



## FARMACÉUTICO, DISPENSADOR DE SALUD

*Información para los profesionales farmacéuticos, destinada a colaborar con su labor de educador sanitario*

### ESTATINAS Y MIOPATÍA

#### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son las principales causas de morbimortalidad en el mundo. Uno de los factores de riesgo de estas enfermedades es la hipercolesterolemia. De allí la importancia de mantener los niveles de colesterol en sangre adecuados.

Las **estatinas** son los medicamentos de primera elección para el tratamiento de la hipercolesterolemia ya que **disminuyen** el **colesterol total** y el **LDL colesterol** (conocido como colesterol malo), y **aumentan** el **HDL colesterol** (conocido como colesterol bueno). También pueden ser eficaces en pacientes con valores de **triglicéridos** leve o moderadamente aumentados.

#### ESTATINAS

Los inhibidores de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) o estatinas disminuyen la producción endógena de colesterol y son los fármacos hipocolesterolemiantes más potentes. Todas las estatinas inhiben de forma reversible y competitiva a dicha enzima. Debido a esta inhibición, se produce: una disminución del colesterol intracelular que desencadena un aumento de los receptores de las lipoproteínas LDL, un incremento de la entrada de estas partículas en las células, y en consecuencia una disminución de su concentración plasmática. La eficacia de estos fármacos se explica por el hecho de que la mayoría del colesterol plasmático procede de su síntesis en el organismo y no de los alimentos que se consumen.

Independientemente de su acción para disminuir el colesterol, las estatinas presentan una serie de propiedades conocidas como efectos pleiotrópicos, como son: estabilización de la placa ateromatosa, efectos antiinflamatorios, antiagregantes, vasodilatadores, profibrinolíticos y antitrombóticos. Estos en conjunto contribuyen a la reducción del riesgo cardiovascular.

En general, las estatinas son seguras y bien toleradas. El efecto adverso que mayor abandono de tratamiento produce, es la miopatía.

#### MIOPATÍA POR ESTATINAS

La miopatía por estatinas se define como cualquier signo o síntoma muscular (clínico y bioquímico) que ocurre después de iniciar un tratamiento con estos medicamentos, y comprende tanto la mialgia, la miositis como la rabdomiólisis.<sup>1</sup> El término **mialgia** hace referencia a la pesadez, debilidad o dolor muscular sin elevación de la enzima creatinfosfoquinasa (CPK); la **miositis** se define como síntomas musculares acompañados de elevación de CPK, y la **rabdomiólisis** se caracteriza por niveles de CPK que

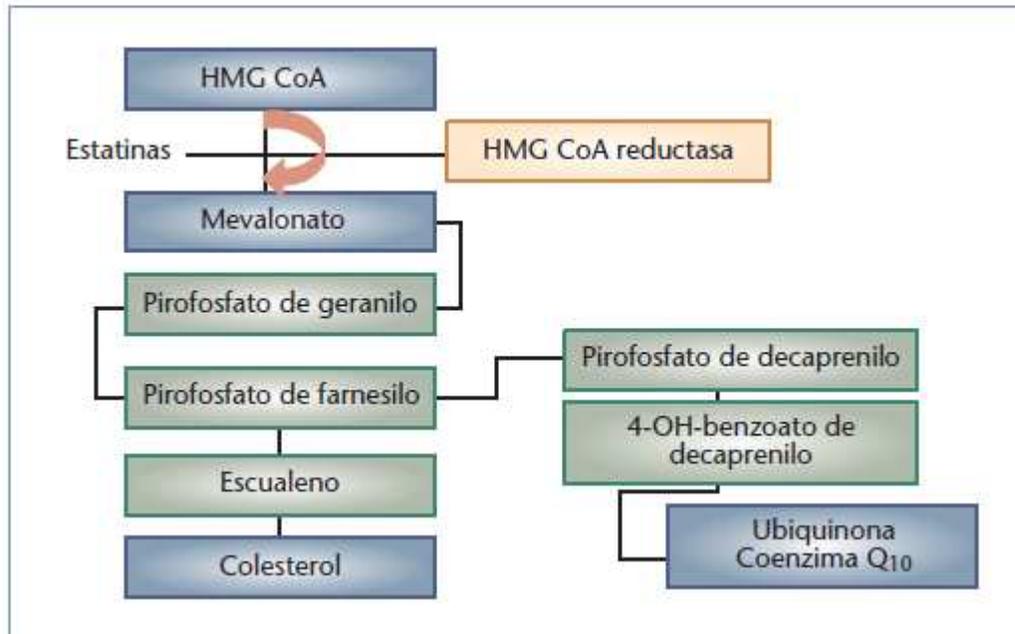
<sup>1</sup> American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI).

exceden 10 veces el límite superior normal, por lo general está asociada con mioglobinuria e insuficiencia renal.

