



GOBIERNO
DE LA PROVINCIA
DEL NEUQUÉN

MINISTERIO
DE SALUD

SUBSECRETARIA
DE SALUD

Boletín del Comité Provincial de Medicamentos

Comité Provincial de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Neuquén

Miopatía severa causada por asociación de Fármacos Hipolipemiantes:

Mayo 2024

Contacto: biotecnologiasneuquen@gmail.com

Se reporta el caso de una miopatía severa con rabdomiólisis e insuficiencia renal grave con riesgo de vida, requiriendo 19 días de hospitalización, que se interpreta causado por la asociación farmacológica de estatinas y fibratos.

Antecedentes personales:

Paciente femenina de 60 años de edad con antecedentes de obesidad, dislipidemia mixta, Hipertensión arterial, Insuficiencia cardíaca, Diabetes tipo 2 insulino-requiriente.

Antecedentes de estudios complementarios:

- Valores elevados de colesterol (506 mg/dl) y triglicéridos (1274 mg/dl).
- Insuficiencia Renal Crónica leve a moderada con valores habituales de creatinina plasmática de entre 1,52 mg/dl y 2,1 mg/dl y Filtrado glomerular 30 ml/min.
- Ecocardiograma en 2022 con leve insuficiencia cardíaca sistólica, Fracción de eyección de 47%, hipoquinesia global.

Antecedentes de medicación crónica que recibía en forma ambulatoria:

- Atorvastatina 10 mg/día, Gemfibrozil luego rotado por Fenofibrato 200 mg/día
- Enalapril 2,5 mg/día y Carvedilol 6,25 mg/día, Digoxina 0,25 mg/día
- Espironolactona 25 mg/día, Furosemida 40 mg/día
- Aspirina 100 mg/día
- Insulina NPH 40-30 Unidades/día y correcciones con insulina aspártica

Motivo de internación:

Consulta por dolor e impotencia funcional en cintura escapular superior bilateral de 10 días de evolución. Resto del examen físico normal

Laboratorio: Se objetiva elevación de creatin fosfoquinasa (CPK) plasmática a más de 100 veces por encima del valor máximo normal, deterioro de función renal con creatinina que se eleva más de 2 veces por encima de su valor habitual, y con urea elevada más de 3 veces por encima del valor normal. Enzimas cardíacas (Troponina y CPK-MB en rango normal), TSH normal y resto del laboratorio (Hemograma, glucemia, ácido-base, TSH, ionograma, orina) normal.

ECG: Bradicardia sinusal y Bloqueo completo de rama izquierda

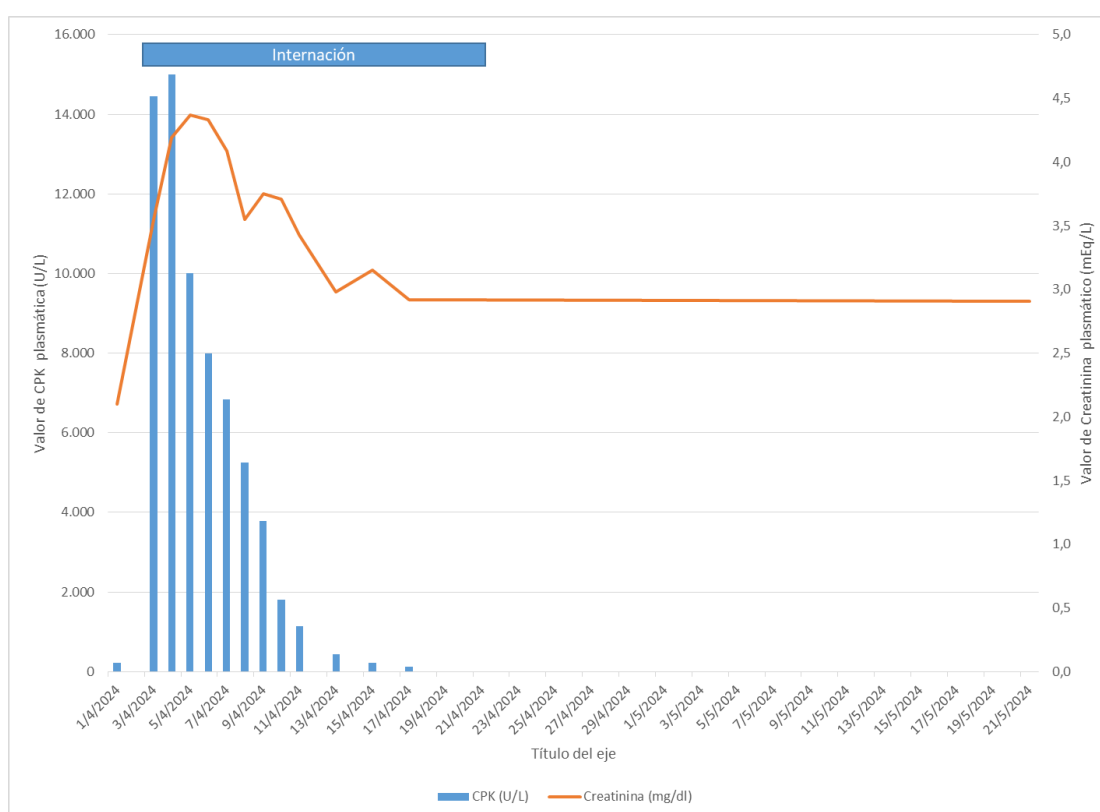
Imágenes: Rx de tórax al ingreso normal; Ecografía renal y de vías urinarias normal

