



Estatinas y miopatías

Dr. Andrés Pereira, Dr. Federico Garafoni

Introducción

Las estatinas son un grupo farmacológico frecuentemente utilizado en la práctica clínica con el objetivo de reducir los niveles de colesterol y con ello el riesgo de mortalidad cardiovascular. En Uruguay las guías nacionales recomiendan su uso en prevención primaria y secundaria para pacientes que presentan un score de riesgo cardiovascular (RCV) > 10% (riesgo alto).⁽¹⁾ Sin embargo, la evidencia en su uso para la prevención primaria es reducida y de menor calidad frente a la de prevención secundaria, según las últimas guías y metanálisis.⁽²⁾

Si bien la decisión de utilizar una estatina implica realizar un balance entre el beneficio y riesgo percibido por el clínico, es importante contemplar y definir correctamente los límites a los cuales este balance es favorable. Disminuir el RCV no sólo implica una reducción de las cifras de colesterol-LDL a través del uso de estatinas sino que implica un cambio de otros indicadores y hábitos del paciente. Ser únicamente exigente con las cifras planteadas por las guías/pautas pueden llevarnos a reducir la intervención en otras áreas, así como también puede conllevar a un aumento innecesario de la dosificación de estatinas.⁽²⁾

Es así como el uso generalizado e indiscriminado de estatinas en la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares puede verse como un claro ejemplo de medicalización y uso irracional⁽³⁾, que como consecuencia puede generar efectos adversos como lo son las miopatías, alteración de la función hepática y aumento de los niveles plasmáticos de glucosa.

Estatinas como grupo farmacológico

Las estatinas forman parte del grupo de fármacos hipolipemiantes inhibidores competitivos y selectivos de la HMG-CoA reductasa, enzima que se encarga de convertir 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A en mevalonato, el cual es precursor de colesterol. Dicho mecanismo de acción reduce la producción de colesterol.

La magnitud de la reducción del colesterol LDL está relacionada con el tipo de estatina y de la dosis utilizada, clasificándose en alta, moderada y baja intensidad (ver Tabla 1). La elevación del colesterol HDL es más controversial, pudiendo ser entre 1 a 10%⁽⁴⁾.

Tabla 1. Clasificación de las estatinas según la magnitud de la reducción del colesterol LDL ⁽¹⁾.

Intensidad	Estatina y dosis
Baja: Reducción menor a 30%	Simvastatina 10 mg/día. Pitavastatina 1 mg/día.
Moderada: Reducción entre 30 a 50%	Atorvastatina 10-20 mg/día. Rosuvastatina 5-10 mg/día. Pitavastatina 2-4 mg/día. Simvastatina 20-40 mg/día.
Alta: Reducción mayor a 50%	Rosuvastatina 20-40 mg/día. Atorvastatina 40-80 mg/día.

Este grupo farmacológico en general es bien tolerado, destacando como efecto adverso más frecuente las mialgias, siendo estas una causa frecuente de falta de adherencia. Otros efectos adversos menos frecuentes las constituyen miopatía, rabdomiolisis, elevación de alanina aminotransferasa, hepatotoxicidad y aumento del riesgo de diabetes e insuficiencia renal ^(4,6,7,8).

Miopatías y estatinas

Las miopatías por estatinas son uno de los efectos adversos clínicamente relevantes dado su impacto en la adherencia terapéutica. La incidencia de miopatía por estatinas a dosis terapéuticas suele ser de, aproximadamente, 1/1.000 a 1/10.000 pacientes/año, constituyendo un efecto adverso raro ^(6,8,9). La rabdomiólisis presenta una incidencia menor a 1/100.000 pacientes/año ^(6,8,9). Según los datos disponibles en el Centro Monitorización de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Uppsala y Vigiaccess, al 26 de noviembre de 2024 se han reportados 52 casos de eventos adversos catalogados como miopatías de un total de 7776 eventos con el uso pitavastatina, lo cual corresponde a una frecuencia relativa de 0,006%. Esta frecuencia es similar y se repite en otras estatinas: para atorvastatina 0,012%, rosuvastatina 0,09% y simvastatina 0,019% ⁽¹⁰⁾.

La definición de miopatía no está completamente estandarizada. Algunos autores consideran miopatía como la presencia de mialgias generalizadas y proximales con debilidad muscular, no necesariamente asociada a aumento de la creatinquinasa (CK) ⁽⁹⁾. Ciertos autores prefieren definirla como la elevación de la CK entre 4 a 10 veces del límite superior de la normalidad (LSN) acompañado de síntomas musculares, mientras otros la definen como la elevación de la CK por encima de 10 veces del LSN en ausencia de injuria renal (como es el caso de la Food and Drug Administration -FDA-) ⁽³⁻¹⁰⁾.

