

Rabdomiólisis por estatinas: Reporte de un caso fatal y revisión de la literatura

Luis Delgado-Leal,* Bernardino Álvarez-Camarena,** José Martín De la Cruz-Valdivia,**
Efrén Hernández-Godínez,*** Aristóteles Ramírez-Salazar***

RESUMEN

Las «estatinas» son fármacos utilizados de primera línea para disminuir los niveles de colesterol sérico y para prevención cardiovascular, tanto primaria como secundaria. Los síndromes miopáticos asociados con estatinas van desde mialgias con miositis hasta rabdomiólisis. Se presenta el caso de una mujer de 70 años de edad, con enfermedad arterial coronaria trivascular, tratamiento óptimo que incluyó simvastatina y un cuadro de siete días de evolución caracterizado por desorientación, miopatía y anuria; evidencia bioquímica de lesión muscular, insuficiencia renal aguda y elevación de las transaminasas hepáticas, concluyendo rabdomiólisis y falla hepatorenal aguda. Su evolución con el tratamiento implementado y desarrollo de complicación infecciosa fatal. Revisión de la literatura con definición de variables clínicas que permiten establecer un perfil de riesgo para el desarrollo de complicaciones musculares por uso de estatina y el impacto en su identificación y tratamiento oportunos.

Palabras clave: Rabdomiólisis, estatinas, miopatía.

ABSTRACT

«Statins» are drugs used to lower first-line serum cholesterol levels and cardiovascular prevention, both primary and secondary. Associated with myopathic syndromes ranging from myalgias statin myositis to rhabdomyolysis. The case of a woman 70 years of age with coronary artery disease trivascular, optimal treatment that included a picture of simvastatin and 7 days of evolution characterized by disorientation, myopathy and anuria, biochemical evidence of muscle damage, renal failure and elevation of hepatic transaminases, concluding rhabdomyolysis and acute hepatic and renal failure. Its evolution with treatment in place and development of fatal infectious complications. Review of the literature with definition of clinical variables that establish a risk profile for developing muscle complications from use of statin and the impact on identification and treatment.

Key words: Rhabdomyolysis, statin, myopathy.

INTRODUCCIÓN

Actualmente las estatinas (inhibidores de la hidroximetil-glutaril CoA) son fármacos utilizados de primera línea para disminuir los niveles de colesterol sérico y para prevención cardiovascular, tanto primaria como secundaria. En general, son medicamentos

seguros. Sin embargo, existe cautela en lo referente a los reportes por miotoxicidad. La miopatía es inusual, y en pacientes con niveles séricos normales de creatinina-kinasa (CK) no existe evidencia de lesión muscular permanente o progresiva.¹

Los síndromes miopáticos asociados con la terapia de estatinas van desde mialgias con miositis hasta rabdomiólisis, la cual está asociada con insuficiencia renal aguda (Cuadro I).^{2,3}

MATERIAL Y MÉTODOS

Se presenta el caso de una mujer de 70 años de edad, que acudió al Servicio de Urgencias con un cuadro de siete días de evolución caracterizado por desorientación, miopatía y anuria.

Como antecedentes de importancia: tabaquismo crónico a razón de 5 cigarros/día (índice tabáquico 12.5 paquetes/año), exposición crónica a humo

* Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos de Cardiología. Cardiólogo Hemodinamista y Terapia Intensiva.

** Residente de 2° Año de Cardiología Clínica.

*** Residente de 1° Año de Cardiología Clínica.

Unidad de Cuidados Intensivos de Cardiología, Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Secretaría de Salud del Estado de Aguascalientes, Aguascalientes, México.

Cuadro I. Definiciones propuestas para miopatía relacionada con estatinas.

Entidad clínica	ACC/AHA/NHLBI*	NLA**	FDA***
Miopatía	Término "general" para referirse a cualquier enfermedad muscular	Síntomas de mialgia (dolor muscular), fatiga o calambres + incremento en la CPK > 10 LSN	CPK $\geq$ 10 veces el LSN
Mialgia	Mialgia dolor o debilidad muscular sin elevación de la creatina quinasa	No aplica	No aplica
Miositis	Síntomas musculares con elevación de la CPK	No aplica	No aplica
Rabdomiólisis	Síntomas musculares con elevación significativa de CPK (normalmente >10 veces el LSN), y elevación de creatinina (por lo general, con orina de color marrón y mioglobina en orina)	CPK >10 000 UI/L o > 10 veces el LSN + elevación de la creatinina sérica o intervención médica con hidratación por vía intravenosa	CPK > 50 veces LSN y evidencia de daño orgánico con compromiso renal

