

Nota Farmacológica

Miopatías asociadas a estatinas

American Medical Association. 2003. *Jama* 2003; April 2: 289: 1681-90.

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de la Hidroximetil Glutamil Coenzima A (HMGCOA) reductasa son las drogas más eficaces para el manejo de la hipercolesterolemia y para disminuir las concentraciones de la lipoproteína de baja densidad (LDL). Ha sido demostrado que son capaces de reducir los eventos cardiovasculares en pacientes con infarto previo y LDL colesterol prácticamente normal (prevención secundaria) y también en pacientes previamente sanos con hipercolesterolemia leve a moderada (prevención primaria). En general son bien toleradas, aunque algunos pacientes tienen molestias musculares de las cuales la más seria es la rabdomiólisis (RM).

Con la supresión de la Cerivastatina del mercado en agosto de 2001, luego de que la droga se asoció con 100 muertes secundarias a este evento, este riesgo ha sido resaltado. La RM fue la causa de supresión del mercado también del antihipertensivo Mibefradil en junio de 1988 y que el laboratorio Merck abandonara la idea de salir con Simvastatina 160mg de liberación sostenida en los años 1990. La incidencia global de RM fatal es de 0,15 muertes por cada millón de prescripciones. Esta revisión discute los trastornos musculares, su incidencia, posibles causas y manejo de los mismos.

MÉTODOS

Se hizo una revisión bibliográfica sobre artículos en inglés sobre miopatía secundaria a estatinas identificados por Pub Med hasta diciembre de 2002. Términos de búsqueda: Myopathy or rhabdomyolysis and Statin, or HMG COA reductasa inhibitors and skeletal muscle. Se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados, guías clínicas, revisiones y otros estudio de relevancia clínica o información novedosa.

Búsqueda en la base de datos de la FDA: Todos los reportes de efectos adversos en el sistema Med Watch de la FDA de RM asociadas a estatinas desde el primero de enero de 1990 hasta 31 de marzo de 2002 fueron incluidos en este análisis. El porcentaje de incidencia de RM fue calculado para cada estatina como también los pronósticos relacionados.

Síntomas musculares relacionados a estatinas

La American College of Cardiology// American Heart Association definió 4 síndromes: Miopatía por estatinas: cualquier molestia muscular relacionada con la droga

Mialgia: dolor muscular sin elevación de CPK

Miositis: síntomas musculares y elevación de CPK

RM: elevación marcada de CPK, generalmente mas de 10 veces el valor superior normal y elevación de creatinina con orinas oscuras compatible con nefropatía. Estas definiciones tienen el inconveniente que los síntomas están presentes en todas, es decir no da cuenta de la elevación asintomática de la CPK. La falla renal que acompaña a la RM no depende sólo del daño muscular sino también de la hidratación del paciente, el uso de medicaciones concomitantes, etc.

Una aproximación alternativa sería considerar las alteraciones que presentan manifestaciones clínicas:

Miositis clínicamente importante y RM

Dolor muscular y CPK mayor de 10 veces el límite superior de lo normal. La biopsia muscular muestra miositis y miolisis. La RM

puede asociarse con hiperazotemia, hiperkalemia e hiperfosfatemia por liberación de los miocitos dañados y baja calcemia por precipitación de fosfato de calcio. La muerte puede resultar por hiperkalemia y arritmias, fallo renal y coagulación intravascular diseminada.

Elevaciones leves de la CPK

La incidencia no es conocida por que en general no se reportan las elevaciones leves enzimáticas. Puede ser erróneamente atribuido a infarto pero la fracción mb casi nunca está elevada como en la última entidad. Las estatinas magnifican la elevación de la CPK que puede ocurrir siguiendo una actividad física vigorosa: hay múltiples reportes de casos de elevaciones leves y marcadas de la CPK luego de la actividad física en pacientes que toman estatinas.

