

Consumo de estatinas y asociación con la elevación en los niveles de creatina fosfoquinasa

Statin use and association with elevated levels of creatine phosphokinase

Juan M. Toro-Escobar MSc¹, Clara M. Arango-Toro MD²,
Germán Campuzano-Maya MD³, Diana P. Aranzazu-Botero MD⁴,
Óscar I. McEwen-Tamayo MD⁴, Catalina I. Tobón-Ospina MD⁴

Introducción: las estatinas son medicamentos hipolipemiantes asociados con miotoxicidad como efecto adverso. **Objetivo:** determinar la asociación entre el uso de estatinas y la elevación de la creatina fosfoquinasa. **Materiales y métodos:** se realizó un estudio transversal en pacientes consecutivos que asistieron al Laboratorio Clínico Hematológico (Medellín, Colombia) para la determinación del perfil lipídico. Se incluyeron 661 pacientes, 329 en el grupo de estatinas y 332 en el de no estatinas. A todos se les midieron los niveles séricos de creatina fosfoquinasa y se consideraron como elevados los niveles superiores a 170 mg/dL. Se estableció un nivel de significancia menor de 0,05. **Resultados:** se registró mayor proporción de pacientes con creatina fosfoquinasa elevada en el grupo con consumo de estatinas (64,9% frente a 47% en el grupo de no estatinas; razón de disparidad: 2,01; intervalo de confianza del 95%: 1,21-3,32; $p=0,0085$). No se encontró asociación entre la elevación de la creatina fosfoquinasa y la presencia de dolor (razón de disparidad: 0,78; intervalo de confianza del 95%: 0,40-1,50; $p=0,5615$), fatiga (razón de disparidad: 0,85; intervalo de confianza del 95%: 0,45-1,61; $p=0,7385$) y debilidad muscular (razón de disparidad: 1,46; intervalo de confianza del 95%: 0,68-3,12; $p=0,4333$); aunque el grupo de estatinas presentó mayor frecuencia de dolor (razón de disparidad: 2,96), fatiga (razón de disparidad: 1,98) y debilidad muscular (razón de disparidad: 4,19). **Conclusiones:** el consumo de estatinas se relaciona con síntomas musculares y elevación de creatina fosfoquinasa, sin relación entre la elevación de creatina fosfoquinasa y la presencia de síntomas musculares.

¹ Médico, especialista en Medicina Interna, MSc en Epidemiología. Profesor titular, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Médico internista, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia. Correo electrónico: jmtoro@une.net.co

² Médica, especialista en Medicina Interna y Endocrinología Clínica. Docente asociada, Departamento de Medicina Interna, Sección Endocrinología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Endocrinóloga, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

³ Médico especialista en Hematología y Patología Clínica. Docente, Ad Honorem Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Director Laboratorio Clínico Hematológico, Medellín, Colombia.

⁴ Médico, especialista en Medicina Interna, Medellín, Colombia.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen conflicto de intereses
Medicina & Laboratorio 2015; 21: 539-550

Módulo 19 (Investigación), número 41. Editora Médica Colombiana S.A. 2015®

Recibido el 23 de noviembre de 2015; aceptado el 12 de diciembre de 2015

Palabras Clave: creatina fosfoquinasa, inhibidores de hidroximetilglutaril-CoA reductasas, miopatías, hipercolesterolemia.

Introduction: Statins are a class of lipid-lowering medications associated with the adverse effect of myotoxicity. **Objective:** To determine the association between statin use and creatine phosphokinase elevation. **Materials and methods:** A cross-sectional study, involving consecutive patients attending in the clinical laboratory Laboratorio Clínico Hematológico (Medellin, Colombia) for a serum lipid profile test was performance. A total of 661 patients were included, 329 belonged to the statin group and 332 to the non-statin group. All patients were tested for serum creatine phosphokinase and were considered elevated the serum levels higher than 170 mg/dL. The threshold for significance was set as p-value less than 0.05. **Results:** Creatine phosphokinase levels were more elevated in the statin group (64.9% versus 47% in non-statin group; odds ratio: 2.01; 95% confidence interval: 1.21-3.32, $p=0.0085$). No association was found between the degree of creatine phosphokinase elevation and the presence of muscular pain (odds ratio: 0.78; 95% confidence interval: 0.40-1.50, $p=0.5615$), fatigue (odds ratio: 0.85; 95% confidence interval: 0.45-1.61, $p=0.7385$) or muscle weakness (odds ratio: 1.46; 95% confidence interval: 0.68-3.12, $p=0.4333$). However, the statin group exhibited greater frequency of muscle pain (odds ratio: 2.96), fatigue (odds ratio: 1.98) and muscle weakness (odds ratio: 4.19). **Conclusions:** statin use is associated with a higher frequency of muscular symptoms and higher creatine phosphokinase levels, with no relationship between creatine phosphokinase elevation and the presence of muscle symptoms.

