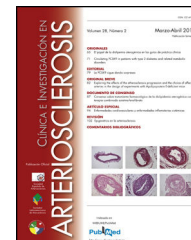




CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



ORIGINAL

Miopatía asociada al uso de estatinas en la práctica clínica. Resultados del estudio DAMA



Jesús Millán^{a,*}, Juan Pedro-Botet^b, Elisenda Climent^b, Joaquín Millán^a y Joan Rius^c

^a Unidad de Lípidos, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid, España

^b Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^c Asesor Médico Cardiovascular. Medicina Familiar y Comunitaria, Barcelona, España

Recibido el 18 de mayo de 2016; aceptado el 6 de julio de 2016

Disponible en Internet el 4 de octubre de 2016

PALABRAS CLAVE

Estatinas;
Intolerancia a
estatinas;
Mialgia;
Miopatía;
Miositis;
Síntomas musculares

Resumen

Antecedentes y objetivo: Los síntomas musculares, con o sin elevación de creatinina, son uno de los principales efectos adversos del tratamiento con estatinas, hecho que en ocasiones limita su uso. El objetivo del presente estudio ha sido evaluar las características clínicas de los pacientes tratados con estatinas que han presentado síntomas musculares, e identificar los posibles factores predictores.

Pacientes y métodos: Estudio transversal de una sola visita, no intervencional, multicéntrico nacional, que incluyó pacientes de ambos sexos mayores de 18 años de edad que habían presentado o presentaban síntomas musculares asociados a la terapia con estatinas. Participaron 2.001 médicos que aportaron los datos clínicos de un total de 3.845 pacientes.

Resultados: La mialgia estuvo presente en el 78,2% de los pacientes incluidos en el estudio, la miositis en un 19,3% y la rabdomiólisis en el 2,5%. Los pacientes refirieron dolor muscular en el 77,5% de los casos, debilidad general en el 42,7% y calambres en el 28,1%. La insuficiencia renal, el ejercicio físico intenso, el consumo de alcohol (> 30 g/d en varón y 20 g/d en mujer) y la obesidad abdominal fueron las situaciones clínicas asociadas con la miopatía por estatinas.

Conclusiones: La mialgia seguida de la miositis son los efectos musculares más frecuentes relacionados con el uso de estatinas. Debe recomendarse el control de factores ambientales como el ejercicio físico intenso y la ingesta alcohólica, así como la obesidad abdominal y la función renal del paciente tratado con estatinas.

© 2016 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jesus.millan.nunezcortes@madrid.org (J. Millán).

KEYWORDS

Statins;
 Statin intolerance;
 Myalgia;
 Myopathy;
 Myositis;
 Muscle symptoms

Statin associated myopathy in clinical practice. Results of DAMA study**Abstract**

Background and objective: Muscle symptoms, with or without elevation of creatin kinase are one of the main adverse effects of statin therapy, a fact that sometimes limits their use. The aim of this study was to evaluate the clinical characteristics of patients treated with statins who have complained muscle symptoms and to identify possible predictive factors.

Patients and methods: A cross-sectional one-visit, non-interventional, national multicenter study including patients of both sexes over 18 years of age referred for past or present muscle symptoms associated with statin therapy was conducted. 3,845 patients were recruited from a one-day record from 2,001 physicians.

Results: Myalgia was present in 78.2% of patients included in the study, myositis in 19.3%, and rhabdomyolysis in 2.5%. Patients reported muscle pain in 77.5% of statin-treated individuals, general weakness 42.7%, and cramps 28.1%. Kidney failure, intense physical exercise, alcohol consumption (> 30 g/d in men and 20 g/d in women) and abdominal obesity were the clinical situations associated with statin myopathy.

Conclusions: Myalgia followed by myositis are the most frequent statin-related side effects. It should be recommended control environmental factors such as intense exercise and alcohol intake as well as abdominal obesity and renal function of the patient treated with statins.

© 2016 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las estatinas forman parte del abordaje farmacológico fundamental en la prevención cardiovascular¹, y gozan de un excelente perfil de seguridad. Sin embargo, no están exentas de efectos secundarios², de entre los que las alteraciones musculares con o sin elevación de creatinina (CK) han de ser consideradas y monitorizadas³. Los síntomas musculares asociados al tratamiento con estatinas tienen una incidencia variable, y pueden ser el origen de una pérdida de adherencia o discontinuidad del tratamiento en las 2 terceras partes de los casos durante los 2 primeros años de tratamiento⁴⁻⁷, lo que comporta una pérdida significativa del beneficio en la prevención cardiovascular⁸.