*ACC/AHA/NHLBI = American College of Cardiology (Colegio Americano de Cardiología)/American Heart Association (Asociación Americana del Corazón)/National Heart, Lung and Blood Institute (Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre); **NLA = National Lipid Association (Asociación Nacional de los Lípidos); ***FDA = Food and Drugs Administration (Administración Nacional de los Alimentos y Fármacos, EUA). CPK = Creatinin-fosfoquinasa, LSN = Límite Superior Normal.

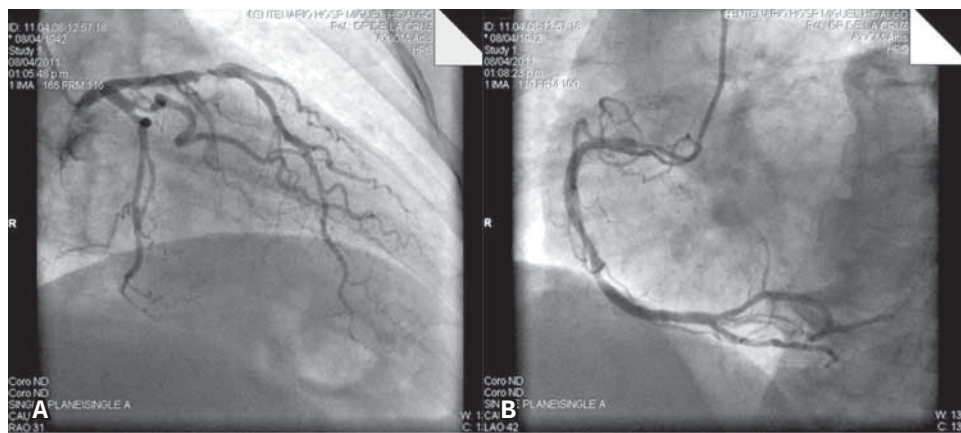


Figura 1. Angiografía coronaria. **A)** Proyección derecha oblicua anterior a 30° con caudo; **B)** Proyección izquierda oblicua anterior a 42° con caudo.

de leña, historia de hipertensión arterial y diabetes mellitus diagnosticados hace 10 años; un mes previo presentó clínica (angor pectoris típico), electrocardiográfica (elevación transitoria del segmento ST e isquemia subepicárdica anterolateral) y bioquímica (troponina positivo) de un infarto agudo del miocardio anteroseptal, cateterismo cardiaco izquierdo, concluyendo lesión proximal de la descendente anterior del 95%, lesión proximal de la circunfleja de 60% y lesión en 1er. ramo obtuso marginal de 70% y dos lesiones en el segmento vertical de la coronaria derecha de 30 y 40% (Figura 1). Se determinó la necesidad de revascularización quirúrgica con función renal y hepáticas adecuadas a 96 h del cateterismo y con tratamiento médico óptimo vía oral: Aspirina 100

mg/día, clopidogrel 75 mg/día, enalapril 5 mg cada 12 h, metoprolol 25 mg cada 12 h, simvastatina 80 mg/día y mononitrato de isosorbide 50 mg/día; fue programada para cirugía de revascularización coronaria.

Comenzó siete días previos a su reingreso con astenia y adinamia; posteriormente se agregaron mialgias y ataque al estado general. A su ingreso con desorientación en tiempo y persona, mialgias de predominio en extremidades inferiores y oliguria con orina de color ocre; signos vitales: TA 93/53 mmHg, FC 90 lpm, FR 26 rpm, saturación periférica de O₂ 93% aire ambiente, peso 57 kg, talla 1.55 m, temperatura 37 °C. Laboratorio: hiperazoemia (Figuras 2 y 3), lesión muscular (Figura 4), pruebas de función hepática alteradas (Figura 5), urianálisis alterado con gra-