La rabdomiólisis constituye un efecto adverso grave de las estatinas, aunque con una incidencia menor, y se caracteriza por daño muscular con niveles muy elevados de CK, mayor a 10 veces del LSN con injuria renal y mayor a 50 veces del LSN sin daño renal, mioglobinemia y/o mioglobinuria ⁽³⁻¹⁰⁾.

La incidencia de miopatía por estatinas a dosis terapéuticas suele ser de, aproximadamente, 1/1.000 a 1/10.000 pacientes/año, constituyendo un efecto adverso raro ^(6, 8, 9). La rabdomiólisis presenta una incidencia menor a 1/100.000 pacientes/año ^(6, 8, 9).

Los mecanismos subyacentes involucrados a este efecto adverso aún no están completamente caracterizados, aunque se proponen múltiples mecanismos. Dentro de ellos, se plantea que disminuyen la función mitocondrial, atenúan la producción de energía y alteran la degradación proteica muscular. A su vez, se plantea que pueden aumentar la activación de la caspasa-3/7, una enzima que juega un rol central en la apoptosis. Esta activación es de carácter dosis y tiempo dependiente. Una comparación *in vitro* de la citotoxicidad de diferentes estatinas sobre líneas celulares de rabdomiosarcoma observó que las estatinas más lipofílicas (atorvastatina, simvastatina y pitavastatina) reducían significativamente la viabilidad celular dependiente de la concentración, mientras que las estatinas hidrofílicas (pravastatina, rosuvastatina) presentaban un efecto más débil. Estos efectos fueron similares en la activación de la caspasa-3/7. También se observó que la acumulación celular de las estatinas lipofílicas era mayor que las hidrofílicas, lo cual se correlacionó con la citotoxicidad de las estatinas. Por último, el riesgo de miopatía no se correlacionó en modelos *in vitro* con la reducción del colesterol ⁽¹¹⁾.

Existen múltiples factores que pueden aumentar el riesgo de este efecto adverso. El primero es la dosis utilizada, dado que constituye un efecto adverso dosis-dependiente, es decir, existe mayor riesgo con el uso de dosis altas. ⁽³⁻¹¹⁾ Otros factores de riesgo que pueden predisponer a la aparición de sintomatología muscular deberían tenerse en consideración al inicio del tratamiento con estos fármacos. Estos factores pueden asociarse a características del paciente como lo pueden ser la edad mayor a 65 años, el sexo femenino, un índice de masa corporal bajo, raza asiática, hipotiroidismo no controlado, insuficiencia renal, diabetes mellitus, déficit de vitamina D, obstrucción biliar o consumo problemático de alcohol ⁽³⁻¹¹⁾.

Asimismo, otro factor de riesgo es la interacción con tratamientos farmacológicos concomitantes. El uso concomitante de estatinas y fibratos puede incrementar el riesgo de miopatía, por lo que se debe evitar. A su vez, las interacciones farmacocinéticas que aumentan la concentración plasmática de pitavastatina también pueden impactar en el riesgo de miopatía (por ejemplo, ciclosporina, eritromicina o rifampicina) ⁽⁶⁻⁹⁾.

Un estudio de cohortes retrospectivo tuvo como objetivo analizar la seguridad del uso de las estatinas en la población asiática. Se incluyeron pacientes de sexo masculino mayores de 45 años y de sexo femenino mayores de 55 años, al igual que pacientes que no llevaban más de un mes en tratamiento con las estatinas atorvastatina, rosuvastatina o pitavastatina. Se excluyeron aquellos pacientes en tratamiento por diabetes mellitus y pacientes con

tratamiento instaurado con estatinas de más de un mes de duración. Los 3 grupos estudiados fueron:

- 1) Pitavastatina a dosis de entre 2 a 4 mg/día;
- 2) Dosis intermedias de estatinas (la cuál se ajustó para la población asiática en cuanto a la dosis): atorvastatina 10 mg/día, rosuvastatina 5 mg/día y rosuvastatina 10 mg/día;
- 3) Dosis altas de estatinas (la cuál se ajustó para la población asiática en cuanto a la dosis): atorvastatina 20 mg/día, atorvastatina 40 mg/día y rosuvastatina 20 mg/día

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de miopatía en los grupos estudiados ⁽¹³⁾.

