
Caso clínico: miopatía asociada al uso de estatinas

*Ricardo Murillo-Varela**

Resumen:

Se presenta el caso de una paciente femenina de 60 años, portadora de la enfermedad Charcot Marie Tooth, hipertensión arterial, dislipidemia e hipotiroidismo, quien como parte de su control médico en su centro de adscripción, se le realiza un laboratorio de perfil lipídico, al interpretarlo, su médico prescriptor diagnostica una hipercolesterolemia y decide indicarle tratamiento con lovastatina, con una dosis de 40 mg por día hora sueño; posteriormente, la paciente presentó un aumento de la debilidad muscular y elevación de las cifras de creatinin fosfoquinasa (CPK) sanguíneas, por lo cual se decidió suspender la terapia iniciada. Aproximadamente 6 meses después de la suspensión del fármaco, la usuaria persiste con cifras elevadas de CPK, por lo cual se sospechó de miositis inflamatoria, se indicaron estudios de electromiografía y velocidad de conducción nerviosa e inmunológicos, los cuales resultaron negativos, se realiza una biopsia de músculo la cual reporta infiltrado endomisial leve por

células mononucleares, compatible con miopatía inflamatoria inespecífica, lo cual orientó al diagnóstico de miopatía asociada al uso de Estatinas, por lo cual, se suspendió de forma definitiva la terapia y se implementaron otras opciones terapéuticas para evitar nuevos episodios de miopatía.

Palabras clave: MIOPATÍA – ESTATINAS – FÁRMACOS – TRATAMIENTO - MEDICACIÓN

Abstract:

It is present the case of a 60 years old woman, carrier of the Charcot Marie Tooth disease, hypertensive, dislipidemia and hypothyroidism, a lipid profile is perform as part of her medical control, and her doctor decides to prescribe her lovastatin 40 mg each night for a hypercholesterolemia, later, the patient presented an increase of the muscular weakness and a rise of the creatinine phosphokinase in a blood test, her doctor decides to suspend the therapy. Six month later the patient persist with the elevated CPK, an inflamatory miositis was suspected, an electromyography, a nerve conduction velocity test and all the immunology test was perform, all negative, it was decide to take a muscular biopsy which report a single cell infiltration of the endomisium, compatible with inflammatory myopathy for statin use, the therapy was suspended and other medications were used to avoid new episodes.

Keyword: MYOPATHY – STATINS – DRUGS –TREATMENT - MEDICATION

Recibido: 14 de setiembre del 2015

Aceptado: 23 de octubre de 2015

Introducción

Las estatinas son uno de los fármacos más eficaces en el tratamiento de la hipercolesterolemia, reduciendo el riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular tanto en prevención primaria como secundaria. En general son seguras y bien toleradas, Las estatinas ejercen su efecto a través de la formación de complejos reversibles con la HMG-CoA reductasa, mediante interacciones de van der Waals. Las estatinas son inhibidores competitivos que desplazan efectivamente al sustrato natural de la HMG-CoA reductasa uniéndose a ésta. Las estatinas disminuyen el colesterol plasmático no solamente al inhibir su síntesis, sino que también aumentan su captación hepática por la vía del receptor de las LDL

Una de sus posibles complicaciones es la toxicidad muscular, que puede llegar a afectar aproximadamente al 10% de los pacientes tratados. Los síndromes miopáticos que se pueden presentar, abarcan desde elevaciones asintomáticas de la creatinfosfoquinasa (CPK), mialgias y miositis, hasta rabdomiólisis, en menos del 0.1% de los pacientes, con elevación marcada de CPK (>10 veces su valor normal) y fracaso renal agudo.

El riesgo de miopatía es dependiente de la dosis, del tipo de estatina, aumenta cuando se combinan con fibratos, así como por interacciones con otros fármacos concomitantes que inhiben el citocromo P4503 como ciclosporina A, diltiazem, verapamilo, macrólidos, antifúngicos e inhibidores de proteasa.

La lovastatina, simvastatina y atorvastatina son metabolizadas por el CYP3A4, la fluvastatina y la rosuvastatina siguen la vía del CYP2C9 y la pravastatina utiliza otras vías. La susceptibilidad para desarrollar miopatía es mayor en pacientes adultos mayores, diabéticos, portadores de insuficiencia hepática o renal e hipotiroidismo. También se han implicado factores genéticos (variantes del gen SLCO1B1).

El mecanismo por el que se produce la toxicidad muscular no se conoce completamente, la disminución del nivel de coenzima Q que ocurre como consecuencia de la inhibición de la HMG CoA reductasa, afectaría el mecanismo energético mitocondrial. Se recomiendan obtener un valor basal de CPK antes de iniciar el tratamiento, como referencia en caso de que aparecieran síntomas. La toxicidad asociada a estatinas tiene carácter reversible en la gran mayoría de los casos; con la sola suspensión del fármaco se inicia la recuperación.