vedad específica 1.010, hematuria (200 hematíes/ μ L), proteinuria (100mg/dL) y leucocituria (15 leucocitos/ μ L); fórmula roja con anemia leve (hemoglobina 11.8 mg/dL, hematócrito 34.6%); fórmula blanca, diferencial y plaquetas dentro de los parámetros normales. Electrocardiograma en ritmo sinusal, necrosis anteroseptal y sin anormalidades de la repolarización. Radiografía del tórax con hilios arteriovenosos, cardiomegalia grado I y desenrollamiento aórtico (Figura 6). Se manejó desde su admisión con líquidos intravenosos a razón de 4000 mL/día de solución salina 0.9% con bicarbonato de sodio, logrando uresis de 0.7 mL/kg/h a las ocho horas de su admisión. Con adecuados criterios de reanimación hídrica a las 12 horas y evolución de la falla renal a poliúrica a las 24 h (> 2 mL/kg/h); se ajustó la terapia hídrica y se documentó descenso en azoados (Figuras 2 y 3) y marcadores de daño muscular séricos (Figura 4). Se mantuvieron in-

fusiones con bicarbonato durante 48 horas; se mantuvo apoyo de líquidos intravenosos y vía oral; por clínica y laboratorio continuó evolución favorable. A las 72 horas de su admisión se documentó franco descenso en los marcadores bioquímicos (azoados y creatinin fosfocinasa (Figuras 2, 3 y 4). A las 96 horas presentó deterioro clínico caracterizado por dolor y distensión abdominal, con base en el cuadro clínico y radiológico se concluyó cuadro suboclusivo intestinal (Figura 7); por parte del Servicio de Cirugía General se recomendó manejo conservador por 12 horas. Sin respuesta, a las 110 horas de su ingreso (cuarto día) pasó a quirófano encontrando adherencias a nivel ileocecal, colon transverso y en sigmoides, se realizó adherenciólisis y apendicectomía, continuó vigilancia en terapia de cardiología. Curso posquirúrgico tórpid, caracterizado por recurrencia de oliguria, datos de respuesta inflamatoria sistémica, reincremento en

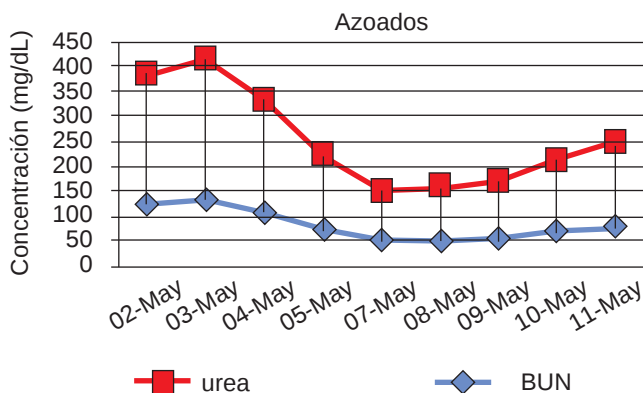


Figura 2. Curva de evolución de las determinaciones de azoados.

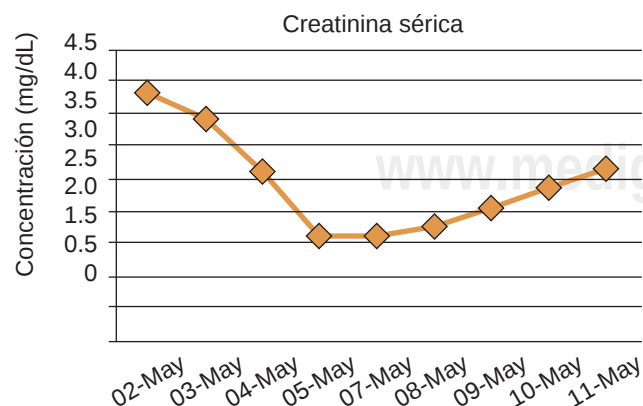


Figura 3. Curva de evolución de las determinaciones de creatinina sérica.

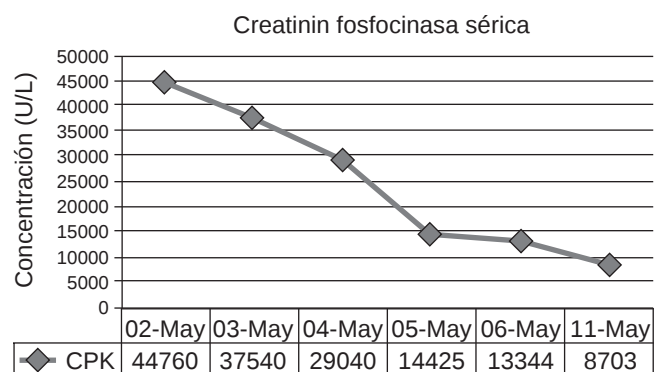


Figura 4. Curva de evolución de la determinación de marcadores de daño muscular, por creatinina cinasa.