Evolución:

Se interna en hospital de mediana complejidad con diagnóstico de Insuficiencia Renal Crónica agudizada por rabdomiolisis secundaria a uso de estatinas más fibratos. Evolucionando con oligoanuria más hiperkalemia por lo que se deriva a Hospital de máxima complejidad para manejo intensivo por nefrología y posibilidad de inicio de hemodialisis de urgencia. Permanece 5 días internada en ese hospital lográndose evitar el inicio de hemodiálisis pero presentando como complicaciones hiperkalemia severa (pico de 7,5 mEq/L, acidosis metabólica, caída del filtrado glomerular a 11 ml/minuto y neumonía intrahospitalaria con requerimiento de oxígeno y antibióticos parenterales de amplio espectro (Piperacilina-Tazobactam).

En control de ecocardiograma se objetiva deterioro progresivo de su insuficiencia cardíaca sistólica, ahora con Fracción de eyección de 27%.

Gráfico N°1: Curva de valores plasmáticos de CPK y de Creatinina



En el gráfico N°1 se observan los valores de CPK y creatinina. La primera era normal previo al ingreso y se eleva hasta un pico de 15.000 U/L para luego reducirse progresivamente hasta normalizarse a los 20 días de suspendidos los hipolipemiantes. La creatinina en plasma era de 2,1 mg/dl previo al ingreso, y precedida por el pico de CPK, se eleva hasta un valor de 4,4 mg/dl para luego reducirse hasta quedar en un nuevo valor estable de 2,9 mg/dl.

En el gráfico N°2 se observan los valores de CPK (ya mencionados) y su correlación temporal con los valores de urea en sangre. Puede apreciarse que 72 hrs posteriores al pico máximo de CPK se produce el pico máximo de urea plasmática (233 mg/dl), que se mantuvo relativamente estable por 72 hrs y luego comenzó a disminuir. Previo al episodio la paciente tenía valores de Urea de 83 mg/dl y luego del alta se mantiene en valores estables cercanos a los 120 mg/dl.