Caso clínico

Se trata de una paciente femenina de 60 años, casada, ama de casa, quien actualmente vive con 2 hijos y su esposo, secundaria completa, dependiente parcial para las actividades básicas de la vida diaria, conocida portadora de la enfermedad de Charcot Marie Tooth desde los 25 años aproximadamente, la cual le ha provocado pérdida de la masa muscular en los miembros inferiores así como deformidad del arco en ambos pies, lo cual le impide caminar, hipertensa desde hace más de 20 años, hipotiroidea desde hace aproximadamente 10 años, así como padecer de hipercolesterolemia desde hace 7 años, tiene control médico con el servicio de Medicina Interna de su clínica de adscripción. La paciente niega haber sido tabaquista o etilista, descarta el uso de drogas, niega alergia a medicamentos o transfusiones, no posee antecedentes de cirugías o fracturas, refiere que en sus antecedentes heredofamiliares su madre era hipertensa.

El padecimiento actual inicia aproximadamente 10 meses atrás, cuando su médico prescriptor le indicó que sus niveles de colesterol total se habían elevado y que debía iniciar terapia para reducirlos, se le prescribió Lovastatina con una dosis de 40 mg por día vía oral hora sueño, la paciente se mantuvo tomando el medicamento por un espacio de 6 semanas hasta que empezó a notar debilidad muscular acentuada en las cuatro extremidades, mialgias y dificultad para realizar sus tareas diarias, de predominio matutino y que no mejoraban con el reposo, así como adinamia. Por esto decide consultar al servicio de emergencias de su clínica de adscripción.

Al examen físico, se valoró a la paciente en silla de ruedas, eupneica, afebril, orientada en las tres esferas, hidratada, presión arterial de 128/86, frecuencia cardiaca: 96 latidos por minuto, con adoncia parcial, sin lesiones en cavidad oral o piel de cabeza, cuello, tórax o abdomen, cuello sin masas, cilíndrico, sin datos de bocio, ruidos cardiacos rítmicos, sin soplos, campos pulmonares limpios, sin ruidos agregados, abdomen blando, depresible, no doloroso, peristalsis presente, se observó atrofia muscular importante en las cuatro extremidades, más acentuada en los miembros inferiores así como arqueamiento de los pies, se documentó una fuerza muscular de 2/5 en miembros inferiores y 3/5 en los superiores, dolor a la palpación muscular en bíceps, hombro, muslos y piernas, no se pudo valorar la marcha, reflejos osteotendinosos disminuidos (+).

Se toman muestras de sangre para realizarle estudios de laboratorio para confirmar o descartar esa hipótesis. Se solicitó: perfil de lípidos, hemograma completo, pruebas de función tiroidea, CPK y glicemia en ayunas, los cuales se mostraron dentro de límites normales, a excepción de la CPK, la cual se encontraba con un valor de 3580 U/litro (valor previo de 156 U/litro), se solicitó interconsulta a Medicina Interna, quien luego de valorar los hallazgos clínicos y de laboratorio sospechó de una miopatía por estatinas, se decidió retirar el medicamento y seguidamente, se coordinó la realización de estudios de laboratorio y gabinete a través de consulta externa como: electromiografía, velocidad de conducción nerviosa y pruebas inmunológicas, las cuales resultaron dentro de límites normales, a continuación, se obtuvo el consentimiento de la paciente para la realización de una biopsia de músculo, eligiéndose el muslo derecho como sitio de punción con aguja gruesa y bajo anestesia local, el procedimiento no tuvo complicaciones. Aproximadamente 3 semanas después se obtienen los resultados del estudio histológico que mostró: infiltrado endomisial leve por células mononucleares, compatible con miopatía inflamatoria inespecífica.

Posteriormente la paciente siguió control médico cercano, aproximadamente 6 meses después de la suspensión de la Lovastatina, sus niveles de colesterol total se incrementaron de

nuevo, la CPK se redujo a 1580, por lo cual se tomó la decisión de no reiniciar la medicación con estatinas y se indicó colestiramina para el manejo de su condición, el cual fue bien tolerado por la paciente.

Discusión

El fosfato de creatina es una molécula que actúa como reservorio de energía para el músculo estriado, aunque no es específica de este tejido, se puede encontrar en hígado, riñón, páncreas y glóbulos rojos, el proceso inicia cuando la enzima creatincinasa (CPK) cataliza la transferencia de un fosfato desde el fosfato de creatina hacia el adenosindifosfato, para formar adenosintrifosfato (ATP) y creatina. Su elevación marcada en sangre se puede deber a destrucción muscular, si esta se relaciona con manifestaciones clínicas como debilidad o dolor, debemos sospechar de un cuadro de miopatía, sin embargo, existen otras condiciones que pueden presentar una elevación de la CPK sin ser de origen miopático como: trauma, ejercicio intenso, hiper o hipotermia, hipotiroidismo, sepsis o shock.

Todas las estatinas pueden ejercer efectos tóxicos sobre el músculo, existen algunas como la pravastatina y la fluvastatina que al ser hidrofílicas, ya que el resto son lipofílicas, podrían ser más propensas a producir cuadros de debilidad muscular, calambres y mialgias unido a una elevación de hasta 10 veces el valor normal de CPK lo cual es la clínica más frecuente de estas miopatías medicamentosas. La posibilidad de generar lesión muscular por parte de las estatinas se incrementa hasta 4 veces si se emplean concomitantemente con fibratos.