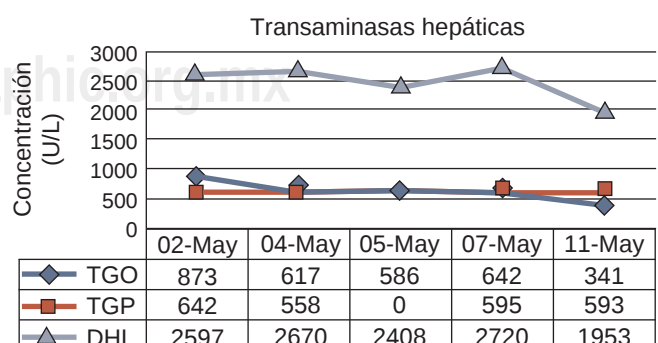


Figura 5. Curva de evolución de marcadores de daño hepático.

azoados (Figuras 2 y 3) y progresión a falla multiorgánica. Con estado de choque refractario, evidencia de proceso infeccioso por aislamiento de *Escherichia coli* resistente a beta-lactámicos y flouroquinolonas. Con datos clínicos y de laboratorio de falla renal, falla hepática y coagulación intravascular diseminada, la paciente falleció al décimo día de su admisión por choque séptico y falla multiorgánica.

Se realizó búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, MD Consult y EBSCO, con las palabras clave: «Statin Myopathy», «Statin rhabdomyolysis» and «Statin Kidney Failure». Se seleccionaron siete artículos para su revisión, y que por su contenido permite una correlación y análisis del presente caso.

RESULTADOS

La lesión muscular asociada con estatinas como único fármaco hipolipemiente es poco común, con frecuencia que va de 2 a 11% para mialgias, 0.5% para miositis y < 0.1% para rabdomiólisis. La información acerca de la lesión muscular por estatinas proviene de los grandes estudios clínicos y de estudios observacionales. En un metaanálisis de 35 estudios clínicos con estatinas no se encontró mayor riesgo para mialgias, elevación de los niveles de creatinina sérica, rabdomiólisis o interrumpir la terapia comparado con placebo. Por otro lado, los reportes que vierten información proveniente de la práctica clínica, sugieren que los efectos adversos musculares son relativamente comunes, incluyendo efectos adversos que requieren la interrupción del tratamiento.⁴⁻⁶



Figura 6. Radiografía de tórax AP a su ingreso con edema agudo de pulmón.

El inicio de los síntomas musculares es usualmente dentro de las primeras semanas a meses después de iniciada la terapéutica con estatinas, pero pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Por ejemplo, en una revisión de 44 casos de miopatía asociada con estatinas se encontró que la duración media antes de la aparición de los síntomas fue de 6.3 meses (rango 0.25-48 meses); aproximadamente 2/3 de los pacientes comenzaron con síntomas dentro de los seis meses.⁶

Es de llamar la atención que la susceptibilidad para la miopatía parece ser menor con pravastatina y fluvastatina; asimismo, es mayor con atorvastatina, simvastatina y lovastatina, todas metabolizadas por la isoenzima CYP3A4.⁷ Sin embargo, en lo referente a literatura internacional, se describen factores de riesgo relacionados con el paciente y factores de riesgo relacionados con el tratamiento. Los factores relacionados con el paciente son: edad avanzada, género femenino, talla baja, enfermedad multisistémica (particularmente involucro de hepatopatía, nefropatía o ambas), hipotiroidismo, alcoholismo, consumo de jugo de toronja, cirugía mayor o periodo perioperatorio, actividad física intensa, historia de miopatía mientras estuvo recibiendo otros fármacos hipolipemientes, historia de elevación de CK, calambres inexplicables, historia familiar de miopatía e historia familiar de miopatía habiendo recibido fármacos hi-



Figura 7. Radiografía AP de abdomen en bipedestación, nótese la importante dilatación colónica.

Cuadro II. Factores de riesgo relacionados con miopatía por estatinas.