Key words: Creatine phosphokinase, hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors, myopathies, hypercholesterolemia.

Toro-Escobar JM, Arango-Toro CM, Campuzano-Maya G, Aranzazu-Botero DP, McEwen-Tamayo OI, Tobón-Ospina CI. Consumo de estatinas y asociación con la elevación en los niveles de creatina fosfoquinasa. *Medicina & Laboratorio* 2015; 21: 539-550.

Las estatinas son medicamentos ampliamente usados en la práctica médica por ser los fármacos más efectivos para el tratamiento de la dislipidemia y por su reconocida eficacia en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular. El uso de las estatinas se ha asociado con diferentes efectos adversos, destacando entre ellos la miotoxicidad [1]. La miopatía se clasifica en diversos grados de severidad, incluyendo un amplio espectro clínico que comprende desde mialgias hasta la rabdomiolisis franca [2,3].

Existe gran variabilidad en los términos usados en la literatura para clasificar los trastornos musculares por estatinas [2,4,5], pero la definición más ampliamente empleada en la actualidad es la establecida por el Panel de Expertos del Grupo de Trabajo sobre la Seguridad de las Estatinas de la Asociación Nacional de Lípidos (NLA; del inglés, *National Lipid Association*). En esta definición se propone la adopción del término «eventos musculares adversos asociados con estatinas» para referirse a la antigua denominación de miopatía por estatinas. Estos trastornos se pueden clasificar de acuerdo con los síntomas presentados como mialgia, referente al dolor muscular, o miopatía, relativo a la debilidad muscular. Cuando existe elevación de los niveles de enzimas musculares, específicamente la creatina fosfoquinasa, se denomina mionecrosis, cuya severidad se puede clasificar según la elevación de sus niveles respecto al valor normal como leve (mayor que tres veces), moderada (mayor que 10 veces) o severa (mayor que 50 veces).

Mientras tanto, la rabdomiolisis comprende la elevación de la creatina fosfoquinasa con mioglobinuria o aumento de la creatinina sérica en 0,5 mg/dL [4].

En la literatura médica la asociación directa entre el desarrollo de «eventos musculares adversos» y el uso de las estatinas se encuentran datos contradictorios [6,7]. Por ejemplo, el estudio del efecto de las estatinas en la función y rendimiento del músculo esquelético (STOMP; del inglés, *The Effect of Statins on Skeletal Muscle Function and Performance*), realizado en 2013 [6], reportó que el uso de la atorvastatina a dosis altas durante un corto tiempo está relacionado con el aumento de las quejas musculares y los niveles de creatina fosfoquinasa incluso en pacientes asintomáticos y sin cambios en la fuerza muscular o desempeño durante el ejercicio. El metanálisis realizado por Kashani y colaboradores (2006) [8] a partir de 35 ensayos clínicos no arrojó diferencias en el riesgo de sufrir miopatía por el tratamiento con estatinas en comparación con el placebo.

No obstante, en la práctica médica cotidiana se observa con frecuencia la presentación de síntomas musculares o elevación de la creatina fosfoquinasa asociados al consumo de estatinas, con resolución completa tras la suspensión del medicamento y recurrencia de los mismos cuando se reinicia [7]. Esta observación clínica sugiere que existe una verdadera relación entre el uso de estatinas y la miopatía leve, a pesar de las discrepancias en la evidencia científica disponible, lo que plantea la posibilidad de que en los estudios previos los criterios de selección de los pacientes no tuvieron en cuenta otras variables demográficas o condiciones médicas que puedan ser, por sí mismas, factores predisponentes de miopatías y que, por tanto, representan variables de confusión.