Mialgias

Las revisiones de dos bases de datos mostraron que las estatinas contribuían al 19 a 25% de todos los eventos. Se observó además en 45 (8,9%) de 508 pacientes con hipercolesterolemia familiar tratados con simvastatina 80 mg por día durante 2 años y 9 de estos pacientes suspendieron la medicación por molestias musculares (1,8%). En un estudio reciente, el Heart Protection Study, no hubo diferencias entre los pacientes tratados con simvastatina 40 mg y aquellos con placebo. Las tasas de mialgias de estudios controlados arrojan cifras de 1 a 5% sin mayor diferencia entre el grupo tratado y el control. No hay consenso que las estatinas provoquen mialgias sin elevaciones de la CPK aunque los pacientes pueden responder a la suspensión de la medicación, hecho que las implica de alguna manera como factor causal del síntoma. Un reporte reciente avala la existencia de esta presentación: 4 de 20 pacientes aleatorizados a recibir estatina- placebo desarrollaron molestia muscular que resolvía en la fase placebo. En 3 de los 4 pacientes la biopsia demostró disfunción mitocondrial, con aumento del depósito de lípidos y disrupción de fibras musculares rojas. Los niveles séricos de estatinas eran normales.

Debilidad muscular

Es frecuente en asociación con miositis clínicamente importante y RM pero puede ocurrir en pacientes sin o con leve elevación de la CPK. No ha sido notificada la frecuencia de esta entidad y existe sólo un estudio que midió la fuerza muscular.

Calambres musculares

Son anecdóticos en algunos reportes y existen pocos datos de relación causal.

Persistente mialgia /elevación de CPK luego de la suspensión de estatinas

A estos pacientes se los debe evaluar para diagnosticar otras entidades como polimialgia reumática / arteritis temporal, que pueden haber sido enmascaradas por la terapia con estatinas o hipotiroidismo que produce elevación de la enzima.

Incidencia de injuria muscular clínicamente importante inducida por estatinas

La base de datos de la FDA tiene 601 casos notificados desde noviembre de 1997 hasta marzo de 2000: Simvastatina 36%, Cerivastatina 32%, Atorvastatina 12%, Pravastatina 12%, Lovastatina 7% y Fluvastatina 2%. En esta revisión se identificaron 3339

Notificaciones de la FDA, 1° de enero 1990- 31 de Marzo de 2002
EDAD, % y * Pronóstico, %*

Drogas	N° reportes	RM debido a droga %	Droga debido a RM %	<30	31-50	51-75	>75	Muerte	Discapacidad %	Internación %	Amenaza de vida %	Otras %
Cerivastatinatatina	1899	56,9	27,7	0,3	5,5	48,4	19,9	7,2	3,4	56,7	8,2	17,3
Simvastatina	612	18,3	16,8	0,6	9,3	59,5	18,3	8	7,4	51,5	13,9	10,6
Atorvastatina	383	11,5	18,0	1,0	11,7	53	10,4	9,5	2,6	45,1	9,7	25,9
Pravastatina	243	7,3	15,7	0,4	8,2	48,6	14,4	7,9	5,9	58,5	10,1	11,8
Lovastatina	147	4,4	20,4	1,4	6,1	61,2	6,1	10,9	7,1	50,3	14,2	8,7
Fluvastatina	55	1,6	19,6	0	1,8	54,5	20,0	4,6	6,9	49,4	13,8	13,7
Total	3339	100		0,5	7,2	51,0	17,4	7,8	4,5	53,6	10,4	16

*Porcentajes por distribución por edades no suma 100% por datos no reportados.

casos de RM asociada con estatinas desde el 1° de enero de 1990 hasta el 31 de marzo de 2002, arrojando los diferentes porcentajes según cada droga: Cerivastatina 57%, Simvastatina 18%, Atorvastatina 12%. La mitad de los casos ocurrieron en pacientes de 51 a 75 años de edad y 17% en mayores de 75 años. Las reacciones fueron severas, 64% de los pacientes con RM tuvieron su vida amenazada o requirieron internación y 7,8% fallecieron por esta causa. Esto permite aproximarnos sólo al problema ya que los criterios para considerar como RM no son uniformes y los reportes son voluntarios de los médicos, es decir que es esperable que haya reacciones severas no notificadas o diagnosticadas (Ver tabla)

Se calcula que la incidencia de muerte por millón de prescripciones es baja: 0,15 y varía según la estatina considerada: Fluvastatina: 0; Atorvastatina: 0,04; Pravastatina: 0,04; simvastatina: 0,12; lovastatina: 0,19; Cerivastatina: 3,16. La tasa de muerte por Cerivastatina fue de 16 a 80 veces mayor que con las otras estatinas, pero no hubo diferencias aparentes entre las otras. Es probable que estas incidencias infraestimen el riesgo por que se basan en prescripciones, no en el número de individuos que realmente las toman aunque, por otros lado estos datos surgen de la notificación voluntaria de los médicos.