El espectro clínico de la sintomatología muscular es amplio e incluye dolor, rigidez o calambres musculares. Frecuentemente, se refieren como «mialgias», suelen ser simétricas, aunque pueden ser localizadas, a veces acompañadas de pérdida de fuerza, y usualmente sin elevación de CK. En los estudios clínicos aleatorizados, las mialgias suelen estar presentes en un 1-5%⁹⁻¹¹, pero en la práctica clínica suelen ser más frecuentes tal y como reflejan los estudios observacionales. En el estudio *Effects of Statins on Muscle Performance* (STOMP) los síntomas musculares estuvieron presentes en un 9,4% de los casos tratados con 80 mg de atorvastatina y solo en el 4,6% del grupo placebo¹². En el estudio PRIMO, estudio observacional en cerca de 8.000 pacientes dislipidémicos tratados ambulatoriamente con altas dosis de estatinas, el 10,5% presentó síntomas musculares; el dolor muscular fue el principal determinante para no poder realizar la actividad normal, incluso con actividades moderadas¹³. Además, el dolor muscular suele ser el síntoma más comúnmente descrito por los pacientes en el transcurso del siguiente mes al inicio del tratamiento farmacológico¹⁴.

Por otra parte, el 90% de los pacientes con molestias musculares supuestamente asociadas al tratamiento con una estatina concreta es capaz de tolerar otra estatina, lo que sugiere que no es un problema que se pueda atribuir de forma general a todas las estatinas, o que adicionalmente puede tener distintos orígenes⁷. El presente estudio Definiendo la Aparición de la Miopatía Asociada (DAMA) a estatinas se ha llevado a cabo con el objetivo de evaluar las características clínicas de los pacientes tratados con estatinas que han presentado síntomas musculares, e identificar los posibles factores predictores.

Pacientes y métodos

El estudio DAMA es un estudio transversal de una sola visita, no intervencional, multicéntrico nacional, que incluyó pacientes de ambos sexos mayores de 18 años de edad que habían presentado o presentaban síntomas musculares asociados a la terapia con estatinas. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques. Los investigadores han seguido los principios de la Declaración de Helsinki, y los procedimientos normalizados de trabajo han asegurado las normas de buena práctica clínica. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para su inclusión en el estudio.

Participaron en el estudio 2.001 médicos, con una edad media de $50,7 \pm 8,6$ años, que aportaron los datos clínicos de un total de 3.845 pacientes. De los médicos participantes, el 73% tenían su actividad profesional en atención primaria y el 27% en la especializada (medicina interna, cardiología, endocrinología u otras).

De cada paciente se recogieron los datos relativos a edad, sexo, hábitos tóxicos, parámetros antropométricos, bioquímicos, incluido perfil lipídico, filtrado glomerular y

CK, patologías asociadas, tratamientos farmacológicos concomitantes, además de los datos acerca de la miopatía.

De acuerdo con el *American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)*¹⁵, la presencia de miopatía se definió como cualquier signo o síntoma muscular (clínico y/o bioquímico) después de iniciar un tratamiento con estatinas, y comprende desde la mialgia leve sin elevación de CK a la rabdomiólisis. Así pues, el término mialgia hace referencia a la pesadez, debilidad o dolor muscular sin elevación de CK; la miositis se definió cuando los síntomas musculares se acompañaban de elevación de CK, y, finalmente, la rabdomiólisis cuando los niveles de CK excedían de 10.000 UI/l, por lo general asociada con mioglobinuria e insuficiencia renal.

Los datos fueron registrados en un cuaderno de recogida de datos electrónico, específicamente diseñado para el estudio DAMA, con filtros para corregir las posibles incoherencias o discrepancias. Además, una vez introducidos los datos, no se podían añadir otros, o modificar los existentes.

El análisis descriptivo se detalló en forma de tendencia central, con medidas de dispersión y frecuencias relativas, incluidos intervalos de confianza del 95%. Para comparar las variables categóricas se empleó la prueba exacta de Fisher, para las variables continuas el test de la t de Student entre 2 grupos, y ANOVA entre 3 o más grupos. En caso de no normalidad se realizó la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney o de Kruskal-Wallis. En todos los casos, el nivel de significación estadística establecido fue del 0,05 bilateral. El análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SAS versión 9.1.3 Service Pack 4.