Los mecanismos por los cuales se desarrolla la lesión muscular no se han dilucidado completamente, se plantea la posibilidad de que exista una alteración del colesterol en el plasmalema, una afección en la recaptación intracelular del calcio o un descenso de los metabolitos del geranylgeraniol, el cual a su vez es metabolito del mevalonato utilizado para la síntesis de diversas sustancias precisas para la función de la cadena respiratoria mitocondrial y algunas proteínas produciéndose tirofosforilización proteica y apoptosis.

Otra causa que puede explicar la miopatía es el hipotiroidismo, ya que este es por sí mismo una causa de miopatía, siempre se deben buscar que los síntomas sean producidos por algún fármaco concomitante que el usuario emplee como por ejemplo: ciclosporina, macrólidos, antifúngicos, verapamilo o amiodarona para citar algunos.

La miotoxicidad es una complicación bien documentada por la literatura científica durante el tratamiento con estatinas, cualquier tipo de estatinas puede producir el cuadro, en el caso de la paciente por los hallazgos en un perfil de lípidos valorado en la consulta externa se decidió iniciar terapia hipolipemiente de moderada intensidad, lo cual condujo a un cuadro que se podría catalogar como subagudo, ya que se desarrolló 6 semanas después del inicio de la terapia, se han documentado reacciones adversas de este tipo agudas, subagudas y crónicas, rara vez se presenta una rabdomiólisis severa y se ha visto que los pacientes mejoran con la suspensión de la terapia. La reexposición a estatinas en pacientes que presentaron miopatía es una opción terapéutica que se debe realizar bajo supervisión médica estricta, según estudios recientes, la atorvastatina sería el medicamento más seguro para estos casos, otros como la rosuvastatina, pravastina, simvastatina y en menor grado, los fibratos, son igualmente susceptibles para producir nuevamente casos de miopatía, por lo cual es imperativo definir la necesidad de la instauración de terapia hipolipemiente y de ser posible emplear fármacos que no sean estatinas.

Bibliografía

- Alshehri, A., Choksi, R., Bucelli, R., & Pestronk, A. (2015) Myopathy with anti-HMGCR antibodies Perimysium and myofiber pathology. *Neurology, Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 2 (4), 124. Recuperado el 12 de septiembre del 2015 de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26090508>
- Fung, C. & Crook, M. (2012) Statin Myopathy: A Lipid Clinic Experience on the Tolerability of Statin Rechallenge. *Cardiovascular Therapeutics*, 30 (5), 212–218. Recuperado el 12 de septiembre del 2015 de <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1755-5922.2011.00267.x/full>
- Gudzune, K., Monroe, A., Sharma, R., Ranasinghe, P., Chelladurai, Y. & Robinson, K. (2014) Effectiveness of combination therapy with statin and another lipid-modifying agent compared with intensified statin monotherapy: a systematic review. *Annals of Internal Medicine*, 160 (7), 468-476. Recuperado el 12 de septiembre del 2015 de <http://annals.org/article.aspx?articleid=1828554>
- Jbara, Y. & Bricker, D. (2015) Rhabdomyolysis in the Setting of Induced Hypothyroidism and Statin Therapy: A Case Report. *European Thyroid Journal*, 4 (1), 62–64. Recuperado el 12 de septiembre del 2015 de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4404889/>
- Kwak, H. (2014) Statin-induced Myopathy in Skeletal Muscle: the Role of Exercise. *Journal of Lifestyle Medicine*, 4 (2), 71-79. Recuperado el 12 de septiembre del 2015 de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4391016/>
- Lorenzoni, P., Silvado, C., Scola, R., Luvizotto, M. & Werneck, L. (2007) McArdle disease with rhabdomyolysis induced by rosuvastatin. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 65 (3b), 834-837. Recuperado el 12 de septiembre del 2015 de http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X200700500020&lng=en&nrm=iso&tlng=en

- Suthar, K., Vanikar, A., & Trivedi, H. (2015). Acute Kidney Injury and Quadriparesis Due to Rosuvastatin Induced Rhabdomyolysis- A Case Report. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 9 (5), 8-9. Recuperado el 12 de septiembre del 2015 de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4484102/>
- Watah, A., Soriano, A., Vaknine, H., Shoenfeld, Y. & Amital, H. (2015) Immune Mediated Myopathy following Long-Term Statin Therapy. *Israel Medical Association Journal*, 17 (2), 128-129. Recuperado el 12 de septiembre del 2015 de <http://www.ima.org.il/FilesUpload/IMAJ/0/107/53809.pdf>
- Wiley, L., Moretz, J., Denny, J., Peterson, J., & Bush, W. (2015). Phenotyping Adverse Drug Reactions: Statin-Related Myotoxicity. *AMIA Summits on Translational Science Proceedings*, marzo 2015, 466-470. Recuperado el 12 de septiembre del 2015 de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4525276/>
- Young, J. B. & Ghobrial, I. I. (2015). Autoimmune statin-induced myopathy: a case report. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, 5 (4). Recuperado el 12 de septiembre del 2015 de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4558286/>