El objetivo del presente estudio fue comparar los valores séricos de creatina fosfoquinasa total y los síntomas musculares entre pacientes que toman estatinas y los que no las consumen, partiendo de la hipótesis de que las estatinas pueden producir síntomas musculares o elevación de la creatina fosfoquinasa mayor a tres veces del valor normal, excluyendo la asociación con otras condiciones médicas o factores predisponentes que puedan elevar independientemente los niveles de creatina fosfoquinasa o producir síntomas similares a la miopatía.

Materiales y métodos

Tipo y población de estudio

Se diseñó un estudio analítico de corte transversal en pacientes que usan y no usan estatinas y que asistieron de forma consecutiva al Laboratorio Clínico Hematológico de la ciudad de Medellín (Colombia), durante los años 2011 y 2012 para la medición del perfil lipídico ordenado por su médico tratante.

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes adultos mayores de 18 años que manifestaron su aprobación para participar en el estudio por medio del consentimiento informado y se excluyeron aquellos que no recordaban con certeza la medicación que consumían.

La población total fue dividida en dos grupos, los pacientes que tomaban y los que no tomaban estatinas. La participación en el estudio consistía en proporcionar la información para completar un formulario con los datos básicos del paciente y permitir la medición de la creatina fosfoquinasa en la muestra de sangre.

Recolección de los datos

A todos los participantes seleccionados se les solicitó diligenciar una encuesta que indagaba sobre la información personal, el consumo de estatina, la dosis y el tiempo de duración de la toma, el uso de otros medicamentos y la presencia de síntomas musculares definidos como dolor muscular, debilidad o cansancio muscular. Se registraron además los antecedentes médicos relatados por el paciente, incluyendo diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo activo, enfermedad renal crónica, enfermedad coronaria, falla cardíaca, enfermedad cerebrovascular y hepatopatía crónica. Así mismo, fueron registrados los hábitos personales como ejercicio físico de moderada a alta intensidad y consumo de alcohol en las últimas 48 horas, pues se reconocen como factores que pueden generar elevación de la creatina fosfoquinasa de forma independiente.

Análisis por laboratorio

A todos los pacientes se les realizó la medición del perfil lipídico que ya tenían ordenado y de manera simultánea una toma de muestra para la determinación de los niveles séricos de creatina fosfoquinasa. Las muestras para creatina fosfoquinasa fueron almacenadas de forma consecutiva a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta concluir con la recolección de las muestras de la totalidad de pacientes. Posteriormente, las muestras fueron procesadas a la vez en el equipo ARCHITECT ci8200 (Abbott Diagnostics, Illinois, Estados Unidos), bajo las mismas condiciones de calibración del equipo y con el mismo lote del reactivo *Clinical Chemistry* de Abbott Diagnostics. Se consideró elevación de la creatina fosfoquinasa un nivel sérico superior a 170 mg/dL . Los resultados de creatina fosfoquinasa de todos los pacientes fueron reportados con las demás pruebas solicitadas al médico tratante.

Análisis estadístico

El tamaño de la muestra se determinó mediante la fórmula para comparar proporciones, con un alfa de 0,05 y un poder del 80%. Una diferencia de la elevación de la creatina fosfoquinasa entre el grupo que consumía estatinas (proporción estimada 0,05) en relación con el grupo no expuesto (proporción estimada 0,11) arrojó un total de 353 pacientes para cada grupo.

Las variables cualitativas fueron expresadas como frecuencias y proporciones, y las cuantitativas como medias, medianas, desviaciones estándar y rangos intercuartiles.

El objetivo principal se estimó como la proporción de pacientes con cualquier elevación de la creatina fosfoquinasa por encima del valor de referencia normal, con su respectivo intervalo de confianza. Se realizó el análisis univariado para describir otras asociaciones, utilizando para la comparación de variables la prueba de chi-cuadrado para las variables cualitativas y las pruebas de t-student o Mann-Whitney para las cuantitativas. Todos los resultados se expresaron con valor de razón de disparidad e intervalo de confianza del 95%, y se consideró significancia estadística un valor p menor que 0,05.

