

tratamiento con estatinas y por sí solas no obligan a su retirada, mientras que el aumento de la CK es más alarmante, aunque curse sin síntomas musculares. En los pacientes que durante el tratamiento con estatinas presentan mialgias se recomienda una determinación de la CK y descartar la presencia de hipotiroidismo con una determinación de la tirotropina. El hipotiroidismo en sí mismo es una causa de miopatía y, por otra parte, predispone a la miopatía por estatinas. En el paciente en tratamiento con estatinas que presente mialgias, si no hay causas de miopatía y la actividad de la CK está moderadamente elevada, conviene realizar controles semanales hasta que se pueda etiquetar el problema clínico. Si se produjera un aumento de los síntomas con aparición de debilidad muscular o un aumento progresivo de la CK, habría que disminuir la dosis de estatina o interrumpir el tratamiento.

Prevención de la miopatía por estatinas

En terapias con otras sustancias que se metabolizan a través del sistema enzimático CYP450 es preferible utilizar estatinas como la fluvastatina y la pravastatina, que se metabolizan por vías independientes o por isoenzimas distintas, emplear las dosis más bajas posibles para controlar las dislipemias, monitorizar periódicamente la actividad de la CK y advertir al paciente de los síntomas que apuntan a la posible aparición de una miopatía.

Varios factores pueden favorecer la aparición de una miopatía y tenerlos en cuenta puede ayudar a prevenirla. Entre éstos se encuentran la edad avanzada, sobre todo a partir de los 80 años y más en las mujeres de tamaño corporal pequeño, la insuficiencia renal, sobre todo si es debida a diabetes, la plurimedición, los períodos perioperatorios y la asociación con los siguientes fármacos: fibratos (sobre todo el gemfibrozilo), ácido nicotínico, ciclosporina, antifúngicos azólicos, macrólidos, inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana, nefazadona, verapamilo y/o amiodarona; también el consumo abundante de zumo de pomelo y el abuso de alcohol favorecen la aparición de la miopatía (tabla 2). Es necesario tener en cuenta las características farmacocinéticas de las distintas estatinas cuando éstas se asocian a otros fármacos para escoger las más adecuadas con el fin de evitar interacciones, sobre todo las de mayor magnitud. Existen revisiones recientes en la bibliografía que aportan una información de gran utilidad en este sentido^{16,17}. La determinación sistemática de la CK tiene escaso valor en ausencia de clínica. Es más importante instruir a los pacientes para que comuniquen si tienen manifestaciones indicativas de

Tabla 2. Causas favorecedoras de miopatía por estatinas

Edad avanzada
Sexo femenino
Masa corporal reducida
Insuficiencia renal (diabetes)
Hipotiroidismo
Estados postoperatorios
Tratamiento concomitante con:
Fibratos
Ácido nicotínico
Ciclosporina
Macrólidos
Antifúngicos azólicos
Nefazadona
Inhibidores de proteasas del virus de la inmunodeficiencia humana
Verapamilo
Amiodarona
Consumo de:
Zumo de pomelo
Alcohol

miopatía. No obstante, como ya se ha mencionado, se ha recomendado la determinación de la CK antes de iniciar un tratamiento con estatinas, ya que los aumentos asintomáticos de la misma son frecuentes y su conocimiento puede facilitar las decisiones clínicas posteriores. Un aumento de la CK inferior a tres veces el valor máximo de referencia no se considera una situación de riesgo, aunque son convenientes los controles esporádicos. Cuando el aumento oscila entre 3 y 10 veces el valor máximo de referencia, exige monitorización, y cuando es superior a 10 veces obliga a retirar la medicación.

Bibliografía

- Passos MR, Zatz M. Creatine-kinase (CK) and pyruvate-kinase (PK) activities in cord blood of normal neonates; application to Duchenne muscular dystrophy screening programmes. *Am J Med Genet* 1983;16:367-72.
- Passos MR, González CH, Zatz M. Creatine-kinase (CK) and pyruvate-kinase (PK) activities in normal children: implications in Duchenne muscular dystrophy carrier detection. *Am J Med Genet* 1985;23:225-35.
- Argov Z. Drug induced myopathies. *Current Op Neurol* 2000;13: 541-5.
- Mastaglia FL. Toxic myopathies. En: Rowland LP, Di Mauro S, editors. *Handbook of clinical neurology* (vol. 18). Amsterdam: Elsevier, 1992; p. 595-622.
- Blain PG, Lane RJM. Neurological disorders. En: Davis DM, editor. *Textbook of adverse drug reactions*. England: Oxford Medical Publications, 1991; p. 535-66.
- Shepherd J. Fibrates and statins in the treatment of hyperlipidemia: an appraisal of their efficacy and safety. *Eur Heart J* 1995;16:5-13.
- Buccuzzi SJ, Bocanegra TS, Walker JF, Shapiro DR, Keegan NE. Long-term safety and efficacy profile of simvastatin. *Am J Cardiol* 1991;68:1127-31.
- East C, Alivizatos PA, Grundy SM, Jones PH, Farmer JA. Rhabdomyolysis in patients receiving lovastatin after cardiac transplantation [letter]. *N Engl J Med* 1988;318:47-8.

9. Pierce L, Wysowski DK, Gross TP. Myopathy and rhabdomyolysis associated with lovastatin-gemfibrozil combination therapy. *JAMA* 1990;264:71-5.
10. Reaven P, Witzum J. Lovastatin, nicotinic acid and rhabdomyolysis [letter]. *Ann Intern Med* 1988;109:597.
11. Tobert J. Efficacy and long-term adverse effect pattern of lovastatin. *Am J Cardiol* 1988;62:28J-33J.
12. Worz CR, Bottorff M. The role of cytochrome P450-mediated drug-drug interactions in determining the safety of statins. *Expert Op Pharmacotherapy* 2001;2:1119-27.
13. Davidson MH. Does differing metabolism by cytochrome P450 have clinical importance? *Curr Atheroscler Reports* 2000;2:14-9.
14. Thompson PD, Zmuda JM, Domalik LJ, Zimet RJ, Staggers J, Guyton JR. Lovastatin increases exercise-induced skeletal muscle injury. *Metabolism* 1997;46:1206-10.
15. Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:567-72.
16. Chong PH, Seeger JD, Franklin C. Clinically relevant differences between statins: implications for therapeutic selection. *Am J Med* 2001;111:390-400.
17. Bottorff M, Hansten P. Long-term safety of hepatic hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Int Med* 2000;160: 2273-80.