ARTÍCULO DE REVISIÓN

Metabolismo, inmunología

TRATAMIENTO DE LA MIOPATÍA INFLAMATORIA ASOCIADA AL USO DE ESTATINAS

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA
ISSN 2618-4311
Buenos Aires
Arias-Mira DE, Leal Bello J. Tratamiento de la miopatía inflamatoria asociada al uso de estatinas. *Rev Arg Med* 2020;8(3):268-271

Recibido: 1 de junio de 2020.
Aceptado: 29 de junio de 2020.

[1] Médico, Unidad de Cuidados Intensivos, IPS Universitaria, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
[2] Médica internista, IPS Universitaria, Universidad de Antioquia, Medellín.

INFLAMMATORY MIOPATHY TREATMENT ASSOCIATED TO STATIN USE

David Esteban Arias-Mira,[1] Janeth Leal Bello[2]

Resumen

La miopatía inflamatoria tóxica asociada al uso de estatinas es una entidad autoinmunitaria clasificada como miopatía necrotizante, dados los hallazgos histológicos de mionecrosis e inmunológicos con presencia de anticuerpos anti-HMG-CoA reductasa (3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa), que ocasionan disfunción muscular con mialgias y debilidad de las extremidades que puede llegar hasta la incapacidad funcional, lo que requiere no sólo la suspensión del tratamiento, sino también terapia inmunosupresora –que, en algunos casos, debe sostenerse a largo plazo– y el inicio de otros esquemas hipolipemiantes.

Palabras clave. Mionecrosis, anticuerpos anti-HMG-CoA, inmunosupresión.

Abstract

Toxic inflammatory myopathy associated with the use of statins is an autoimmune type entity classified as a necrotizing myopathy given the histological findings of myonecrosis and immunology with the presence of anti-HMG coA reductase antibodies (3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase), causing muscular dysfunction with myalgias and weakness of the extremities that can lead to functional disability, requiring not only the suspension of treatment but also the use of immunosuppressive therapy, which in some cases requires long-term use and administering other lipid-lowering schemes.

Key words. *Myonecrosis, anti-HMG CoA antibody, immunosuppression.*

Los autores manifiestan no poseer conflictos de intereses.

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA
David Esteban Arias-Mira. Correo electrónico: mdavidarias@hotmail.com.

Introducción

Los efectos adversos asociados al uso de medicamentos representan el 3,5% de los ingresos por urgencias y el 10,1% de las complicaciones en el manejo intrahospitalario (1); estos se clasifican en tipo A (asociado a la dosis o intrínseco) y tipo B (no asociado a la dosis o idiosincrático) (2). Las estatinas son los hipolipemiantes más usados en la prevención primaria y la secundaria de la enfermedad cardiovascular en el mundo (3). La frecuencia de su uso es directamente proporcional a la edad y supera el 10% en mayores de 75 años (4), quienes –por requerir, en su mayoría, múltiples fármacos a diario para el control de enfermedades crónicas– suelen presentar más efectos adversos asociados (5).

La miopatía asociada al uso de estatinas es el efecto adverso de tipo B más vinculado con este grupo farmacológico; se clasifica como una miopatía de origen tóxico y se presenta hasta en el 20% de los usuarios de estos medicamentos, con manifestaciones clínicas que van desde las mialgias hasta la elevación de la creatina-cinasa (CPK, su sigla en inglés) total con cambios histopatológicos documentados en biopsia de músculo estriado (6), lo cual es más frecuente en individuos con diabetes *mellitus*, enfermedad renal crónica (7) y mutaciones del gen SLCO1B1, que codifica el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), uno de los transportadores de captación y eflujo hepático de las estatinas (8).

Este efecto adverso se caracteriza clínica e histológicamente por una miopatía inflamatoria, dentro de la que se encuentran la polimiositis, la dermatomiositis, la miopatía necrotizante (inmunomediada), el síndrome de superposición con miositis y la miositis por cuerpos de inclusión (9). Evidencia reciente sugiere que la miopatía inflamatoria tóxica asociada al uso de estatinas es un tipo de miopatía necrotizante, ya que se asocia a la presencia de anticuerpos contra la HMG-CoA reductasa (3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa) (9), enzima inhibida terapéuticamente por las estatinas, ya que cataliza la conversión de HMG-CoA (o 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A) en ácido mevalónico, un intermediario de la síntesis del colesterol, cuya vía culmina en la síntesis de la coenzima Q_{10} (CoQ_{10}), conocida como ubiquinona y que integra la vía transportadora de electrones mitocondriales, la cual es fundamental en el funcionamiento del sistema musculoesquelético (10).