Además, se realizó un análisis multivariado mediante regresión logística tomando como variable dependiente categorizada los niveles de creatina fosfoquinasa superiores a 170 mg/dL y como covariables aquellas que tuvieron significancia estadística en el análisis univariado con un valor p menor que 0,25 con el método progresivo de Wald. Las variables con significancia estadística en este análisis fueron consideradas factores de riesgo independientes para la elevación de la creatina fosfoquinasa. Para el análisis estadístico fue usado el programa SPSS® versión 17 (IBM, Nueva York, Estados Unidos) para Windows.

Resultados

Características de la población de estudio

Se incluyó en el estudio un total de 664 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, 332 que consumían estatinas y 332 que no las consumían. Se obtuvieron los resultados de sólo 329 pacientes en el grupo de estatinas, debido a que en tres casos no se pudo procesar la muestra para la determinación de la creatina fosfoquinasa.

En el grupo de estatinas se encontró mayor número de hombres ($p=0,0004$), mayor proporción de pacientes con hipertensión arterial ($p=0,0000$), enfermedad renal ($p=0,0090$) y enfermedad coronaria ($p=0,0000$) (véase [tabla 1](#)).

Tabla 1. Características basales de la población de estudio (n=664)

Característica	Estatinas (n=332) N.º (%)	No estatinas (n=332) N.º (%)	Valor p
Hombres	165 (49,7)	119 (35,8)	0,0004
Diabetes mellitus	34 (10,2)	25 (7,5)	0,2752
Hipertensión arterial	140 (42,2)	48 (14,5)	0,0000
Enfermedad renal	13 (3,9)	2 (0,6)	0,0090
Enfermedad coronaria	36 (10,8)	7 (2,1)	0,0000
Hipotiroidismo	69 (20,8)	55 (16,6)	0,1954
Accidente cerebrovascular	9 (2,7)	1 (0,3)	0,0257
Enfermedad hepática	6 (1,8)	2 (0,6)	0,2859
Actividad física (48 h)	82 (24,7)	129 (38,9)	0,0003
Tabaquismo activo	27 (8,1)	28 (8,4)	1
Consumo alcohol (48 h)	11 (3,3)	8 (2,4)	0,6415

Valor $p < 0,05$

Así mismo, en el grupo de estatinas hubo mayor proporción de pacientes que tomaban diuréticos ($p=0,0307$), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)/antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) ($p=0,0132$), bloqueadores beta ($p=0,0000$), antagonistas de calcio ($p=0,0036$), ácido acetilsalicílico ($p=0,0000$) y multivitamínicos ($p=0,0392$) (véase [tabla 2](#)).

Niveles de la creatina fosfoquinasa en los grupos de estudio

Se encontró una mayor proporción de pacientes con elevación en los niveles de la creatina fosfoquinasa en el grupo que consumía estatinas (48/329; 14,6 %) respecto a los que no tomaban estatinas (26/332; 7,83%), con una razón de disparidad de 2,01 (intervalo de confianza del 95%: 1,21-3,32, $p=0,0085$) (véase [figura 1](#)).

Síntomas musculares en los grupos de estudio

Los pacientes del grupo de estatinas manifestaron más frecuentemente dolor (razón de disparidad: 2,96), fatiga (razón de disparidad: 1,98) y debilidad muscular (razón de disparidad: 4,19) respecto al grupo que no consumía estatinas (véase [tabla 3](#)).

Tabla 2. Uso concomitante de otros medicamentos en la población de estudio (n=664)

Característica	Estatinas (n=332) N.º (%)	No estatinas (n=332) N.º (%)	Valor p
Levotiroxina	61 (18,4)	53 (16)	0,4713
Diuréticos	30 (9)	15 (4,5)	0,0307
IECA/ARA II*	52 (15,7)	30 (9)	0,0132
Bloqueadores beta	46 (13,9)	10 (3)	0,0000
Antagonistas de calcio	27 (8,1)	9 (2,7)	0,0036
Ácido acetilsalicílico	46 (13,9)	9 (2,7)	0,0000
Omega 3	10 (3)	14 (4,2)	0,5327
Metformina	14 (4,2)	11 (3,3)	0,6834
Inhibidores de la bomba de protones	26 (7,8)	14 (4,2)	0,0727
Calcio	20 (6)	22 (6,6)	0,8733
Fluoxetina	5 (1,5)	6 (1,8)	1
Otros antidepressivos	9 (2,7)	10 (3)	1
Vitaminas	42 (12,7)	25 (7,5)	0,0392

