

BOLETIN INFORMATIVO

Centro de Información de Medicamentos - CIM

Área Farmacia Asistencial

Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas.

Universidad Nacional de Rosario



Año 38 - N° 248

Julio - Agosto 2020

Miopatías asociadas a medicamentos

1

Una **miopatía tóxica o inducida por medicamentos** se define como la manifestación aguda o subaguda de síntomas miopáticos tales como **debilidad muscular, dolor muscular o mialgia, rigidez, intolerancia al ejercicio, calambres, elevación de la creatina quinasa (CK) o mioglobinuria**, que puede ocurrir en pacientes sin enfermedad muscular cuando se exponen a ciertos fármacos.

La miopatía es un término general que se usa para describir el espectro de problemas musculares que pueden presentarse. Los intentos de proporcionar cierta uniformidad para el diagnóstico de toxicidad muscular han dado lugar a las siguientes definiciones:

Miopatía: término general para la enfermedad del músculo

Mialgia: dolor muscular, puede involucrar ligamentos, tendones y articulaciones, sin elevación de niveles de CK.

Miositis: síntomas musculares con elevación de CK $< 10 \times$ límite superior de lo normal (LSN).

Rabdomiólisis: síntomas musculares, elevación de CK $(> 10 \times$ LSN) y mioglobinuria potencial e insuficiencia renal

Miopatía asintomática: CK elevada sin síntomas musculares

Estas miopatías resultan por diferentes mecanismos: miotoxicidad directa, mediadas inmunológicamente y daño muscular directo.

Presentación clínica del cuadro:

Por lo general, un paciente presentará dolor muscular, a menudo descrito como calambres, o con malestar difuso en las piernas. El dolor focal es menos sugerente de miopatía y es más probable que sea una cepa o un diagnóstico alternativo, como la osteoartritis. Se informa con frecuencia un aumento de los calambres nocturnos. En otros casos, puede producirse debilidad o fatiga generalizada, especialmente después del ejercicio.

La orina marrón, como resultado de la mioglobinuria, y la insuficiencia renal aguda sugieren rabdomiólisis.

Los síntomas de la miopatía suelen aparecer semanas o meses después de la administración del medicamento y, por lo general, mejoran o se resuelven semanas después de la interrupción del fármaco causante.

La información respecto a la aparición de estos eventos adversos está subestimada, ya que se basa en datos de ensayos clínicos precomercialización, sumado a un escaso reporte de estos síntomas al Sistema de Farmacovigilancia, que evalúa los eventos adversos asociados a medicamentos durante su comercialización.

Las miotoxicidades relacionadas con fármacos, como rabdomiólisis o mioglobinuria, se informan con más frecuencia, ya que son emergencias médicas más graves. La rabdomiólisis es una miopatía necrotizante aguda y fulminante que puede causar dolor intenso, hinchazón y debilidad muscular y elevación de la CK sérica hasta 2000 veces el límite superior de lo normal. Se asocia con mioglobinuria (orina que aparece de color marrón oscuro o rosa debido a la presencia de mioglobina pigmentada), que puede causar insuficiencia renal aguda y muerte. Si se elimina el agente causante y se trata a los pacientes de manera agresiva, el músculo suele curarse bien.

Las miopatías inducidas por fármacos suelen dar lugar a necrosis, cambios vacuolares o disfunción mitocondrial. Las miopatías necrotizantes, como las causadas por las estatinas, conducen a la necrosis de las fibras musculares y, en segundo lugar, afectan a células inflamatorias como los macrófagos.

Dentro de los factores de riesgo que aumentan la posibilidad del desarrollo de miopatía, se encuentran diferentes variables que operan previamente o durante el uso del medicamento y que engloban: características propias del paciente (edad avanzada, bajo índice de masa muscular, hipotiroidismo no tratado), agentes que provocan un aumento de la vida media del fármaco o un aumento de su concentración a nivel muscular, el uso de medicación concomitante y factores que aumentan la susceptibilidad del músculo a la injuria.

Medicamentos asociados a miopatías:

Estatinas: atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina y otros principios activos del grupo:

La miopatía inducida por estatinas engloba un grupo heterogéneo de manifestaciones musculares que aún no se han caracterizado bien. La disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y varios mecanismos derivados de la alteración del metabolismo del mevalonato, como la isoprenilación de proteínas G pequeñas, desregulación del calcio a nivel muscular, se han relacionado con el mecanismo de toxicidad de las estatinas. La susceptibilidad genética relacionada con la farmacocinética y la farmacodinamia del fármaco también es de suma importancia. Recientemente, se ha propuesto un nuevo mecanismo etiopatogénico, en el que también juega un papel el sistema inmunológico. Este es el caso de la miopatía necrotizante inmunomediada y los anticuerpos contra HMGCR, la enzima que generalmente es regulada al alza por las estatinas.

Los síntomas miotóxicos ocurren semanas o meses después del inicio del tratamiento con estatinas y suelen ser reversibles con la interrupción o la reducción de la dosis. La incidencia de efectos adversos musculares es común, alcanzando las miopatías una frecuencia del 10% de los pacientes. La incidencia de la mialgia, varía aproximadamente del 1% al 5% en los ensayos clínicos, en comparación con hasta el 25% en los estudios observacionales considerados “reales”. Una encuesta [Understanding Statin use in America and Gaps in Education (USAGE)] encontró que hasta el 60% y el 25% de los usuarios anteriores y actuales de estatinas, respectivamente, informaron efectos secundarios relacionados con los músculos. El riesgo de miopatía es mayor en pacientes mayores de 80 años, con polifarmacia, presencia de comorbilidades, masa muscular reducida y deterioro de la función renal y hepática; éstos se observan con frecuencia en adultos mayores, lo que lleva a los efectos intensificados de los medicamentos en este grupo etario.