Diagnóstico

El diagnóstico se inicia clínicamente con el hallazgo de mialgias, las cuales se evalúan con las escalas Pain Severity Score (PSS) o Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI); esta última, con mayor especificidad (11,12). En el examen físico es posible encontrar una disminución en la fuerza muscular de las extremidades medida con la escala MRC (Medical Research Council) o la escala de Daniels (13).

El siguiente paso es la medición de los niveles de CPK total, la cual suele presentar un aumento de dos veces el nivel basal del paciente (14) y puede estar presente hasta en el 12% de los casos sin evidencia de dolores musculares (15), y requiere seguimiento para definir la suspensión del tratamiento únicamente cuando aparezcan síntomas o cuando se logren niveles superiores a diez veces el límite basal de la CPK total, hecho que ocurre en menos del 10% del grupo asintomático (16).

El último paso diagnóstico consiste en la confirmación histológica por medio de una biopsia muscular que evidencie un infiltrado linfocitario con mionecrosis y miofagocitosis (17), asociado –o no– con la detección de anticuerpos anti-HMG-CoA reductasa (3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa) (18,19), los cuales pueden estar ausentes en el caso de la miopatía autolimitada, en la que la suspensión del fármaco es suficiente para la resolución de los síntomas (20).

Tratamiento

El pilar del tratamiento consiste en la suspensión del uso de estatinas y la rehabilitación; sin embargo, se han estudiado múltiples terapias con diferentes niveles de evidencia científica (21). A continuación se presentan las terapias con mejor nivel de evidencia.

Inmunosupresión. Los esquemas de inmunosupresión utilizados en los pacientes con miopatía inflamatoria asociada al uso de estatinas incluyen diferentes combinaciones de prednisolona, metotrexato, azatioprina, inmunoglobulina intravenosa, ciclofosfamida, ciclosporina, micofenolato y rituximab (21), y lo más común es el uso de prednisolona asociada a otros agentes como el metotrexato y la inmunoglobulina intravenosa (22); sin embargo, los esquemas propuestos actualmente se basan en bajos niveles de evidencia (estudios observacionales, reportes de caso y recomendaciones de expertos) y extrapolación de otros esquemas inmunosupresores (23).

La administración de prednisolona se puede iniciar en esquemas oral o venoso, según la gravedad del cuadro, y continuar en dosis de 1 mg/kg/día durante un mes; posteriormente se iniciaría la aplicación de metotrexato, rituximab o inmunoglobulina, según la gravedad (23), en esquemas de 750 mg/m^2 (dosis máxima de 1 g) de rituximab (24) o terapias extendidas con dosis de inmunoglobulina de 2 g/kg/mes durante seis meses (25). Un número importante de pacientes requiere la continuidad de una terapia inmunosupresora de soporte, de acuerdo con la gravedad de los síntomas y los niveles de CPK total (26), parámetros fuertemente asociados con los niveles de anticuerpos anti-HMG-CoA reductasa (27).

CoQ_{10}. La CoQ_{10} o ubiquinona mostró resultados contradictorios al ser comparada con placebo en dos ensayos clínicos aleatorizados realizados en pacientes con miopatía inducida por estatinas, ya que en dosis de 600 mg/día por vía oral no mostró preponderancia, pero en dosis de 50 mg por vía oral cada 12 horas fue superior al placebo. Dichas diferencias pueden obedecer al tipo de estatinas evaluadas, la dosis, la frecuencia y la falta de consenso en la escala de valoración de los síntomas (28,29).
Un análisis genético publicado en el año 2017 evidencia que los polimorfismos asociados a los genes que codifican la coenzima Q_2, involucrada en la síntesis de la CoQ_{10}, no son consistentes con la aparición de miopatía inflamatoria tóxica. Dado lo anterior, se puede inferir que el blanco terapéutico asociado a la vía de esta enzima depende de un análisis previo de susceptibilidad genética (30).

Vitamina D. La vitamina D fue analizada en dosis de 60.000 UI una vez a la semana en pacientes que recibieron tratamiento con simvastatina durante 12 semanas –comparado con placebo–, que evidenciaron una mejoría en el rendimiento físico medido por el consumo máximo de oxígeno muscular y una menor disminución en la actividad de la citrato sintasa en el músculo vasto lateral. No obstante, dicho análisis fue realizado en pacientes con diabetes tipo 2 y déficit de vitamina D (31), por lo que un nuevo ensayo clínico publicado en el año 2017 evaluó la capacidad de predicción de la miopatía asociada a las estatinas en pacientes con déficit previo de vitamina D sin lograr identificar diferencias en los valores previos de vitamina D en los pacientes que desarrollaron síntomas musculares y quienes no los desarrollaron luego de recibir tratamiento con simvastatina; por lo tanto, se considera que la medición de vitamina D antes del tratamiento con estatinas no predice la aparición de miopatía (32), aunque se recomienda suplementarla si hay déficit (33).