Resultados

Los 3.845 pacientes incluidos en el estudio tenían una edad media de $62,3 \pm 12$ años, y el 68% eran varones. El 63% de los pacientes pertenecían al grupo etario de 51 a 70 años, y el 22% tenían más de 70 años.

Con respecto a los síntomas musculares potencialmente relacionados con las estatinas, 2.981 (77,5%) pacientes presentaban dolor muscular, de los que el 55,6% lo refería en reposo y el resto solo durante el ejercicio. Un total de 1.642 (42,7%) pacientes tenían debilidad muscular, el 53,4% en reposo y el 46,6% solo durante el ejercicio. Finalmente, 1.080 (28,1%) pacientes explicaban calambres musculares, el 64% en reposo y el 36% durante el ejercicio. La [figura 1](#) muestra las localizaciones más frecuentes del dolor y los calambres musculares.

De acuerdo con la severidad de la miopatía, un 78,2% de los pacientes aquejaban mialgias, el 19,3% miositis y el 2,5% rabdomiólisis. La [figura 2](#) muestra la relación entre los síntomas musculares con las distintas formas clínicas de miopatía; esta asociación fue estadísticamente significativa para el dolor y los calambres musculares.

Por lo que respecta a las comorbilidades asociadas, el 11,9% de los pacientes presentaban insuficiencia renal, el 9,9% realizaban ejercicio físico intenso, el 6,8% habían tenido una infección reciente, el 5,87% una intervención quirúrgica, el 5,3% referían una ingesta de alcohol > 30 g/d en el varón o 20 g/d en la mujer, el 2,9% una enfermedad sistémica severa, el 2,9% tenían un antecedente

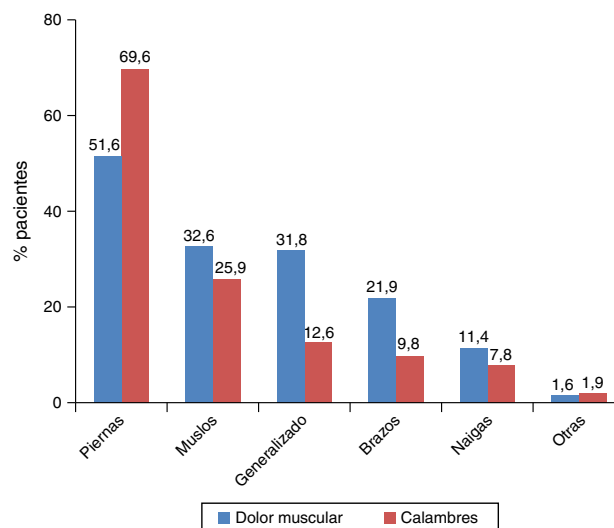


Figura 1 Principales localizaciones del dolor y calambres musculares como síntoma de miopatía.

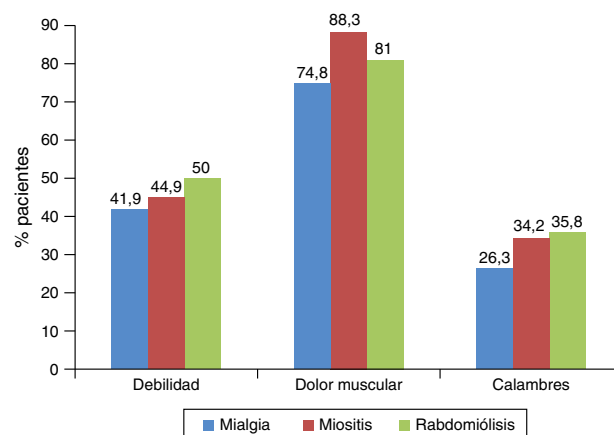


Figura 2 Síntomas musculares en relación con la severidad de la miopatía.

traumático próximo y el 1,6% insuficiencia hepática. De hecho, la insuficiencia renal, el ejercicio físico y la ingesta de alcohol mostraron una asociación significativa con la severidad de la miopatía ([fig. 3](#)). En los pacientes con un filtrado glomerular inferior a 60 ml/min, la rabdomiólisis era la forma de miopatía más frecuente (36,6% de las mismas), seguida de la miositis (21,9% de las miopatías presentes en este grupo) y de las mialgias (21,2%). Con respecto al alcohol, las ingestas > 30 g/d en el varón o 20 g/d en la mujer se encontraban relacionadas con la aparición de rabdomiólisis ([fig. 4](#)).