Valor p < 0,05
 *IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/ARAII: antagonistas del receptor de la angiotensina II

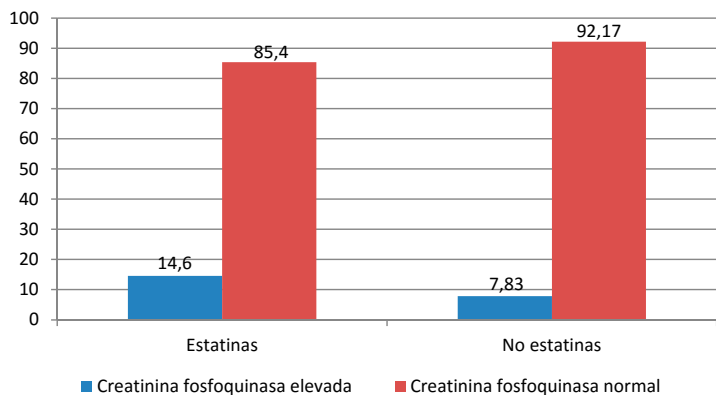


Figura 1. Niveles de creatina fosfoquinasa en los individuos del grupo con estatinas y del grupo de no estatinas.

Tabla 3. Síntomas musculares y consumo de estatinas en la población de estudio (n=664)

Síntomas	Estatinas (n=329) N.º (%)	No estatinas (n=332) N.º (%)	Razón de disparidad	Intervalo de confianza del 95%
Dolor muscular	93 (28,3)	39 (11,7)	2,96	1,96-4,47
Fatiga muscular	84 (25,5)	49 (14,8)	1,98	1,34-2,93
Debilidad muscular	48 (14,5)	13 (3,92)	4,19	2,22-7,90

Elevación de niveles de creatina fosfoquinasa y presencia de síntomas musculares: análisis bivariado

El análisis bivariado no mostró asociación entre la elevación de la creatina fosfoquinasa y la presencia de síntomas musculares como dolor (razón de disparidad: 0,76; intervalo de confianza del 95%: 0,40-1,46), fatiga (razón de disparidad: 0,83; intervalo de confianza del 95%: 0,44-1,5) o debilidad muscular (razón de disparidad: 1,42; intervalo de confianza del 95%: 0,67-3,02) (véase figura 2).

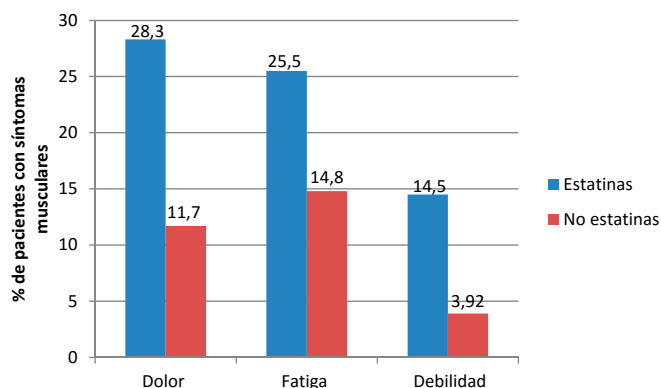


Figura 2. Presencia de síntomas musculares en los individuos del grupo con estatinas y del grupo de no estatinas.

Cuatro pacientes tuvieron niveles de creatina fosfoquinasa por encima de tres veces el valor de referencia, dos de ellos en el grupo de no estatinas y con valores de 1.752 mg/dL y 3.177 mg/dL y los otros dos en el grupo de estatinas y con valores de 606 mg/dL y 2.371 mg/dL; ninguno con síntomas musculares referidos.

En relación con el uso de estatinas asociado a fibratos, en el grupo de estatinas se encontraron cuatro pacientes que tomaban gemfibrozil y dos otro tipo de fibrato, aunque ninguno de ellos presentó elevación de la creatina fosfoquinasa (>170 mg/dL); tampoco se encontró relación con la aparición de los síntomas musculares.

Respecto al uso de estatinas asociado al consumo de esteroides, en el grupo de estatinas se registraron cuatro pacientes que tomaban esteroides; ninguno de ellos presentó elevación de la creatina fosfoquinasa, presentando valores de la creatina fosfoquinasa de 18 mg/dL, 47 mg/dL, 58 mg/dL y 43 mg/dL, respectivamente. No se encontró relación con la aparición de los síntomas musculares.

