

Rabdomiolisis asociada a tratamiento combinado ezetimiba-estatina

Sr. Director:

Recientemente se han publicado los primeros casos de miopatía secundaria a tratamiento con ezetimiba en monoterapia^{1,2} –incluyendo uno español³–, aunque en 2004 se describieron dos casos nuevos de miopatía asociada a tratamiento combinado con estatinas y ezetimiba⁴. Phillips et al⁵ han sugerido la posibilidad de que ciertos pacientes especialmente intolerantes desarrollen miopatía al recibir cualquier terapia hipolipidemiante. Sin embargo, los ensayos clínicos existentes hasta ahora han concluido que la ezetimiba no produce un exceso de miopatía en comparación con los controles⁶, incluso en asociación con una estatina⁷. A continuación presentamos el que consideramos es el primer caso de rabdomiolisis secundaria a tratamiento combinado con ezetimiba y estatina en España.

El paciente es un varón de 42 años que acudió a nuestra consulta con dolor y debilidad muscular intensos en ambos muslos, pantorrillas, brazos, cuello y musculatura facial de semanas de duración. También refería haber presentado «orina oscura» en los días previos a la consulta. Los datos bioquímicos más relevantes fueron la elevación de la creatinfosfoquinasa (CPK): 30.736 UI/l (24-190 UI/l), lactodeshidrogenasa (LDH) 4.876 UI/l (230-460 UI/l) y aldolasa 64,3 UI/l (1,2-7,6 UI/l). Tres años antes se había iniciado tratamiento con atorvastatina por presentar hipercolesterolemia familiar y cardiopatía isquémica. Los niveles de colesterol total al inicio del tratamiento fueron 469 mg/dl. Catorce meses antes de la consulta se había alcanzado ya la dosis máxima de atorvastatina: 80 mg/día, y ocho meses antes de la consulta se añadió ezetimiba al tratamiento por presentar un valor de colesterol total de 380 mg/dl. En ese momento, el nivel de CPK se encontraba dentro de los valores de normalidad: (91 UI/l). El paciente recibía de forma concomitante los siguientes fármacos: fenitoína, mononitrato de isosorbide, amlodipino, verapamilo y clopidogrel. Además, se registró un consumo de etanol excesivo, de 80 g/día. Tras suspender el tratamiento con estatina y ezetimiba, los síntomas desaparecieron y los valores de CPK, LDH y aldolasa volvieron a la normalidad.

Se han sugerido varios mecanismos como causantes de la miopatía inducida por estatinas, el más comúnmente aceptado es que al bloquear la vía de la hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) se produce una deficiencia de alguno de los productos de esta vía: a) el bloqueo de la síntesis de colesterol podría reducir el contenido en colesterol de la membrana de las células musculares haciéndola inestable; b) la alteración en las proteínas prenildas podría causar anomalías en la comunicación intracelular, aumentando la apoptosis tanto de células musculares esqueléticas como de las fibras musculares lisas vasculares, y c) la disminución de los niveles de ubiquinona sérica CoQ10 –no se ha demostrado disminución de los niveles intramusculares– observada en los pacientes que reciben tratamiento con estatinas puede producir alteración de la fosforilación oxidativa en la mitocondria de los miocitos, y se sabe que la CoQ10 es liposoluble y aproximadamente un 50% de ella se obtiene por síntesis endógena y el resto a través de la ingesta de grasa^{8,9} –dado el mecanismo de acción de la ezetimiba proponemos como hipótesis si podría interferir con la absorción de la CoQ10–. El primer mecanismo propuesto, el referido a la disminución de la síntesis de colesterol, estaría apoyado por la existencia de daño muscular tras tratamiento con clofibrato y niacina⁸ y nosotros proponemos que quizá también por la ezetimiba. La existencia de una posible vía común compartida por varios fármacos hipolipidemiante para la producción de miopatía ha sido propuesta también por Phillips et al⁵, quienes objetivaron que administrando ezetimiba en monoterapia a pacientes que previamente habían presentado miopatía con cualquier otra terapia hipolipidemiante, los síntomas recurrían en 18 de 30 pacientes. Esta posible vía

común para la producción de miopatía debería hacer que los médicos fuésemos más cuidadosos y tratásemos de identificar los pacientes con riesgo elevado de miopatía antes de prescribir un tratamiento con ezetimiba, bien en monoterapia o en combinación con estatinas. En nuestro paciente, además del tratamiento hipolipidemiante, identificamos otros dos factores de riesgo de miopatía: el elevado consumo de alcohol y posiblemente el tratamiento concomitante con fenitoína, pues recientemente se ha descrito un caso de rabdomiolisis asociada¹⁰. Sin embargo, tanto el tratamiento con fenitoína como el consumo de alcohol estaban presentes desde hacía años. La cuestión más importante en relación con lo descrito en estos casos clínicos es si la ezetimiba en monoterapia o en asociación con estatina es tan segura en todo tipo de pacientes como se ha sugerido en los ensayos clínicos disponibles hasta el momento actual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Havranek JM, Wolsen AR, Warnke GA, Phillips PS. Monotherapy with ezetimibe causing myopathy. *Am J Med.* 2006;119:285-6.
2. Meas T, Cimadevilla C, Timsit J, Mouly S, Guillausseau PJ. Elevation of CKP induced by ezetimibe in monotherapy: report of two cases. *Diabetes Metab.* 2006;32:364-6.
3. Canora J, Frutos B, Gutiérrez G, Zapatero A. Miopatía por ezetimiba reversible tras suspensión del tratamiento. *Med Clin (Barc).* 2007;128:237-9.
4. Fux R, Morike K, Gundel UF, Hartmann R, Gleiter CH. Ezetimibe and statin-associated myopathy. *Ann Intern Med.* 2004;140:671-2.
5. Phillips PS, Ciaraldi TP, Dong-Lim K, Somma KA, Henry RR. Myotoxic reactions to lipid lowering therapies are mediated by impaired oxidation of fats. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:413A.
6. Merck/Schering-Plough package insert. Physicians' Desk Reference, 2005. Montvale, NJ: Thompson PDR Publishers; 2005.
7. Davidson MH, MacCubbin D, Stepanavage M, Strony J, Musliner T. Striated muscle safety of ezetimibe/simvastatin (Vytorin). *Am J Cardiol.* 2006;2(97):223-8.
8. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA.* 2003;289:1681-90.
9. Christopher-Stine L. Statin myopathy: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18:647-53.
10. Santos-Calle FJ, Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Plaza Macías I. Unsuspected rhabdomyolysis associated with phenytoin. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2005;43:436-40.

M. Piedra León^a, M. T. García Unzueta^b,
M. Otero Martínez^a y J. A. Amado Señaris^a

^a Sección de Endocrinología. ^b Servicio de Análisis Clínicos.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España