- Relacionados con el paciente
 - La edad avanzada
 - El sexo femenino
 - Contextura corporal delgada y la fragilidad
 - Enfermedad multisistémica (en particular la participación de hígado, riñón, o ambos)
 - Hipotiroidismo
 - Alcoholismo
 - El consumo de jugo de toronja o pomelo (un vaso de 350 mL/d)
 - Periodo perioperatorio de cirugía mayor o exceso de actividad física
 - Historia de miopatía durante el tratamiento con otra terapia hipolipemiente
 - Historia de la elevación de la creatina quinasa
 - Calambres inexplicables
 - Antecedentes familiares de miopatía
 - Antecedentes familiares de miopatía durante el tratamiento con terapia hipolipemiente
- Relacionados con el tratamiento
 - Altas dosis de terapia con estatinas
 - Las interacciones con los fármacos concomitantes (fibratos, ciclosporina, antifúngicos, antibióticos macrólidos, inhibidores de proteasas contra VIH, nefazodona, amiodarona, verapamilo)

Modificado de: Joy TR, Heagle RA. Narrative Review: Statin-Related Myopathy. *Ann Intern Med* 2009; 150: 858.

polipemiantes. Los factores relacionados con el tratamiento: dosis elevadas de estatinas, interacción con otros fármacos (fibratos, ciclosporina, antifúngicos, macrólidos, inhibidores de proteasas, nefazodona, amiodarona y verapamil) (*Cuadro II*), también se consideran a la hora de establecer el riesgo de desarrollar una complicación por el uso de este grupo de fármacos.⁷

DISCUSIÓN

Basados en la información bibliográfica disponible, el presente caso reviste de una especial importancia, no sólo como el reporte de una paciente con indicación para recibir tratamiento con estatinas a dosis altas («Vasculoprotector») y que desarrolló una complicación asociada con dicho tratamiento, sino también como un recordatorio de que el uso de estos fármacos no debe subestimarse y tener en cuenta el riesgo potencial de efectos adversos, sobre todo a nivel muscular.

En este caso clínico se manifestaron síntomas desde la tercera semana de iniciado el tratamiento con simvastatina, con demostración objetiva de daño muscular y rabdomiólisis asociada por lo que requirió tratamiento médico intensivo. Es pertinente señalar que no recibió otros fármacos que pudieran por sí solos o con interacción ocasionar miopatía, por lo que de acuerdo con el antecedente sobre el uso de estatinas,

los marcadores séricos que permitieron confirmar la lesión muscular y el insulto renal agudo secundario; esta última se concluyó que fue la estatina la causante de la rabdomiólisis. Con el tratamiento médico recibido se logró una remisión del insulto renal agudo, con mejoría clínica y de laboratorio. Sin embargo, la complicación abdominal con respuesta inflamatoria sistémica que progresó a sepsis severa y nuevo insulto renal agudo, fue lo que llevó a esta enferma inexorablemente hasta falla multiorgánica y muerte.

La paciente tuvo como factores de riesgo género femenino, edad avanzada, talla baja y tratamiento con dosis elevadas de simvastatina. El diagnóstico se estableció inmediatamente. Puntualizando lo que la literatura resalta referente a que es posible establecer en función de variables clínicas (*Cuadros I y II*), el riesgo para desarrollar complicaciones miopáticas, pudiendo ir éstas desde mialgias hasta rabdomiólisis. Además, el diagnóstico y tratamiento oportuno de esta última condición impacta en el pronóstico y la sobrevida, así como no subestimar que el propio insulto renal predispone para otras complicaciones, como las infecciosas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grundy SM. Can statins cause chronic low-grade myopathy? *Ann Intern Med* 2002; 137: 617.
2. Grundy SM. HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1988; 319: 24.

3. Thompson PD, Clarkson PM, Rosenson RS, National Lipid Association Statin Safety Task Force Muscle Safety Expert Panel. An assessment of statin safety by muscle experts. *Am J Cardiol* 2006; 97: 69C.
4. Joy TR, Hegele RA. Narrative Review: Statin-Related Myopathy. *Ann Intern Med* 2009; 150: 858-868.
5. Kashani A, Phillips CO, Foody JM et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 2006; 114: 2788.
6. Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE, Stein JH. Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2671.
7. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292: 2585.

Dirección para correspondencia:

Dr. Luis Delgado Leal

Centenario Hospital Miguel Hidalgo.
Galeana Sur Núm. 465, Col. Obraje, 20230,
Aguascalientes, Aguascalientes, México.
Teléfono: (01-449) 994-6720 Ext. 4513. Fax.
E-mail: guicho.ags@hotmail.com