

REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LITERATURA

Miopatía por estatinas

Luz Adriana Torres O.¹, Eduar D. Echeverri G.¹, Jorge Rueda G.², Hermann González²

Resumen

Se presenta el caso de un hombre de 34 años con dislipidemia, quien desarrolló una miopatía inflamatoria asociada al uso de lovastatina. Siete meses después de iniciado el tratamiento el paciente presentó debilidad e hipotrofia muscular progresiva, dolor torácico y elevación sérica de los niveles de creatinquinasa total. El cuadro clínico revirtió en su totalidad después de suspender el tratamiento con lovastatina.

Se revisa la literatura más reciente sobre estatinas y miopatía y se presenta su diagnóstico diferencial.

Palabras clave: miopatía, rabdomiolisis, estatinas, miotoxicidad, creatinquinasa.

Summary

A 34 year old man developed muscular weakness and atrophy after lovastatin treatment for dyslipidemia. A complete recovery of clinical and serological manifestations of myopathy was observed after lovastatin withdrawal. A review of statin myopathy and its differential diagnosis is presented.

Key words: myopathy, rhabdomyolysis, statins, myotoxicity, creatinquinase.

Introducción

Las estatinas son el pilar del tratamiento de las dislipidemias y mejoran el pronóstico de la enfermedad aterosclerótica; el balance riesgo beneficio favorece ampliamente su uso¹. No obstante, algunos pacientes pueden desarrollar cuadros de miotoxicidad durante el tratamiento con estatinas^{1,2}. La presentación puede ir desde una forma de comienzo muy sutil, que puede no ser reconocida por el paciente y el médico, hasta cuadros de debilidad muscular severa, rabdomiolisis, mioglobulinuria e incluso progresar hasta la muerte³. Debido al amplio uso clínico de las estatinas en nuestro medio, con este caso clínico queremos llamar la atención hacia la posibilidad de este efecto secundario en aquellos pacientes en tratamiento con estatinas.

Caso clínico

Hombre de 34 años, con debilidad muscular durante los dos últimos meses, quien presentó mialgias y pérdida de masa muscular en sus extremidades con dificultad progresiva para realizar sus actividades físicas. Un mes antes, el paciente presentó dolor precordial, intenso, opresivo e irradiado a miembro superior izquierdo de 12 horas de evolución, razón por la que fue hospitalizado. El paciente informó tratamiento de dislipidemia durante los últimos siete

1 Residente medicina interna, Universidad Libre, Cali, Colombia.

2 Internista reumatólogo – Centro Imbanaco, Cali. Profesor de reumatología. Universidad Libre, Cali, Colombia.

Recibido para publicación: enero 14/2004

Aceptado en forma revisada: febrero 28/2005

meses con lovastatina 40 mg/día, además hipotiroidismo diagnosticado dos meses antes y tratado con levotiroxina 50 mcg/día. Negó el uso de cocaína, alcohol, anfetaminas u otros medicamentos.

En el examen físico de ingreso se observó un paciente en buena condición general, ansioso y aprehensivo, conciente y orientado. Sus signos vitales mostraron presión arterial 120/80 mmHg, frecuencia cardíaca de 68 por minuto, frecuencia respiratoria de 19 por minuto y temperatura de 36,5°C. Como hallazgo anormal se encontró atrofia de masas musculares en sus extremidades, dolorosas a la palpación y con fuerza muscular disminuida 4/5 (proximal y distal en miembros superiores e inferiores). El elec-

trocardiograma fue normal, el nivel sérico de creatinquinasa total fue de 3563 U/L, la fracción MB fue de 55 U/L y la troponina T negativa. El ecocardiograma fue normal, y la prueba de esfuerzo fue negativa para isquemia pero limitada por fatiga muscular. Otros resultados de laboratorio realizados durante la hospitalización se presentan en la tabla 1.

Después de descartar un evento coronario, así como otras causas de la debilidad muscular, se decidió suspender el tratamiento con lovastatina. El paciente evolucionó satisfactoriamente del dolor y se observó una recuperación gradual de la fuerza muscular y de su capacidad funcional. Un mes más tarde sus valores de creatinquinasa total se encontraron

Tabla 1. Exámenes durante hospitalización.