Nuevos hipolipemiantes

En los últimos años se han estudiado y comercializado dos medicamentos con efectos hipolipemiantes utilizados como coadyuvantes en el tratamiento con estatinas en pacientes que no logran las metas de lipoproteínas de baja densidad (LDL, su sigla en inglés) o en quienes deben suspenderlo debido a efectos adversos.
La ezetimiba, un inhibidor de la proteína transportadora de colesterol en el intestino o proteína NPC1L1 (proteína de Niemann-Pick C1L1), y el evolocumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe la proteína PCSK9 (proteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9) y favorece la expresión de receptores de LDL y su posterior metabolismo (33-36), han sido comparados en los ensayos clínicos GAUSS 2 y 3 (*Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin-Intolerant Subjects*), que evidenciaron una mayor reducción de los niveles de LDL de los pacientes que recibieron evolocumab en comparación con los de aquellos que recibieron ezetimiba durante un corto período de tratamiento continuo (24 semanas) (34-36).
Así, un nuevo ensayo clínico denominado OSLER (Open-Label Extension Studies) evaluó la seguridad y la eficacia del evolocumab en dosis de 140 mg cada 15 días y 420 mg cada 30 días durante dos años consecutivos y logró evidenciar reducciones del LDL superiores al 50% en ambos grupos de tratamiento en ausencia de síntomas musculares o suspensión del tratamiento por otros efectos adversos. Esta evidencia sugiere que el evolocumab es la mejor alternativa terapéutica en la prevención primaria en pacientes que no logran las metas de LDL con el uso de estatinas o que lo deben suspender a causa de eventos adversos (37).

Conclusión

La miopatía inflamatoria tóxica asociada al uso de estatinas es una entidad autoinmunitaria con un aumento progresivo de la incidencia debido a la creciente expectativa de vida de la población y el incremento de la presentación de enfermedades cardiovasculares a temprana edad que hacen necesario el uso de estatinas tanto en prevención primaria como en secundaria. Por esto, el entendimiento de su fisiopatología, diagnóstico y tratamiento es fundamental para disminuir la morbilidad mediada por la incapacidad funcional que genera en algunos pacientes realizando una detección de factores de riesgo y un tratamiento temprano que no sólo incluyan la suspensión de la terapia, sino también la adición de una nueva alternativa hipolipemiante. RAM