Entre las razones por las que el músculo esquelético resulta más susceptible a los efectos nocivos de las estatinas, en comparación a otros órganos, se destacan su gran masa y su alta vascularización que lo expone a una mayor concentración de droga circulante.

Se propone que la **causa** de la miopatía por estatina es la disminución de ubiquinona o coenzima Q10 como consecuencia de la inhibición de la HMG CoA reductasa, enzima involucrada en la producción de este compuesto (Figura N° 1). La ubiquinona es un componente esencial de la mitocondria, fundamental en el sistema de transporte de electrones como agente antioxidante. Su disminución provocaría una deficiencia en la fosforilación oxidativa y producción de ATP mitocondrial, lo que perjudicaría el metabolismo energético muscular y contribuiría así, al desarrollo de la miopatía.

**Figura N° 1: Inhibición de la síntesis de colesterol y de ubiquinona por estatinas**



*Fuente: Rubio Mirón A., Sánchez Rubio M. Miopatías inducidas por fármacos. Revista de la Oficina de Farmacia (OFFARM). Vol 27 Núm 3 Marzo 2008.*

Los **síntomas musculares** asociados al uso de las estatinas habitualmente se presentan de forma simétrica, afectando sobre todo a glúteos, muslos, pantorrillas y espalda. Típicamente aparecen de forma precoz (a las 4-6 semanas de iniciar el tratamiento), pero pueden hacerlo incluso años más tarde. También pueden presentarse al incrementar la dosis de estatina, o al administrar conjuntamente un fármaco que interactúe con ésta y aumente su concentración en sangre.

Para asociar una "mialgia" a estatinas se deberían cumplir "todos" los siguientes **criterios**<sup>2</sup>:

- Síntomas de nueva aparición o aumento de los síntomas de mialgia (dolor muscular, rigidez, calambres, dolor y sensibilidad al tacto) no relacionados con ejercicio reciente.
- Síntomas que persisten durante al menos dos semanas.
- Síntomas que se resuelven en dos semanas tras suspender el tratamiento con la estatina.
- Síntomas que reaparecen en las cuatro primeras semanas tras reiniciar la estatina.

En la Tabla N° 1 se mencionan algunos **factores de riesgo** de miopatía inducida por estatinas, según estén relacionados con el paciente o la medicación.

**Tabla N° 1: Factores de riesgo de miopatía por estatinas**

<b>Relacionados con el paciente</b>	Edad avanzada Sexo femenino Raza asiática Factores genéticos (polimorfismos de isoenzimas del CYP, defectos heredados del metabolismo muscular) Índice de masa corporal bajo Actividad física intensa Antecedentes de miopatía por hipolipemiantes Antecedentes de dolor previo/inexplicable tipo muscular/articular o de tendones Cirugía mayor/traumas Comorbilidades: diabetes mellitus; hipotiroidismo no tratado; deterioro de la función renal o hepática; obstrucción del tracto biliar; enfermedades genéticas, infecciosas e inmunológicas que presentan signos y síntomas musculares Ingesta de jugo de pomelo concentrado (más de 250 mL/día) Consumo excesivo de alcohol
<b>Relacionados con la estatina</b>	Dosis Metabolismo (vía isoenzimas CYP*/interacciones)
<b>Relacionados con medicación concomitante</b>	<b>Medicamentos (Inhibidores de CYP3A4) que interaccionan con simvastatina, atorvastatina</b> Macrólidos: claritromicina, eritromicina Antifúngicos: fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol Inhibidores de proteasas: atazanavir, darunavir, fosamprenavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, tipranavir, dolutegravir Antidepresivos: fluoxetina, fluvoxamina, sertralina Antagonistas de canales de calcio: diltiazem, verapamilo, amlodipina Hipolipemiantes: gemfibrozil Otros: amiodarona, ciclosporina, sildenafil, tacrólimus

\*Atorvastatina y simvastatina se metabolizan vía CYP3A4. Rosuvastatina se metaboliza vía CYP2C9

<sup>2</sup> Effects of Statins on Muscle Performance Study (STOMP).

## ROL DEL FARMACÉUTICO EN LA PREVENCIÓN Y DETECCIÓN DE MIOPATÍA POR ESTATINAS

El farmacéutico puede colaborar durante el acto de la dispensa en la prevención y detección de reacciones adversas asociadas al uso de las estatinas, entre ellas la miopatía.