Laboratorio	Valores del paciente	Valores normales
TGP	50 U/L	4-41 U/L
Sodio	145 meq/L	135-145 mEq/L
Potasio	3,95 meq/L	3,5-5 meq/L
Cloro	105,9 meq/L	95-115 mEq/L
Glicemia pre	71 mg/dL	60-115 mg/dL
Acido úrico	7,67 mg/dL	3,4-7,0 mg/dL
TSH	6,31 uUI/mL	0,49-4,67 uUI/mL
VSG	1 mm/hora	1-10 mm/hora
Toxoplasma IgM	0,22 mg/dL	Menor 1,1 mg/dL
Campo oscuro sangre para leptospira	Negativo	Negativo
TAC de cerebro simple y contrastado	Negativo	Negativo
VDRL	No reactivo	No reactivo
Toxoplasma anticuerpos IgG	Menor de 5 UI/mL	Menor 8 UI/mL
Inmunodifusión histoplasmosis	Negativo	Negativo
Paracoccidioidomicosis	Negativo	Negativa
Anticuerpos anti-HIV1 y HIV2	Negativos	Negativo
Colesterol total	184 mg/dL	50-200 mg/dL
Colesterol HDL	25 mg/dL	
Colesterol VLDL	128 mg/dL	0-30 mg/dL
Colesterol LDL	31 mg/dL	30-150 mg/dL
Triglicéridos	640 mg/dL	50-200 mg/dL

TGP: transaminasa glutámico pirúvica, TSH: hormona tiroestimulante; VSG: velocidad de sedimentación globular, VDRL: serología para sífilis; HIV: virus de inmunodeficiencia humana.

dentro del rango normal (137 U/L), la electromiografía fue reportada como normal y el paciente continuó el tratamiento con levotiroxina y dieta adecuada a su dislipidemia.

Discusión

En un hombre joven con debilidad muscular se deben tener en cuenta varias causas probables. El hipotiroidismo severo puede relacionarse con debilidad muscular³; sin embargo, el hipotiroidismo de este paciente es leve y ha estado con reemplazo hormonal adecuado; de otro lado, la mejoría al suspender la estatina hace poco probable la miopatía tiroidea. La debilidad, el dolor muscular difuso y la elevación de la CK casi veinte veces son marcadores objetivos de rhabdomiolisis^{1,5,6} y obliga a plantear patologías relacionadas como rhabdomiolisis tóxica que acompañan el uso de cocaína, alcohol o anfetaminas, especialmente en pacientes jóvenes sin historia de trauma o choque^{1,6}. El paciente negó la utilización de cualquiera de estas sustancias. Durante las evaluaciones del paciente no se encontró evidencia alguna de un trastorno hidroelectrolítico, como tampoco de infección viral o bacteriana. Los hallazgos normales en la electromiografía y la eritrosedimentación sin manifestaciones cutáneas de dermatitis hacen poco probable una polimiositis-dermatomiositis. También la mejoría sin tratamiento inmunosupresor es un argumento contra esa posibilidad. Varios estudios han relacionado el uso de estatinas con miopatía; el hipotiroidismo mal controlado y la polifarmacia están identificados como factores que incrementan la presentación de este efecto adverso^{1,3}. La relación temporal entre el inicio de la lovastatina con los síntomas de miopatía y rhabdomiolisis, con elevación de enzimas musculares, así como la mejoría clínica, con normalización de la creatinquinasa, al suspender la lovastatina, permiten establecer la posible relación causal entre el medicamento y la sintomatología del paciente.

En la literatura reciente se informa que las mialgias y la debilidad muscular ocurren ocasionalmente con el uso de estatinas y rara vez progresan a rhabdomiolisis franca; el paciente experimenta inflamación muscular, dolor y debilidad progresiva a los pocos días o semanas de iniciada la medicación, o después

del uso prolongado de estas, particularmente cuando se adiciona otra droga^{4,7}. El inicio suele ser sutil y es difícil el reconocimiento por el paciente, e incluso por el médico, como un efecto adverso del medicamento.