Gráfico N°2: Curva de valores plasmáticos de CPK y de Urea

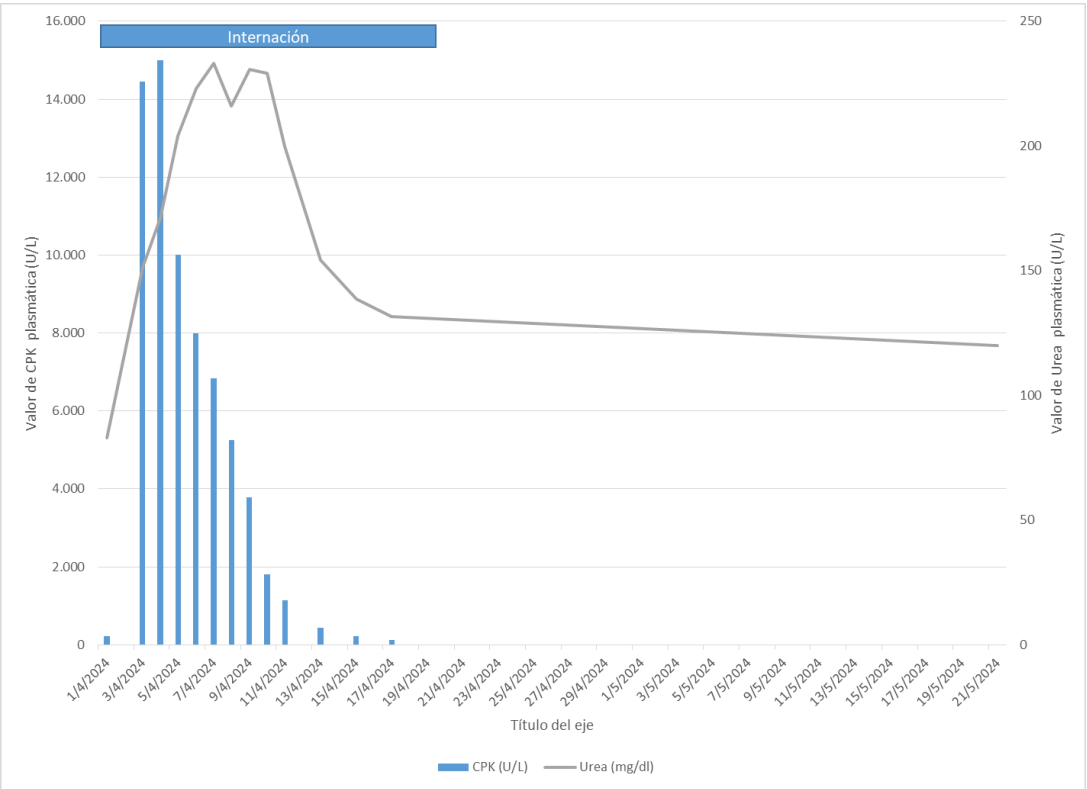
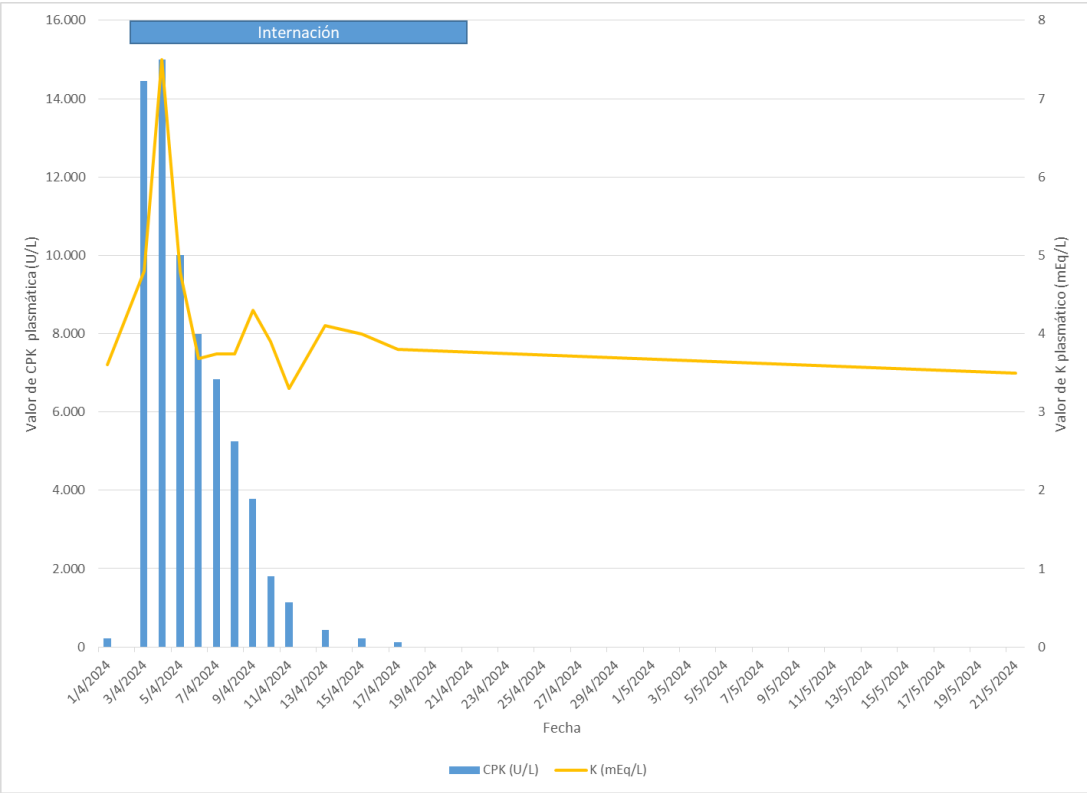


Gráfico N°3: Curva de valores plasmáticos de CPK y de potasio



En el gráfico N°3 se observan los valores de CPK (ya mencionados) y su correlación temporal con los calores de potasio en sangre. Puede apreciarse que coinciden temporalmente el pico

máximo de CPK con el pico máximo de K (7,5 mEq/L), que requirió medidas de redistribución y altas dosis de diuréticos, lográndose su descenso y normalización.