Niveles de creatina fosfoquinasa y otras variables diferentes al uso de estatinas: análisis bivariado

En el análisis bivariado, en el grupo de creatina fosfoquinasa elevada, se encontraron más hombres 77% ($p = 0,0000$) que mujeres. No se encontró relación entre tener niveles elevados de creatina fosfoquinasa y la actividad física realizada en las últimas 48 horas (razón de disparidad: 1,43; intervalo de confianza del 95%: 0,87-2,36; $p = 1,1967$), el tabaquismo (razón de disparidad: 1,2; intervalo de confianza del 95%: 0,52-2,76; $p = 0,8377$), el consumo de alcohol en las últimas

48 horas (razón de disparidad: 0,43; intervalo de confianza del 95%: 0,05-3,29; $p=0,6433$), el hipotiroidismo (razón de disparidad: 0,50; intervalo de confianza del 95%: 0,23-1,07, $p=0,1009$) ni la enfermedad renal (razón de disparidad: 1,22; intervalo de confianza del 95%: 0,27-5,54; $p=0,8819$). Sólo se encontró asociación con el uso concomitante de IECA/ARAII (razón de disparidad: 1,97; intervalo de confianza del 95%: 1,06-3,67; $p=0,0465$) (véase [tabla 4](#)).

Tabla 4. Elevación de los niveles de creatina fosfoquinasa y relación con otras variables diferentes al uso de estatinas

Característica	Creatina fosfoquinasa elevada (n=74) N.º (%)	Creatina fosfoquinasa normal (n=587) N.º (%)	Razón de disparidad	Intervalo de confianza del 95%	Valor p
Sexo masculino	57 (77)	224 (38,2)	5,43	3,08-9,58	0,0000
Actividad física (48 h)	29 (39,2)	182 (31)	1,43	0,87-2,36	0,1967
Tabaquismo	7 (9,5)	47 (8)	1,20	0,52-2,76	0,8377
Consumo alcohol	1 (1,4)	18 (3,1)	0,43	0,06-3,29	0,6433
Diabetes mellitus	3 (4,1)	55 (9,4)	0,40	0,13-1,34	0,1919
Hipertensión arterial	27 (36,5)	160 (27,3)	1,53	0,92-2,54	0,1297
Enfermedad renal	2 (2,7)	13 (2,2)	1,23	0,27-5,54	0,8819
Enfermedad coronaria	5 (6,8)	38 (6,5)	1,04	0,40-2,75	0,8752
Hipotiroidismo	8 (10,8)	114 (19,4)	0,50	0,24-1,08	0,1009
Accidente cerebrovascular	2 (2,7)	7 (1,2)	2,3	0,50-11,3	0,6001
Enfermedad hepática	2 (2,7)	5 (0,9)	3,23	0,62-16,9	0,3879
Levotiroxina	10 (13,5)	103 (17,5)	0,73	0,37-1,48	0,4810
Diurético	7 (9,5)	38 (6,5)	1,5	0,65-3,51	0,4739
IECA/ARA II*	15 (20,3)	67 (11,4)	1,97	1,06-3,67	0,0465
Bloqueadores beta	6 (8,1)	50 (8,5)	0,95	0,39-2,29	0,9185
Antagonistas de calcio	4 (5,4)	32 (5,5)	0,99	0,34-2,89	0,7984
Ácido acetilsalicílico	7 (9,5)	48 (8,2)	1,17	0,51-2,70	0,8783
Omega 3	4 (5,4)	20 (3,4)	1,6	0,54-4,88	0,5917
Metformina	1 (1,4)	24 (4,1)	0,32	0,04-2,41	0,4009
Inhibidores de la bomba de protones	6 (8,1)	34 (5,8)	1,43	0,58-3,54	0,5970
Calcio	4 (5,4)	38 (6,5)	0,82	0,29-2,38	0,9186
Fluoxetina	1 (1,4)	10 (1,7)	0,79	0,10-6,2	0,7956
Otros antidepresivos	2 (2,7)	17 (2,9)	0,93	0,21-4,11	0,7830
Vitaminas	12 (16,2)	55 (9,4)	3,18		0,1021

Valor $p < 0,05$

*IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/ARAII: antagonistas del receptor de la angiotensina II

Análisis multivariado

El análisis multivariado en regresión logística planteado no fue interpretable por no llenar los requerimientos de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow ($p < 0,0001$).