Los ensayos clínicos controlados aleatorizados realizados con estatinas revelan una baja incidencia. Del total de 83.858 pacientes asignados a recibir placebo o estatina, hubo sólo 49 casos de miositis y 7 casos de RM en el grupo estatina y 44 casos de miositis y 5 de RM en el grupo placebo. El riesgo de RM aumenta con el aumento de la concentración sérica de la medicación. Factores que afectan el volumen de distribución como sexo y tamaño corporal tanto como factores que afectan el metabolismo de las drogas como insuficiencia hepática o renal, edad, hipotiroidismo, diabetes pueden aumentar el riesgo de RM. Las drogas concomitantes también pueden aumentar el riesgo. En el reporte ampliado, de enero de 1990 a marzo de 2002, se observó que un 58% de los casos de RM se asoció con otras medicaciones mibefradil 2%, fibratos 38%, ciclosporina 4%, macrólidos 3%, warfarina 4%, digoxina 5% y antifúngicos azoles 1%. Estas interacciones se atribuyen a los efectos del metabolismo sobre el citocromo P450 (CYP) sistema 3 A4. Lovastatina, Simvastatina y Atorvastatina se metabolizan principalmente por el CYP 3A4, las dos primeras con primer paso hepático. Pravastatina prácticamente no tiene metabolismo en este sistema y es principalmente metabolizada vía renal. Fluvastatina es metabolizada por otro sistema del CYP 2C9 y Cerivastatina por CYP 3A4 y CYP 2C8. Las medicaciones que inhiben el CYP 3A4 como macrólidos, antifúngicos azoles, ciclosporina, aumentan las concentraciones séricas de estatinas y el riesgo de RM. La variación individual es muy importante ya que la actividad del CYP 3A4 puede variar en 10 veces. Otras drogas que aumentan el riesgo de RM: Inhibidores de proteasas, Niacina, Nefazodone, Verapamilo y Diltiazem, Amiodarona, jugo de pomelo > 940 ml/d. Los mecanismos de injuria muscular de las estatinas no son bien conocidos (ver nota)

Manejo del paciente con estatinas

La prevención es la mejor intervención: esto es

- Fijar metas
- Usar la menor dosis requerida para alcanzar la meta terapéutica
- Evitar terapia concomitante con drogas conocidas que aumenten el riesgo de miopatía y RM
 - Educar a los pacientes: se les debe indicar que suspendan rápidamente la droga y consulten si sienten inesperado dolor muscular, debilidad o diferente coloración de la orina. Muchos pacientes con RM ignoraban los síntomas y signos tempranos.
- Los profesionales de la salud debemos conocer estos síntomas y tenerlos en cuenta sobre todo en presencia de un aumento de CPK.
- Suspender la medicación ante eventos que exacerban la injuria: cirugía, actividad física extrema como correr una maratón.
- No hay ninguna evidencia clínica o epidemiológica que diferencie a las estatinas según su potencial de miotoxicidad. Se ha atribuido a la hidrosolubilidad o a la potencia pero el hecho que pravastatina, la más hidrosoluble, y atorvastatina, la más potente, compartan la misma tasa de RM fatal de 0,04 por millón de prescripciones sugiere que hay otros factores no conocidos en juego.
- No existe contraindicación absoluta para la combinación de estatinas y fibratos, niacina u otras conocidas que aumenten el riesgo. En general se requiere la asociación estatinas + fibratos o niacina en pacientes con elevaciones marcadas de triglicéridos y colesterol; o la combinación de estatinas e inmunosupresores en los transplantados renales o la combinación de estatinas e inhibidores de proteasas en los pacientes con SIDA. Estos pacientes deben conocer los riesgos y estar bien educados. En estos casos atorvastatina o pravastatina son buenas elecciones por las bajas tasas de RM.
- Merck recientemente modificó el prospecto indicando que los pacientes que además toman ciclosporina, fibratos, niacina más de 1 gr por día NO DEBEN recibir más de 10 mg por día de simvastatina y aquellos con verapamilo o amiodarona NO MAS DE 20 mg por día
- Algunos trabajos sugieren que después de un episodio de RM se debe cambiar a otra estatina o comenzar con la dosis más baja de la estatina previa, pero lo más adecuado es cambiar de grupo de hipocolesterolémiantes