Se interpreta la afectación renal como una injuria renal aguda estadio III¹, como aquella definida por débito urinario menor a 0,3 ml/kg/hora y creatinina en plasma mayor de 4 mg/dl (que se cumple en el caso de esta paciente), o elevación de creatinina más de 3 veces sobre el nivel basal (que no se cumple en este caso por tener en forma basal una creatinina de 2,1 mg/dl), inicio de terapia de reemplazo renal (que no fue necesario en este caso), o una caída del filtrado glomerular a menos de 35 ml/min en menores de 18 años de edad.

Se coloca vía endovenosa periférica y sonda vesical. Recibe hidratación parenteral solución fisiológica a 42 ml/hr, goteo de furosemida 10 ampollas por bomba de infusión endovenosa, nebulizaciones con salbutamol, Piperacilina-Tazobactam ajustada a función renal, su medicación cardiovascular habitual y correcciones con insulina corriente.

Evoluciona favorablemente alejándose de la potencial necesidad de hemodiálisis de urgencia, se estabiliza su Insuficiencia renal crónica con valores de urea y creatinina más elevados que los habituales. Normaliza los valores de CPK, el bicarbonato y el potasio. Se va de alta en seguimiento ambulatorio sin medicación hipolipemiente hasta evaluar y discutir con la paciente las ventajas y riesgos de su reintroducción paulatina y parcial.

Discusión:

Se presenta el caso de una paciente que presenta rabdomiólisis por uso de atorvastatina y fibratos, con complicaciones severas que ponen en riesgo su vida. Si bien se logra evitar la hemodiálisis, se estabiliza en valores más elevados que sus basales de urea y creatinina plasmáticas.

La miopatía por fármacos hipolipemiantes es un efecto adverso relativamente infrecuente que por la elevada prescripción de estos medicamentos, se puede observar en la práctica asistencial, aunque su verdadera incidencia no es tan clara. A partir de la generalización del empleo de las estatinas, se publicaron los primeros pacientes con toxicidad muscular; sin embargo, no se le dio la suficiente importancia, hasta que en 2001 se informó de casos de rabdomiólisis asociada con la ingesta de cerivastatina, que más adelante terminaron con su suspensión y retiro del mercado mundial².

En un estudio de cohortes se estimó la incidencia de miopatía entre usuarios de hipolipemiantes fibratos o estatinas en 2,3 por 10.000 personas/año, con un riesgo relativo de 7,6 para las estatinas frente a placebo³. La incidencia aumenta al administrar de forma simultánea fármacos que aumentan sus concentraciones plasmáticas (como la ciclosporina, macrólidos, imidazoles) o las de otros fármacos como nefazodona, valproico, algunos antirretrovirales, y en particular el gemfibrozil⁴ que inhiben la actividad de la isoenzima hepática CYP 3A4, única vía de metabolismo de la simvastatina, lovastatina y atorvastatina⁵. Se ha planteado que los factores de riesgo importantes para la miopatía y/o rabdomiolisis por estatinas incluyen la edad, el sexo, la diabetes, la insuficiencia renal, la enfermedad cardiovascular, ciertos fármacos que interactúan y mutaciones del gen SLCO1B1, que codifica una proteína transportadora en el hígado⁶. Una revisión sistemática y meta-análisis de estudios observacionales de elevada calidad metodológica concluye que el riesgo de miopatía por estatinas mostraría un Odds Ratio de 2.63 (IC95% 1.50 a 4.61) en contextos no controlados⁷.

La asociación entre estatinas y fibratos está claramente descripta como de elevado riesgo de miopatía desde los años '90⁸, cuando se evidenció un incremento en el riesgo de rabdomiólisis lo que llevó a desalentar su asociación siempre que sea posible.

La verdadera incidencia de eventos adversos de las estatinas sobre el músculo esquelético es variable, lo que podría deberse a la vaguedad y a la variabilidad en las definiciones utilizadas en distintos estudios y reportes⁹.