A los fines de sistematizar este trabajo se proponen dos situaciones posibles: paciente que se administrará por primera vez una estatina o paciente que ya está en tratamiento con estatina.

En ambos casos al iniciar la dispensa es conveniente preguntar si la persona que retira la estatina será la usuaria de la misma. Ante una respuesta negativa se dispensa el medicamento; si es afirmativa, se podrá iniciar el interrogatorio al paciente.

### **Paciente que se administrará por primera vez una estatina**

En este caso y en relación a miopatía, el farmacéutico centrará su actuación en:

- detectar factores de riesgo;
- intervenir oportunamente proporcionando información al paciente y/o derivándolo al médico.

Para la **detección de los factores de riesgo** de miopatía, el farmacéutico deberá recabar información acerca de datos personales, estilo de vida y medicación concomitante, asimismo tendrá en cuenta la estatina que va a utilizar el paciente (Tabla N° 1).

Con respecto a los otros medicamentos que se administra el paciente, se deben considerar no sólo aquéllos que pueden interactuar con la estatina prescrita y ocasionar una miopatía sino también los que, por sí mismo, pueden producirla: corticoides, ciclosporina, zidovudina, cloroquina, amiodarona, colchicina, vincristina, penicilamina, fibratos, niacina.

Como parte de la **información** que el farmacéutico brindará al paciente respecto del medicamento, es importante poner énfasis en aquella que permita prevenir una miopatía asociada a estatinas.

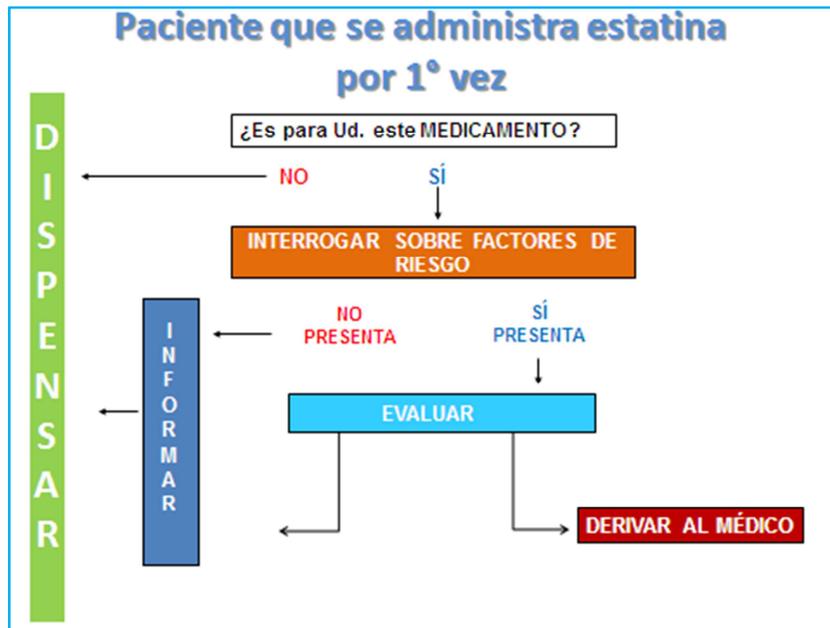
#### **Información para el paciente**

- Evitar la ingesta excesiva de alcohol, el consumo abundante de jugo de pomelo (> 250 mL/día), la actividad física intensa.
- Comunicarle al prescriptor de la estatina, todos los medicamentos, hierbas medicinales y suplementos dietarios que se administra y las enfermedades concomitantes.
- Informarle al médico si presenta molestias y/o dolores musculares.

Si luego de **evaluar** las respuestas del paciente, el farmacéutico detecta algún problema que amerite la intervención del médico, debe **derivar el paciente al médico**.

En la gráfica siguiente se sintetizan los pasos a llevar a cabo en la dispensación, ante un paciente que se administrará por primera vez una estatina, a fin de prevenir una miopatía.

## Secuencia de actuación para prevenir miopatía por estatinas



### 🚦 Paciente en tratamiento con estatinas

En este caso y en relación a miopatía, el farmacéutico centrará su actuación en:

- relevar factores de riesgo;
- detectar síntomas musculares compatibles con miopatía;
- intervenir oportunamente proporcionando información al paciente y/o derivándolo al médico.

Para **relevar los factores de riesgo de miopatía**, el farmacéutico interrogará al paciente acerca de si hubo cambios en su estilo de vida y en la medicación, así como algún nuevo diagnóstico de enfermedad.