Referencias bibliográficas

1. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf* 2015;38(5):437-53
2. Iasella CJ, Johnson HJ, Dunn MA. Adverse drug reactions: type A (intrinsic) or type B (idiosyncratic). *Clin Liver Dis* 2017;21(1):73-87
3. Tamargo J, Caballero R, Gómez R y col. Farmacología clínica de las estatinas. *Rev Esp Cardiol Supl* 2003;3(C):2-13
4. Panozzo CA, Curtis LH, Marshall J, et al. Incidence of statin use in older adults with and without cardiovascular disease and diabetes mellitus, January 2008-March 2018. *PLoS One* 2019;14(12):e0223515
5. Wastesson JW, Morin L, Tan ECK, et al. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf* 2018;17(12):1185-96
6. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ* 2008;178(5):576-84
7. Nguyen KA, Li L, Lu D, et al. A comprehensive review and meta-analysis of risk factors for statin-induced myopathy. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;74(9):1099-109
8. Robledo M, Torres I, Manrique RD y col. Utilidad del gen SLCO1B1 como marcador de interés en la farmacogenómica de las estatinas. *Rev Colomb Cardiol* 2019;26(1):24-30
9. Schmidt J. Current classification and management of inflammatory myopathies. *J Neuromuscul Dis* 2018;5(2):109-29
10. Taylor BA, Sanchez RJ, Jacobson TA, et al. Application of the Statin-Associated Muscle Symptoms-Clinical Index to a randomized trial on statin myopathy. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(13):1680-1
11. Rosenson RS, Miller K, Bayliss M, et al. The Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI): revision for clinical use, content validation, and inter-rater reliability. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017;31(2):179-86
12. Fernandes V, Santos MJ, Pérez A. Statin-related myotoxicity. *Endocrinol Nutr* 2016;63(5):239-49
13. Panza GA, Taylor BA, Dada MR, et al. Changes in muscle strength in individuals with statin-induced myopathy: a summary of 3 investigations. *J Clin Lipidol* 2015;9(3):351-6
14. Taylor BA, Panza G, Thompson PD. Increased creatine kinase with statin treatment may identify statin-associated muscle symptoms. *Int J Cardiol* 2016;209:12-3
15. Ballard KD, Taylor BA, Thompson PD. Statin-associated muscle injury. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22(9):1161
16. Glueck CJ, Rawal B, Khan NA, et al. Should high creatine kinase discourage the initiation or continuance of statins for the treatment of hypercholesterolemia? *Metabolism* 2009;58(2):233-8
17. Chung T, Christopher-Stine L, Paik JJ, et al. The composition of cellular infiltrates in anti-HMG-CoA reductase-associated myopathy. *Muscle Nerve* 2015;52(2):189-95
18. Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy. *N Engl J Med* 2016;374(7):664-9
19. Nazir S, Lohani S, Tachamo N, et al. Statin-associated autoimmune myopathy: a systematic review of 100 cases. *J Clin Rheumatol* 2017;23(3):149-54
20. Floyd JS, Brody JA, Tiniakou E, et al. Absence of anti-HMG-CoA reductase autoantibodies in severe self-limited statin-related myopathy. *Muscle Nerve* 2016;54(1):142-4
21. Christopher-Stine L, Basharat P. Statin-associated immune-mediated myopathy: biology and clinical implications. *Curr Opin Lipidol* 2017;28(2):186-92
22. Basharat P, Christopher-Stine L. Immune-mediated necrotizing myopathy: update on diagnosis and management. Curr Rheumatol Rep 2015;17(12):72
23. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Immune-mediated necrotizing myopathy. *Curr Rheumatol Rep* 2018;20(4):21
24. Valiyil R, Casciola-Rosen L, Hong G, et al. Rituximab therapy for myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies: a case series. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62(9):1328-34
25. Mammen AL, Tiniakou E. Intravenous immune globulin for statin-triggered autoimmune myopathy. *N Engl J Med* 2015;373(17):1680-2
26. Taylor BA, Lorson L, White CM, et al. A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with confirmed statin myopathy. *Atherosclerosis* 2015;238(2):329-35
27. Mohassel P, Mammen AL. Anti-HMGCR myopathy. *J Neuromuscul Dis* 2018;5(1):11-20
28. Werner JL, Christopher-Stine L, Ghazarian SR, et al. Antibody levels correlate with creatine kinase levels and strength in anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 2012;64(12):4087-93
29. Skarlovnik A, Janić M, Lunder M, et al. Coenzyme Q10 supplementation decreases statin-related mild-to-moderate muscle symptoms: a randomized clinical study. *Med Sci Monit* 2014;20:2183-8
30. Hubacek JA, Adamkova V, Zlatohlavek L, et al. COQ2 polymorphisms are not associated with increased risk of statin-induced myalgia/myopathy in the Czech population. *Drug Metab Pers Ther* 2017;32(4):177-82
31. Singla M, Rastogi A, Aggarwal AN, et al. Vitamin D supplementation improves simvastatin-mediated decline in exercise performance: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Diabetes* 2017;9(12):1100-6
32. Taylor BA, Lorson L, White CM, et al. Low vitamin D does not predict statin associated muscle symptoms but is associated with transient increases in muscle damage and pain. *Atherosclerosis* 2017;256:100-4
33. Glueck CJ, Budhani SB, Masineni SS, et al. Vitamin D deficiency, myositis-myalgia, and reversible statin intolerance. *Curr Med Res Opin* 2011;27(9):1683-90
34. Cho L, Rocco M, Colquhoun D, et al. Clinical profile of statin intolerance in the phase 3 GAUSS-2 study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016;30(3):297-304
35. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et al. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315(15):1580-90
36. Nissen SE, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, et al. Comparison of PCSK9 inhibitor evolocumab vs Ezetimibe in statin-intolerant patients: design of the goal achievement after utilizing an anti-PCSK9 antibody in statin-intolerant subjects 3 (GAUSS-3) trial. *Clin Cardiol* 2016;39(3):137-44
37. Cho L, Dent R, Stroes ESG, et al. Persistent safety and efficacy of evolocumab in patients with statin intolerance: a subset analysis of the OSLER open-label extension studies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2018;32(4):365-72