La nomenclatura actualmente aceptada para clasificar los eventos adversos de las estatinas sobre el músculo esquelético es la siguiente¹⁰:

Tipo:	Características:
Mialgias	Además del dolor muscular, se incluye el dolor a la palpación de los músculos, rigidez y calambres después del ejercicio
Miopatía	Debilidad muscular no relacionada con las mialgias
Miositis	Inflamación muscular diagnosticada por biopsia o resonancia magnética nuclear
Mionecrosis	Elevación de creatinquinasa. Leve (> 3 veces), moderada (> 10 veces) y grave (> 50 veces)
Rabdomiólisis	Mionecrosis, mioglobinuria y elevación de creatinina (> 0.5 mg/dL)

Al prescribir fármacos hipolipemiantes se considera suficiente con advertir de los posibles síntomas para que el paciente consulte si los percibe. No se recomienda el dosaje de enzimas musculares en forma rutinaria. El diagnóstico clínico es fácil si se piensa en él y su pronóstico es bueno con sólo retirar el fármaco en forma temprana e hidratar adecuadamente. Tal como ilustra el caso, la miopatía desaparece al retirar los fármacos.

El verdadero riesgo de eventos adversos a fármacos no se obtiene de los estudios controlados randomizados, ya que en la mayoría de los casos estos estudios están diseñados para demostrar eficacia, con tiempos de seguimiento más cortos y población altamente seleccionada. Al utilizarse los fármacos o asociaciones de los mismos en contextos de la vida real y por tiempo más prolongado que la duración de los estudios controlados, aparecen mayor cantidad de eventos y otros que no fueron adecuadamente identificados en etapas previas. La evaluación del equipo de salud (médicos, nutricionistas, enfermeros) así como la intervención farmacéutica y la capacitación al paciente y su entorno son fundamentales para reducir el riesgo de miopatía y poder actuar rápidamente. La notificación por sistema de farmacovigilancia es imprescindible para identificar el verdadero riesgo asociado al uso de fármacos^{11 12}.

Bibliografía:

- ¹ Kellum, J. A., Lameire, N., Aspelin, P., Barsoum, R. S., Burdmann, E. A., Goldstein, S. L., Herzog, C. A., Joannidis, M., Kribben, A., Levey, A. S., MacLeod, A. M., Mehta, R. L., Murray, P. T., Naicker, S., Opal, S. M., Schaefer, F., Schetz, M., & Uchino, S. (2012). Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements*, 2(1), 1-138. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.1>
- ² Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med*. 2002; 346: 539-540.
- ³ Gaist D, Rodríguez LA, Huerta C, Hallas J, Sindrup SH. Lipid-lowering drugs and risk of myopathy: a population-based follow-up study. *Epidemiology* 2001;12: 565-9
- ⁴ Illingworth DR. A review of clinical trials comparing HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Ther* 1994;16:366-85.
- ⁵ Frías J, Tabarés B, Carcas AJ. Interacciones medicamentosas de las estatinas. *JANO* 2001;(Suppl):1-12
- ⁶ Nguyen, K. A., Li, L., Lu, D., Yazdanparast, A., Wang, L., Kreutz, R. P., ... & Schleyer, T. K. (2018). A comprehensive review and meta-analysis of risk factors for statin-induced myopathy. *European journal of clinical pharmacology*, 74, 1099-1109.
- ⁷ Macedo, A. F., Taylor, F. C., Casas, J. P., Adler, A., Prieto-Merino, D., & Ebrahim, S. (2014). Unintended effects of statins from observational studies in the general population: systematic review and meta-analysis. *BMC medicine*, 12, 1-13.
- ⁸ Pierce LR, Wysowski DK, Gross TP. Myopathy and rhabdomyolysis associated with lovastatin-gemfibrozil combination therapy. *JAMA*. 1990; 264: 71-75
- ⁹ Raúl Ariza Andraca, José Halabe Cherem, Alberto Lifshitz Guinzberg. Statin intolerance and myopathy. *Acta médica* 2020; 18 (3): 290-295
- ¹⁰ Rosenson RS, Baker S, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA. An assessment by statin muscle safety task force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014; 8: S58-S71.
- ¹¹ ANMAT. Sistema de Farmacovigilancia Argentina. Disponible en <https://www.anmat.gob.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
- ¹² OMS. VigiAccess. Adverse effects Database. Disponible en Vigiaccess.org