Otra alteración asociada significativamente con la severidad de la miopatía fue la obesidad abdominal, considerada como un perímetro de cintura superior a 102 cm en el varón y a 88 cm en la mujer. En los pacientes con obesidad abdominal, la rabdomiólisis resultaba ser el 34,7% de todas las miopatías, un 51,4% de ellas eran miositis, y un 45,1% eran mialgias ($p=0,001$ test de Fisher). No obstante, el índice de masa corporal no se asoció de forma significativa a los distintos tipos de miopatía ($p=0,085$ test de Fisher).

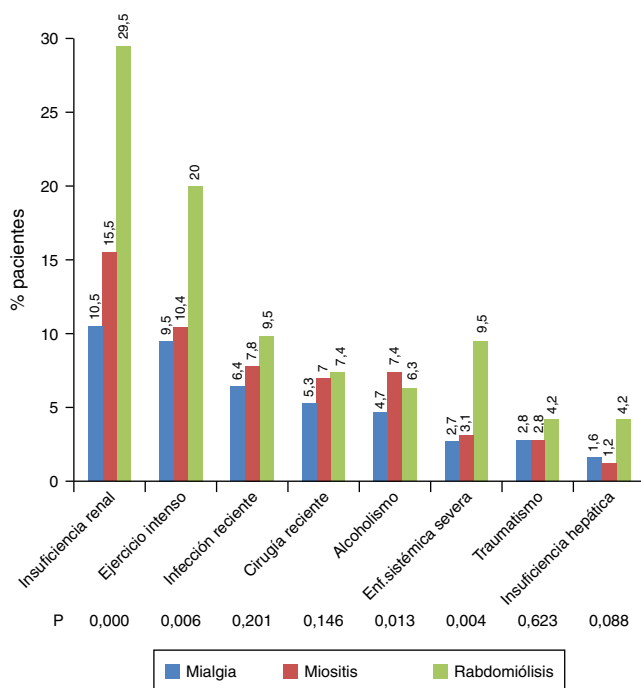


Figura 3 Asociaciones entre la severidad de la miopatía y los trastornos sistémicos.

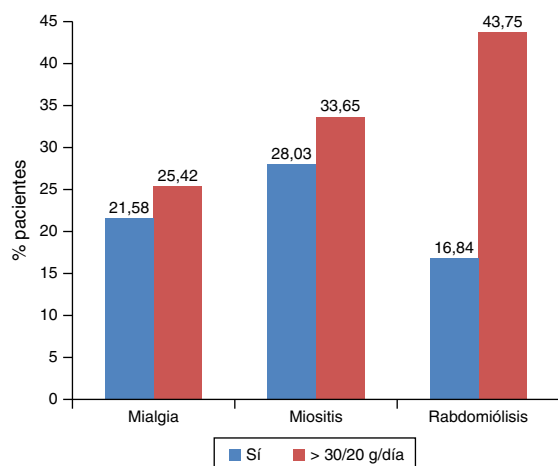


Figura 4 Relación entre la ingesta de alcohol (SI) y la dosis (> 30/20 gr/día hombre/mujer) en relación con la severidad de la miopatía.

Por último, en el momento del diagnóstico de la miopatía existía una relación inversa entre la colesterolemia y la severidad de la miopatía. Así, concentraciones de colesterol total > 240 mg/dl se asociaban a mialgia en el 32,5% de los pacientes, mientras que el 31,5% presentaban miositis, y el 25,3% rabdomiólisis. El significado de que son las estatinas y no el descenso del colesterol el elemento clave para la miopatía lo confirma el hecho de que al valorar los datos analíticos previos a las estatinas (3 meses antes) (fig. 5) se asociaba una mayor prevalencia de rabdomiólisis en los pacientes con un mayor grado de dislipidemia previa, que son justamente los que habrían de requerir un mayor esfuerzo terapéutico.