Las estatinas son sustancias obtenidas por fermentación (lovastatina, pravastatina y simvastatina) o por síntesis (fluvastatina, cerivastatina), que compiten con la enzima HMG CoA reductasa, reduciendo la síntesis del colesterol. Las estatinas también disminuyen las fracciones LDL y elevan las HDL, mejoran la disfunción endotelial e inducen apoptosis de fibroblastos^{4,7}. Las reacciones adversas más características asociadas al uso de estatinas son: cefalea, erupción exantemática, prurito, alteraciones digestivas (flatulencia, dolor abdominal, calambres abdominales, diarrea o estreñimiento, náuseas y dispepsia), y elevación de transaminasas^{6,7}. No se han documentado diferencias significativas en el perfil de seguridad entre unos y otros fármacos de su clase. El término miopatía por estatinas es definido arbitrariamente como la aparición de mialgia o debilidad muscular; con altos niveles de creatinquinasa asociados al uso de estatinas. La toxicidad de las estatinas se considera multifactorial. La disminución del nivel de coenzima Q, que ocurre como consecuencia de la inhibición de la HMG CoA reductasa, afecta el mecanismo energético mitocondrial. Por otro lado, la disminución de la síntesis de colesterol puede alterar la fluidez y carga eléctrica de las membranas, la densidad de la bomba de sodio y los mecanismos de excitación y contracción muscular. La elevación sérica del nivel de creatinquinasa se considera un marcador fiable de su toxicidad muscular. El mecanismo por el cual las estatinas inducen rhabdomiolisis no está bien establecido^{4,7}; sin embargo, se ha postulado que estos medicamentos inhiben la producción de ubiquinona (coenzima Q), la cual juega un importante papel en la producción de ATP en la mitocondria, reduciendo la producción de ésta, causando la muerte celular, y la subsiguiente rhabdomiolisis^{4,7}. Otra teoría sugiere que la reducción en la síntesis del colesterol lleva a inestabilidad de la membrana celular y a pérdida de su integridad^{4,7}. Las estatinas también fosforilan la tirosina de las proteínas celulares, lo que puede resultar en apoptosis y muerte celular^{2,4}. Phillips y Haas también demostraron, mediante estudios de microscopía,

la existencia de una forma atípica de miopatía por estatinas con niveles de creatinquinasa normales². Los factores de riesgo mejor conocidos son: edad avanzada, sexo femenino, índice de masa corporal bajo, hipotiroidismo, diabetes mellitus, daño renal o hepático, cirugía mayor, enfermedad aguda sobreagregada, polifarmacia y el uso de ciertos tipos específicos de medicamentos como gemfibrozilo, macrólidos, antifúngicos azoles, ciclosporina, amiodarona, fluoxetina, astemizol, terfenadina, verapamilo y diltiazem^{7,8}. La toxicidad asociada a estatinas tiene carácter reversible en la gran mayoría de los casos; la sola suspensión del medicamento inicia la recuperación sin secuelas. Se ha propuesto como alternativa la elección de una estatina que utilice un citocromo diferente a la relacionada con el efecto adverso. La lovastatina, la simvastatina y la atorvastatina son metabolizadas por la CYP3A4, la fluvastatina sigue la vía de la CYP2C9, y la pravastatina utiliza otras enzimas. La interacción potencial de cada estatina con otras medicaciones difieren dependiendo de la isoenzima del citocromo y el grado con el que se metaboliza^{1,3,4,7}. La cerivastatina fue retirada del mercado en el año 2001, después del informe de 31 muertes asociadas a rhabdmiolisis, 12 de las cuales involucraron el uso concomitante de gemfibrozil⁹. Otros 601 casos de rhabdmiolisis han sido informados voluntariamente a la FDA en Estados Unidos. En la tabla 2 se muestra la distribución de casos para cada estatina involucrada^{1,9}. Considerando los extensos beneficios de las estatinas, es necesario que el clínico se familiarice con los factores de riesgo para el desarrollo de rhabdmiolisis, así como con la forma de presentación clínica de esta patología de origen iatrogénico.

Tabla 2. Estatinas y porcentaje de pacientes que desarrollaron rhabdmiolisis.

Simvastatina	36%
Cerivastatina	32%
Atorvastatina	12%
Pravastatina	12%
Lovastatina	6%
Fluvastatina	2%

Referencias

1. Allison RC, Bedsole DL. The other medical causes of rhabdmiolysis. *Am J Med Sci* 2003; 326: 79-88.
2. Phillips PS, Haas R H, Bannykh S, Hathaway S, Gay NL et al. Statin-associated myopathy with normal Creatine Kinase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 581-585.
3. Bellosta S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statin. *Circulation* 2004; suppl III: 50-57.
4. Baker SK, Tamopolsky MA. Statin myopathies pathophysiological and clinical perspectives. *Clin Invest Med* 2001; 24: 258-272.
5. Jamal S, Eisenberg MJ, Chistoulus S. Rhabdomyolysis associated with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Am Heart J* 2004; 14: 956-965.
6. Suaret JM, Marinides G. Rhabdomyolysis. *Am Family Physician* 2002; 65: 907-912.
7. Stancu C, Sima A. Statin: Mechanism of action and effects. *J Cell Mol* 2001; 5: 378-387.
8. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade S, Schech SD et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292: 2585-2590.
9. Omar MA, Wilson JP, Cox TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother*, 2001; 35: 1096-1107.