Discusión

El presente estudio sugiere una mayor frecuencia de miopatía leve en pacientes que consumen estatinas con base en la mayor elevación de los niveles de la creatina fosfoquinasa y la presentación de síntomas musculares en el grupo de estatinas en comparación con el grupo que no consume este medicamento. En relación con los factores específicos asociados al consumo de estatinas, el uso concomitante de estatinas y fibratos no evidenció una mayor elevación de los niveles de creatina fosfoquinasa.

Previamente, el estudio PRIMO (del inglés, *Prediction of Muscular Risk in Observational*), un estudio observacional francés realizado en 2005 para determinar la ocurrencia de síntomas musculares leves a moderados en pacientes que consumían estatinas a dosis altas, encontró que el uso de la simvastatina se relaciona con una mayor frecuencia de síntomas musculares (18,2%), seguido de la atorvastatina (14,9%), la pravastatina (10,9%) y la fluvastatina (5,1%) [9]. En el presente estudio no fue posible hacer un análisis sobre el tipo de estatina, la dosis usada y la relación con la elevación de creatina fosfoquinasa debido a que muy pocos pacientes reportaron el uso de estatinas diferentes a la lovastatina, sin contar el gran subregistro de las dosis.

En un estudio previamente publicado por nuestro grupo de investigación se encontró relación entre los niveles elevados de creatina fosfoquinasa y el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (razón de disparidad: 16,8; valor $p=0.00$) [10]. En el presente estudio, se observó igualmente la relación directa entre el uso de estatinas y la presentación de síntomas musculares, con significado estadístico, pero no entre los síntomas musculares y los niveles de creatina fosfoquinasa elevada. Este hallazgo debe ser interpretado con precaución puesto que los síntomas musculares fueron registrados a partir de un reporte subjetivo en un cuestionario y las quejas musculares pueden tener diferentes connotaciones para un paciente y otro. No obstante, la ausencia de relación entre los síntomas musculares y la creatina fosfoquinasa elevada encontrada en este trabajo indica que las quejas musculares en los pacientes que consumen estatinas no son estrictamente explicadas por niveles altos de creatina fosfoquinasa, permitiendo considerar la existencia de una miopatía dolorosa por estatinas, que no eleva la creatina fosfoquinasa y que es frecuente en nuestros pacientes.

El estudio ideal para demostrar la real asociación entre el uso de las estatinas y la miopatía sería un ensayo clínico controlado, donde el desenlace primario establecido sea la miopatía leve. Existe un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que evaluó el uso de la atorvastatina a dosis altas (80 mg) durante seis meses en sujetos sanos, en el que se encontró mayor elevación de la creatina fosfoquinasa en el grupo de consumo de estatinas (17,2%) en relación con el grupo con placebo (12,2%), sin cambios en la fuerza muscular o desempeño aeróbico. Así mismo, hubo mayor incidencia de mialgias asociada al uso de estatinas, con un tiempo de aparición aproximado de un mes desde el inicio de su consumo [6]. Estos resultados ilustran de forma más clara la relación encontrada en nuestro estudio.

Como objetivo secundario, el presente estudio estableció evaluar la elevación de la creatina fosfoquinasa relacionada con factores de riesgo diferentes al uso de estatina. Los resultados sólo mostraron relación con el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora

de angiotensina (IECA)/antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II), pero no hubo diferencia en los valores de creatina fosfoquinasa con otros factores como la actividad física reciente, el consumo de alcohol, el tabaquismo, el hipotiroidismo o la enfermedad renal crónica, los cuales han sido descritos en la literatura como factores que de forma independiente podrían elevar los niveles de la creatina fosfoquinasa. Probablemente esto se deba al número de casos reclutados para nuestro estudio y a la poca representatividad de sus antecedentes médicos.

Como limitaciones de nuestro estudio se encuentran el diseño de corte transversal y el método de recolección de los datos clínicos, obtenidos por medio de un cuestionario diligenciado por los pacientes, lo cual no permitió explorar otras variables diferentes y plantea así mismo la posibilidad de imprecisiones en relación con los antecedentes médicos, pues fueron establecidos sólo por relato del paciente.

