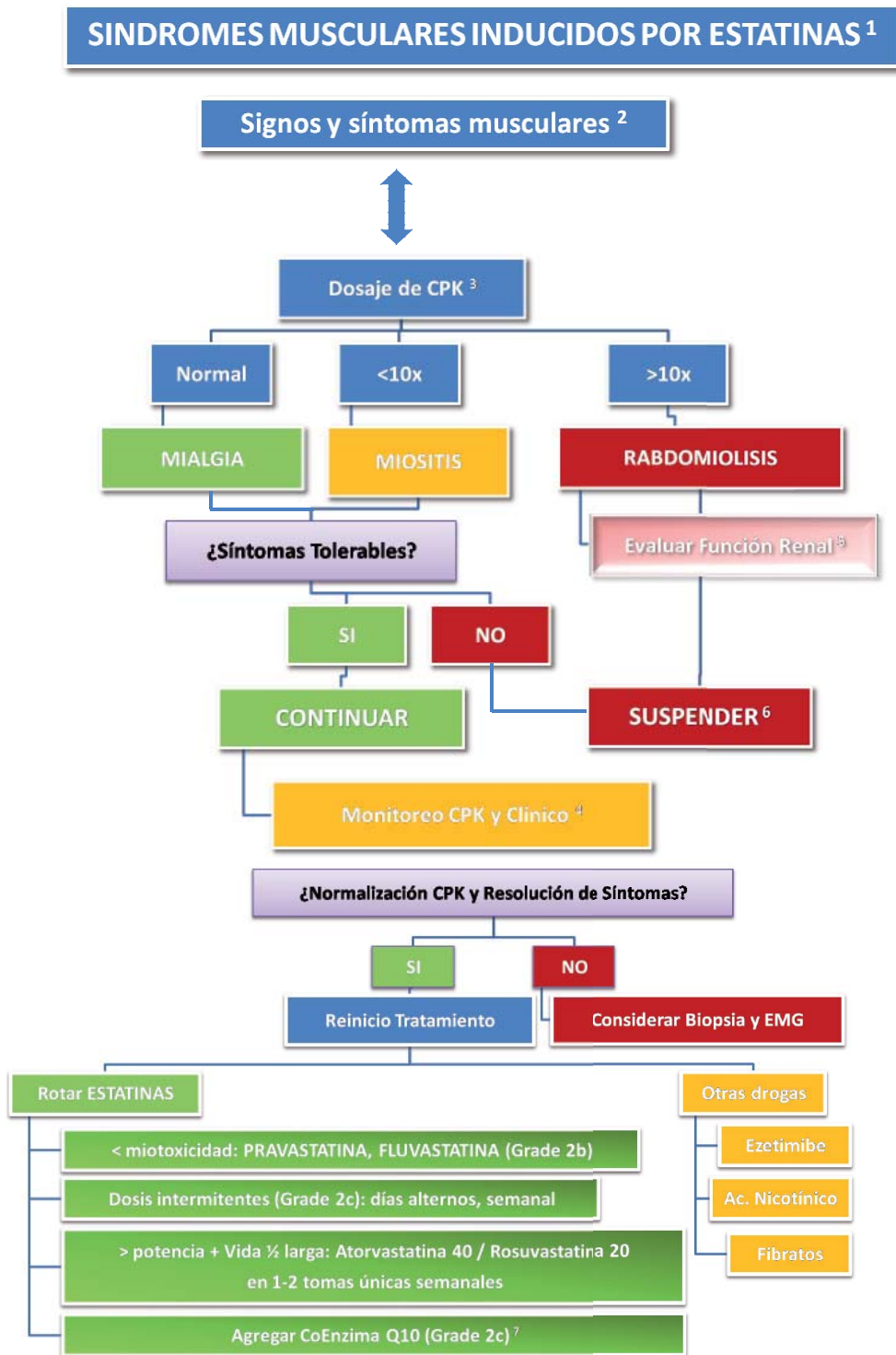
Para maximizar la eficacia y reducir la toxicidad desde la farmacogenómica se han estudiado los factores gené-

1. Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Pablo Young, Hospital Británico. Perdriel 74 (1280) Buenos Aires, Argentina | Tel 5411 43096400 | Fax 5411 43043393 | pabloyoung2003@yahoo.com.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Figura 1.



ticos de susceptibilidad. Se han asociado a la miopatía inducida por estatinas hasta el momento solo un polimorfismo en el gen SLCO1B1 que codifica la proteína responsable de la captación hepática de las estatinas y un polimorfismo en el gen COQ2 que está implicado en la síntesis de coenzima Q10; a pesar de esto, por el momento no todos los centros pueden realizar dicha prueba.⁹

En caso de suspensión de las estatinas, el promedio de resolución de los síntomas es de 2,3 meses.¹⁰ Pero se ha descrito su continuidad hasta 14 meses luego de la suspensión de las estatinas, y la CK puede continuar elevada aún luego de la desaparición de los síntomas¹⁰. Actualmente se aconseja suspender hasta la resolución de los síntomas y normalización de los valores de laboratorio. Se deberían suspender las estatinas 5

días previos a realizar ejercicio extremo o cirugía mayor en aquellos pacientes que presentaron síntomas o HK (**Figura punto 6**). Inclusive en aquellos con HK y/o síntomas leves y con alto riesgo cardiovascular se pueden usar aquellas menos miotóxicas (pravastatina o fluvastatina), o en días alternos o una o dos veces por semana con aquellas más potentes y vida media más larga (rosuvastatina o atorvastatina).^{11,12}

La coenzima Q10 está involucrada en el transporte de electrones durante la fosforilación oxidativa mitocondrial. Las estatinas inhiben la síntesis de mevalonato, un precursor, por lo que podría causar miotoxicidad al perjudicar la cadena respiratoria. Aun así, no hay evidencia clara que demuestre un beneficio con el uso de CoQ10 para el tratamiento de los síndromes musculares inducidos por estatinas (**Figura punto 7**).

Bibliografía

1. Keaney JF Jr, Curfman GD, Jarcho JA. A pragmatic view of the new cholesterol treatment guidelines. *N Engl J Med* 2014;370:275-278.
2. Jacobson TA. Toward "pain-free" statin prescribing: clinical algorithm for diagnosis and management of myalgia. *Mayo Clin Proc* 2008;83:687-700.
3. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003;289:1681-1690.
4. Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med* 2009;150:858-868.
5. Tomaszewski M, Stępień KM, Tomaszewska J, Czuczwar SJ. Statin-induced myopathies (Review). *Pharmacol Rep* 2011;63:859-66.
6. Glueck CJ, Rawal B, Khan NA, Yeramaneni S, Goldenberg N, Wang P. Should high creatine kinase discourage the initiation or continuance of statins for the treatment of hypercholesterolemia? *Metabolism* 2009;58:233-238.
7. Mohassel P, Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy and anti-HMGCR autoantibodies. *Muscle Nerve* 2013;48:477-483.
8. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. American College of Cardiology; American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Stroke* 2002;33(9):2337-2341.
9. Needham M, Mastaglia FL. Statin myotoxicity: A review of genetic susceptibility factors. *Neuromuscul Disord* 2014;24:4-15.
10. Armour R, Zhou L. Outcomes of statin myopathy after statin withdrawal. *J Clin Neuromuscul Dis* 2013;14:103-109.
11. Raju SB, Varghese K, Madhu K. Management of statin intolerance. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17:977-982.
12. Venero CV, Thompson PD. Managing statin myopathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009;38:121-136.