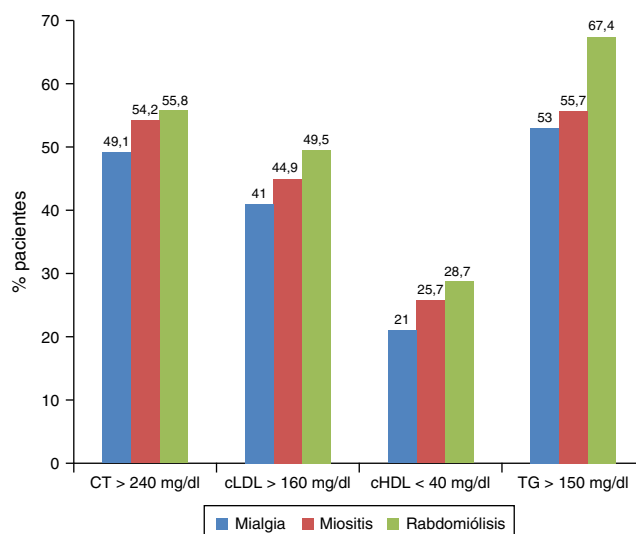


Figura 5 Datos analíticos previos al comienzo de los síntomas musculares (3 meses antes).

Discusión

El estudio DAMA ha constatado que la mialgia, seguida de la miositis, es la sintomatología muscular más frecuente asociada a la estatina, lo que obliga a considerar la necesidad de educar a los pacientes en los síntomas de alarma, al objeto de identificar precozmente y prevenir tales complicaciones. La rabdomiólisis fue la forma clínica más severa y la más infrecuente, tal y como se ha descrito en otros estudios^{2,3,16}.

La definición y clasificación de las alteraciones musculares (clínicas o bioquímicas) asociadas a las estatinas utilizadas en el presente estudio se basan fundamentalmente en la presencia de sintomatología muscular y en la concentración sérica de CK¹⁵. La existencia de síntomas, al ser subjetivos, dificulta esta clasificación y la obtención de criterios objetivos para el diagnóstico exacto. Los síntomas más frecuentemente señalados en el presente estudio fueron el dolor muscular, la debilidad y/o los calambres musculares. El dolor y la debilidad suelen ser, típicamente, simétricos y proximales, afectando en general a grandes grupos musculares. La debilidad muscular suele presentarse entre el primer y segundo mes de iniciar el tratamiento, pero puede aparecer incluso después de varios años de tratamiento¹². Los síntomas suelen aparecer más frecuentemente en las personas más activas, o con mayor actividad muscular⁴, tal y como demuestra el estudio DAMA.

Los síntomas musculares (dolor, debilidad o calambres) con CK normal son referidos terminológicamente como mialgias; aunque se pueden relacionar con las estatinas, la relación entre ambas no es inequívoca, y no siempre el fármaco es el agente causal. Cuando los síntomas musculares se acompañan de elevaciones de CK entre 4 y 10 veces el límite superior de la normalidad, suelen ser debidos a razones distintas a las estatinas, como es el caso del aumento de la actividad muscular por ejercicio físico, aunque puede ser debido al fármaco significando, en todo caso, un incremento de riesgo⁹. La elevación de CK por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad, junto a

los síntomas musculares de cualquier tipo, debe denominarse genuinamente miopatía o miositis, y es la situación más comúnmente encontrada en los ensayos clínicos como miopatía asociada a estatinas. En estos casos, el dolor o la debilidad muscular suele afectar a los grupos musculares proximales y ser generalizado. La existencia de síntomas musculares con elevaciones de CK por encima de 40 veces el nivel de normalidad suele referirse como rabdomiólisis, y acompañarse de mioglobulinuria y/o insuficiencia renal.

Cuando no existen síntomas musculares, pero se encuentra elevada la CK de forma ligera-moderada (menos de 4 veces su valor normal), habrá de indagarse la posibilidad de una elevación incidental de la CK, bien relacionada con la estatina o con otro proceso subyacente o algún factor ambiental. Si en ausencia de síntomas musculares, la elevación de CK es mayor (por encima de 4 veces su valor normal), el significado es incierto, aunque debe ser muy considerado y seguido para establecer un control regular. Naturalmente, en caso de persistencia, y aunque la asociación con la estatina no sea fehaciente, tendrá implicaciones terapéuticas al ser considerado como un potencial factor de riesgo.