Los resultados obtenidos en este trabajo tienen gran importancia por sus implicaciones clínicas; nos muestran que en los pacientes de nuestra localidad que toman estatinas son frecuentes los síntomas musculares y la elevación de la creatina fosfoquinasa, pudiendo constituir una causa de no adherencia y, así, una limitación para alcanzar las metas de prevención primaria y secundaria. Así mismo, el hecho de que un paciente tenga una miopatía leve, bien sea determinada por síntomas musculares o por los niveles de creatina fosfoquinasa elevados, lo deja en una condición de riesgo ante un estado de estrés como la sepsis, la enfermedad aguda o la exposición a un medicamento que presente interacción con las estatinas, con la posibilidad consiguiente de desarrollar una miopatía severa con rhabdomiolisis.

Existen diferentes recomendaciones para el uso seguro de las estatinas establecidas por las guías para la monitorización y seguimiento mediante la determinación de los niveles de la creatina fosfoquinasa [4,11]. La medición basal de la creatina fosfoquinasa antes de iniciar el uso de las estatinas no se recomienda de rutina en todos los pacientes; sólo en aquellos con factores de riesgo para miopatía, como los ancianos y los sujetos con enfermedad renal crónica, hepatopatías o consumo de medicamentos que inhiben la CYP340. Durante el tratamiento con estatinas el seguimiento debe ser sólo clínico, indagando sobre la aparición de síntomas musculares y con indicación de realizar la medición de la creatina fosfoquinasa en los pacientes sintomáticos [12].

La suspensión de las estatinas está indicada sólo ante la presencia de síntomas musculares intensos o elevación de la creatina fosfoquinasa mayor a 10 veces el valor normal; sin embargo, antes se deben descartar otras causas alternas de miopatía como el hipotiroidismo, la interacción con medicamentos o el ejercicio intenso reciente. En pacientes con síntomas musculares tolerables y niveles de creatina fosfoquinasa menores de 10 veces el valor normal, se puede continuar el uso de las estatinas con posibilidad de reducción de la dosis y seguimiento periódico de los niveles de la creatina fosfoquinasa. Entretanto, en los pacientes que requieran la suspensión del medicamento se debe monitorizar el descenso de los niveles de la creatina fosfoquinasa hasta la normalidad, y se recomienda reiniciar otro tipo de estatina con menor riesgo de miopatía (p. ej. fluvastatina y rosuvastatina), disminuir la dosis previa o considerar cambiar a otro hipolipemiante [12].

Conclusiones

El consumo de estatinas se relaciona con mayor frecuencia de síntomas musculares (p. ej. dolor, fatiga, debilidad) y niveles más altos de creatina fosfoquinasa. No se encontró relación entre la elevación de la creatina fosfoquinasa y la presentación de los síntomas musculares.

Agradecimientos

Este artículo fue apoyado por la Estrategia de Sostenibilidad 2013-2014 de la Universidad de Antioquia (Medellín, Colombia).

Bibliografía

1. Laufs U, Scharnagl H, Marz W. Statin intolerance. *Curr Opin Lipidol* 2015; 26: 492-501.
2. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu 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: 1012-1022.
3. Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med* 2009; 150: 858-868.
4. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA, The National Lipid Association's Muscle Safety Expert P. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014; 8: S58-71.
5. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol* 2006; 97: 89C-94C.
6. 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.
7. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003; 289: 1681-1690.
8. 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: 2788-2797.
9. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19: 403-414.
10. Toro-Escobar JM, Arango-Toro CM, Campuzano-Maya G, Villegas-Perrasse A, Vélez-Hurtado DA, Correa-Aguirre EM. Prevalencia de alteraciones de la creatina-fosfoquinasa (CPK) sérica en pacientes que toman estatinas. *Medicina & Laboratorio* 2010; 16: 141-152.
11. Thompson PD, Clarkson PM, Rosenson RS. An assessment of statin safety by muscle experts. *Am J Cardiol* 2006; 97: 69C-76C.
12. Harper CR, Jacobson TA. Evidence-based management of statin myopathy. *Curr Atheroscler Rep* 2010; 12: 322-330.

Creemos en los sueños de todos los colombianos
que llevan en la **sangre** confianza