Otro estudio de cohortes retrospectivo tuvo como objetivo estimar la incidencia de toxicidad a nivel muscular por uso de estatinas. Se incluyeron 18036 pacientes mayores de 18 años que habían iniciado la terapia con estatinas (rosuvastatina, pitavastatina, atorvastatina, fluvastatina y simvastatina) en el periodo de 1° de julio del 2004 hasta el 30 de junio del 2010. Se destaca que se excluyeron pacientes que hubieran tenido casos previos de toxicidad muscular, pacientes con diagnóstico de rabdomiólisis en los 3 meses previos a iniciar el tratamiento, miositis o elevación de la creatina cinasa (CK) sin causa previa y aquellos que no contaran con un diagnóstico de dislipidemia confirmado por perfil lipídico. El evento de toxicidad se definió como A) diagnóstico de patología muscular relacionado al uso de estatinas o B) elevación de la CK 10 veces por encima del valor normal. Se observó que el riesgo de toxicidad muscular fue similar entre los diferentes tipos de estatinas, presentando pitavastatina una incidencia de 1,04 eventos cada 1000 pacientes/año (IC 95% [0,34-3,23]) a una dosis media prescrita de 1,6 mg/día (rango 1-2 mg/día) y un tiempo medio de utilización de 16 meses (rango 5-32 meses) ⁽¹⁴⁾.

Conclusiones

La miopatía por estatinas constituye un efecto adverso raro pero clínicamente relevante, implicado en la falta de adherencia al tratamiento, cuyo mecanismo subyacente aún no está completamente dilucidado. Este efecto adverso depende de la dosis y tiempo de uso, así como de la presencia de factores de riesgo propios del paciente o interacciones farmacológicas. Por lo tanto, constituye un efecto adverso de origen multifactorial, que debe de ser monitorizado con base en un seguimiento clínico-terapéutico que evalúe la seguridad y efectividad.

A partir de la evidencia consultada no se constata una asociación fuerte entre la severidad de la miopatía y el tipo de estatinas. Sin embargo, los tratamientos con estatinas de alta intensidad podrían evidenciar mayor riesgo de miopatías dado el mecanismo subyacente tipo dosis dependiente.

Esto denota en la importancia de asegurar un uso racional de los medicamentos, priorizando la individualización de la terapéutica, así como la monitorización estrecha, evitando contribuir a la medicalización de la sociedad.

Bibliografía

1. Ministerio de Salud Pública (Uruguay). Guía de recomendaciones para el abordaje de dislipemias en adultos [Internet]. Montevideo: MSP; [citado 2024 nov 21]
2. Colesterol y prevención primaria de la enfermedad cardiovascular: el debate continúa. INFAC. 2022;30(7):65-75. Disponible en: <http://www.euskadi.eus/informacion/boletin-infac/web01-a2cevime/es/>
3. Leal A, Inthamoussu M. Estatinas en prevención primaria. Boletín Farmacológico [Internet]. 2024 [21/11/24]. Disponible en: https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/images/2024/2024-2/Estatinas_en_prevencion_primaria_-_Boletin_2024_1.pdf
4. Mach F., et al. Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular. Rev Esp Cardiol. 2020;73(5):403.e1-403.e70.
5. Mostaza L *et al.* Uso de las estatinas en prevención primaria. IT del Sistema Nacional de Salud. Volumen 35, N° 2/2011.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica rosuvastatina. Consultada julio 2024.
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica pitavastatina. Consultada julio 2024.
8. Guía Nacional para el abordaje de las dislipemias en el Adulto. Ministerio de Salud Pública. Uruguay 2019. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/guia-nacional-para-abordaje-dislipemias-adulto>
9. Mach F., et al. Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular. Rev Esp Cardiol. 2020;73(5):403.e1-403.e70.
10. VigiAccess [Internet]. Uppsala Monitoring Centre; c2024. Available from: <https://www.vigiaccess.org/>
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Pitavastatina Normon®. Consultada julio 2023. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/85212/FT_85212.html#5
12. Información Farmacoterapéutica (INFAC). Efectos adversos de las estatinas. 2015; 23(5).
13. Food and Drug Administration (FDA). Ficha técnica Livalo®. Consultado julio 2023. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/022363s020lbl.pdf
14. Posicionamiento de uso apropiado de las estatinas en Argentina. Sociedad Argentina de Cardiología. Disponible en: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2018/06/documento-de-posicion-consenso-de-estatinas-2018.pdf>
15. Ministerio de Salud Pública. Guía Nacional para el abordaje de las dislipemias en el adulto. Uruguay; 2019. Disponible en: https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/MSP_GUIA_NACIONAL_DISLIPEMIAS_ADULTO_17_10_19.pdf