En relación a la medicación es importante conocer si hubo modificación del tratamiento hipocolesterolemiantes (dosis y/o tipo de estatina) y el motivo de dicha modificación.

- *Dosis de estatina*: se debe considerar que si hubo aumento de la dosis, ello puede implicar mayor riesgo de miopatía, por lo que es necesario brindar información al paciente. Si hubo disminución de la dosis y el motivo ha sido una miopatía por estatinas, también se debe brindar información al paciente.
- *Tipo de estatina*: se debe analizar las posibles interacciones entre la estatina prescrita y la medicación concomitante.

Si el paciente refiere **síntomas musculares** (dolor, rigidez, calambres, dolor y sensibilidad al tacto), el farmacéutico puede interrogarlo para establecer la posible relación entre dichos síntomas y la estatina. Para ello es conveniente realizarle las siguientes preguntas:

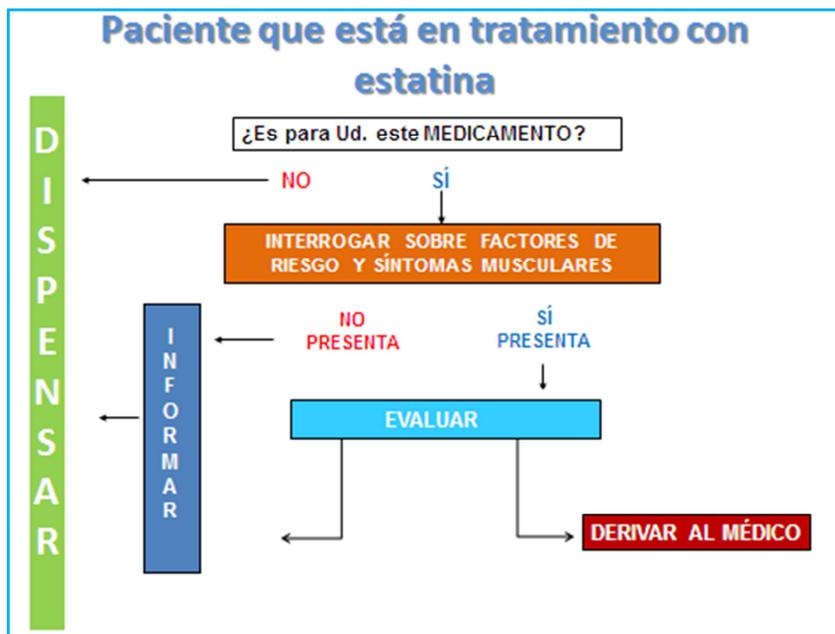
- ¿En qué grupo muscular presenta el trastorno?
- ¿El dolor se presenta en forma simétrica?
- ¿Desde cuándo percibe esos dolores?

- ¿Está tomando algún medicamento, hierba medicinal o suplemento dietario nuevo, cuál/es?
- ¿Tuvo últimamente algún problema de salud nuevo, cuál/es?
- ¿Comenzó a realizar ejercicios vigorosos?
- ¿Realizó algún cambio en el estilo de vida?

Si luego de **evaluar** las respuestas del paciente, el farmacéutico detecta algún problema que amerite la intervención del médico, debe **derivar el paciente al médico**.

En la gráfica siguiente se sintetizan los pasos a llevar a cabo en la dispensación, ante un paciente que está en tratamiento con estatina.

### Secuencia de actuación para prevenir miopatía por estatinas



Si se sospecha que los síntomas musculares, compatible con miopatía, están asociados al uso de estatinas se debe realizar el **Reporte de Farmacovigilancia** (Ficha amarilla).

### Bibliografía

- Bjerre C., Aguirre-Fernandez L. Miopatías asociadas al uso de estatinas: Un enfoque actual. Revista Ecuatoriana de Neurología. Vol 20, Núm 1-3. 2011.
- Delgado-Leal L y cols. Rabdomiólisis por estatinas: Reporte de un caso fatal y revisión de la literatura. Rev Mex Cardiol. Vol 23. Núm 1. Enero - Marzo 2012.
- Godora H., Hirbe A. y col. Manual Washington de Terapéutica Médica. 34ª ed. EEUU: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
- Lorenzo P., Moreno A. y col. Velázquez. Farmacología Básica y Clínica. 18ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2008.
- Millán J, et al. Miopatía asociada al uso de estatinas en la práctica clínica. Resultados del estudio DAMA. Clin Investig Arterioscler. 2016.
- Rubio Mirón A. y Sánchez Rubio M. Miopatías inducidas por fármacos. Papel del farmacéutico. OFFARM. Vol 27. Núm 3. Marzo 2008.