Los factores de riesgo para la miotoxicidad inducida por estatinas se pueden clasificar en aquellos relacionados con el paciente, con las estatinas y con las interacciones medicamentosas. Entre los primeros, la edad avanzada, el sexo femenino, el origen asiático, el índice de masa corporal, el ejercicio vigoroso, el consumo de alcohol, el abuso de drogas, el hipotiroidismo no tratado, el deterioro de la función renal o hepática, la obstrucción del tracto biliar, las infecciones intercurrentes y los efectos de la dieta son factores de riesgo para miotoxicidad inducida por estatinas¹⁶⁻¹⁸. En el presente estudio, la insuficiencia renal, el ejercicio físico y la ingesta de alcohol mostraron una asociación significativa con la severidad de la miopatía. Asimismo, es de destacar que si bien el índice de masa corporal no se asoció a los distintos tipos de miopatía, la obesidad abdominal se relacionó de forma significativa con el grado de severidad de la miopatía.

Por otra parte, es conocido que cuanto mayor sea la dosis de estatina utilizada, más probable es que cause efectos miotóxicos¹⁹. Sin embargo, diferentes evidencias clínicas ponen de manifiesto que los efectos adversos de las estatinas a nivel muscular son independientes de la reducción del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad^{20,21}, acorde con los hallazgos del presente estudio.

En conclusión, aunque las estatinas son fármacos bien tolerados, los efectos adversos pueden limitar su uso y de esta forma reducir el beneficio potencial en prevención cardiovascular. De los efectos adversos, las alteraciones musculares clínica o biológicamente demostrables suelen ser unos de los más frecuentes. Debe recomendarse el control de factores ambientales como el ejercicio físico intenso y la ingesta alcohólica, así como la obesidad abdominal y la función renal del paciente tratado con estatinas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Reiner Z, Catapano AL, de Backer G, Graham I, Taskinen MR, Eklund O, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
2. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutui GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: Impact on statin therapy. European Atherosclerosis Society consensus panel statement on assessment, aetiology and management. *Eur Heart J*. 2015;36:1012-22.
3. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: A systematic review. *Am J Cardiol*. 2006;97:52C-60C.
4. El-Salem K, Ababneh B, Rudnicki S, Malkawi A, Alrefai A, Khader Y, et al. Prevalence and risk factors of muscle complications secondary to statins. *Muscle Nerve*. 2011;44:877-81.
5. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding statin use in America and gaps in patient education (USAGE): An internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol*. 2012;6:208-15.
6. Buettner C, Rippberger MJ, Smith JK, Leveille SG, Davis RB, Mittleman MA. Statin use and musculoskeletal pain among adults with and without arthritis. *Am J Med*. 2012;125:176-82.
7. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;158:526-34.
8. Chowdhury R, Khan H, Heydeon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, et al. Adherence to cardiovascular therapy: A meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013;34:2940-8.
9. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
10. Ganga HV, Slim HB, Thompson PD. A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. *Am Heart J*. 2014;168:6-15.
11. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA. An assessment by the statin muscle safety task force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8:558-71.
12. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation*. 2013;127:96-103.
13. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud M. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients — the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19:403-14.
14. Buettner C, Kriegel MA, Wells RE, Wu JS. Statin-induced myopathy and its management. *Curr Med Lit Rheumatol*. 2010;29:105-19.
15. Pastenak RC, Smith SC, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JL, Lenfant C, American College of Cardiology/American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute. ACC/AHA/NHLBI Clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation*. 2002;106:1024-8.
16. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, et al. Risks associated with statin therapy: A systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation*. 2006;114:2788-97.
17. Rosenson RS. Current overview of statin-induced myopathy. *Am J Med*. 2004;116:408-16.

18. Davidson MH, Robinson JG. Safety of aggressive lipid management. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1753–62.
19. Silva M, Matthews ML, Jarvis C, Nolan NM, Belliveau P, Malloy M, et al. Metaanalysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. *Clin Ther.* 2007;29:253–60.
20. Rallidis L, Fountoulaki K, Anastasiou-Nana M. Managing the underestimated risk of statin-associated myopathy. *Int J Cardiol.* 2012;159:169–76.
21. Abd TA, Jacobson TA. Statin-induced myopathy: A review and update. *Expert Opin Drug Saf.* 2011;10:37387.