- Medir rutinariamente las enzimas no se recomienda formalmente pero algunos sugieren tener valores basales para manejar más fácilmente futuras molestias musculares y muchos médicos las monitorean

- No es necesario suspender la medicación si hay elevaciones de CPK no mayores a 10 veces el límite superior de lo normal. Los autores de este trabajo monitorean la CPK si los valores superan 5 veces el valor normal.

- Los pacientes con mialgias sin elevaciones de la CPK pueden continuar si toleran los síntomas. Si no lo hacen o los síntomas son progresivos se debe suspender la droga. Observar la suspensión total del síntoma y recomenzar otra estatina si la revaloración del riesgo cardiovascular global así lo indica. Muchos pacientes tienen síntomas nuevamente con dosis aún más bajas de estatinas, sugiriendo que el metabolito ya está deplecionado. Entonces se sugiere comenzar con otro agente: colestiramina, niacina o ezetimibe

Conclusiones: las estatinas son las drogas más eficaces en disminuir los niveles de colesterol total y LDL y en disminuir eventos cardiovasculares. Su principal complicación es la aparición de molestias musculares que van desde mialgias leves hasta la RM fa-

tal y muerte. La incidencia de lesiones fatales es baja pero la de molestias musculares menos severas no es bien conocida. La presencia de función hepática o renal disminuida, hipotiroidismo, diabetes, fibratos y otras drogas concomitantes aumentan el riesgo. El mecanismo de daño no es bien conocido pero parece estar ligado con la reducción de proteínas pequeñas involucradas en el mantenimiento del músculo. La prevención y el reconocimiento temprano es crucial para prevenir las secuelas mayores

Comentario: esta es una revisión excelente que nos permite aclarar muchos aspectos de este problema de difícil evaluación a través de los estudios clínicos controlados. Los autores proponen un manejo racional que tiene cierto consenso en la opinión médica a la que se puede acceder en la bibliografía.

Es de destacar la importancia de la valoración de riesgo global. Se ha estimado que el beneficio supera al riesgo cuando éste es de 3% por año o 30% a 10 años, equivalente al riesgo de la población con patología cardiovascular definida. El mayor problema de la atención ambulatoria son las situaciones intermedias, tanto en el riesgo cardiovascular global como en la bastante frecuente queja de dolores vagos e inespecíficos que provocan dudas a la hora de definir conductas. Quizás más claro es aquel paciente que desarrolla un efecto adverso grave o que no tiene indicación por bajo riesgo global. Nuevos estudios aclararán los aspectos aún oscuros.

Dra. Marcela Botargues [Unidad de Medicina Familiar del Hospital Italiano de Buenos Aires]

Fuente: Statin- Associated Myopathy. Paul Thompson MD, Priscilla Clarkson, PhD, Richard H. Karas, MD, PhD. *Jama*, April 2, 2003; vol 289, N° 13: 1681-90

Mecanismos de injuria muscular inducida por estatinas

Una teoría propone que el bloqueo de la síntesis de colesterol por estatinas reduce el contenido de colesterol de las membranas celulares del músculo esquelético haciéndolas inestables. Otras dos teorías sostienen que la disminución de isoprenoides como ubiquinona o proteínas reguladoras son las responsables del daño muscular. Las proteínas ligadas a GTP promueven el mantenimiento celular y crecimiento y atenúan la apoptosis o programada muerte celular. La reducción o bloqueo de esta vía metabólica por inhibición de la HMG COA reductasa podría provocar alteraciones en la estructura tisular. Atorvastatina, lovastatina y simvastatina producen un aumento dosis dependiente de la apoptosis en las células del músculo liso vascular. La apoptosis producida por estatinas podría reducir el agrandamiento de las placas ateroscleróticas por reducir la proliferación de las células del músculo liso vascular pero la apoptosis en el músculo estriado inducida por estatinas podría ser causal de daño.