La combinación de estatinas y fibratos, empleada para pacientes con hiperlipidemias mixtas o resistentes al tratamiento, ha dado lugar a muchos informes de miotoxicidad (particularmente asociado al uso de gemfibrozil). Se cree que los fibratos, además de tener miotoxicidad propia, afectan las reacciones de glucuronidación de la etapa 2 en el metabolismo de las estatinas. Esta es una interacción medicamentosa notable que debe considerarse cuidadosamente antes de iniciar la terapia combinada.



Agentes reumatológicos: antimaláricos (cloroquina, hidroxicloroquina):

La miopatía por cloroquina se describió en el año 1963. Su frecuencia de aparición se acerca al 1% de los pacientes. Es una miopatía por acúmulo, y es una verdadera enfermedad lisosómica. La miopatía afecta las extremidades inferiores (musculatura proximal) para después afectar la extremidad superior. Suele coexistir con una neuropatía que se manifiesta con unos reflejos osteotendinosos reducidos y una leve afectación sensitiva. Puede afectarse el miocardio. La afección es reversible si se interrumpe el fármaco.

Colchicina: Tanto la colchicina como la vincristina causan una miopatía vacuolar con inclusiones membranosas. Frecuencia de aparición: 0,1%. Suele acontecer tras una administración crónica y persistente, no obstante en el caso de intoxicaciones agudas también se puede presentar. Se presenta en pacientes con gota e insuficiencia renal, existen fármacos que pueden pronunciarlo más, tales como la ciclosporina y los glucocorticoides.

Glucocorticoides (GC) en terapia a largo plazo:

La miopatía por GC se reconoció tras la introducción de este fármaco en los años 50. La patogenia es desconocida, no obstante los GC tienen un efecto catabólico directo sobre el músculo, además aumentan la apoptosis del miocito.

La presentación clínica suele ser subaguda, la afectación de los músculos de la cintura pelviana es más frecuente que los de la cintura escapular. El paciente refiere claramente que «no puede levantarse de la silla» o «salir de la cama con rapidez». Los pacientes afectados suelen presentar estigmas de un Síndrome de Cushing. La miopatía por GC se suele presentar a dosis elevadas (40–60mg diarios) y no es frecuente a dosis menores de 10mg cada día. Se presenta cuando los GC se administran por vía oral o endovenosa, siendo excepcional por vía inhalada o mediante infiltraciones epidurales. Los GC fluorados, tales como la dexametasona y la triamcinolona, aumentan el riesgo de esta complicación.

Leflunomida: reacciones frecuentes (1% a 10%): dolor de espalda, artralgia, calambres en las piernas, trastorno articular, sinovitis, tenosinovitis, artrosis, necrosis ósea, dolor óseo, bursitis, calambres musculares, mialgia, rotura de tendones.

Penicilamina: la miopatía por penicilamina se ha comunicado durante el tratamiento de la enfermedad de Wilson, esclerosis sistémica, cistinuria y artritis reumatoide. En una serie de 329 pacientes tratados con penicilamina, se describieron 4 casos. Puede presentarse en cualquier momento de la evolución y a dosis diferentes. Es indistinguible de una polimiositis y el tratamiento es con glucocorticoides.

Tofacitinib: reacciones frecuentes (1% to 10%): artritis reumatoidea, dolor de espalda, artralgia.

Zidovudina: produce una miopatía mitocondrial. Se suele presentar con mialgias y debilidad. La creatinfosfoquinasa está elevada y el electromiograma evidencia debilidad proximal.

Manejo del evento adverso:

Los síntomas musculares adversos asociados a medicamentos reducen la adherencia al tratamiento, especialmente en el caso de las estatinas, limitando la eficacia de las mismas para reducir el riesgo cardiovascular.

La principal forma de abordaje es la prevención. Se recomienda que se recurra de ser posible a las dosis efectivas más bajas para el tratamiento con la finalidad de reducir el riesgo de miopatía, especialmente en los pacientes de alto riesgo.

Es importante reconocer a la miopatía como un evento adverso, resolver este problema relacionado con la medicación, y no indicar un nuevo medicamento para tratar este malestar, ya que se establecería una cascada terapéutica, totalmente contraproducente para la seguridad del paciente.

Cuando un paciente que toma uno de estos medicamentos informa dolor muscular, se debe obtener una historia detallada. Deben descartarse otras afecciones que podrían estar causando el problema, pero que no están relacionadas con la terapia, como la osteoartritis, tendinitis, radiculopatía y distensión muscular.

En particular en tratamientos con estatinas: la evaluación inicial debe incluir la medición de CK. La magnitud de la elevación tendrá un impacto en cómo se maneja al paciente.

El uso continuado de la terapia hipolipemiente debe equilibrarse cuidadosamente con los riesgos de una mayor miotoxicidad. Se podría utilizar una terapia alternativa sin estatinas o, si los beneficios percibidos superan los riesgos, es posible la reintroducción de una estatina en una dosis baja con un control cuidadoso.

Para los pacientes cuya CK está elevada $<10 \times \text{LSN}$, la terapia con estatinas puede continuarse con la misma dosis o con una dosis menor siempre que los síntomas musculares sean tolerables. Estos pacientes deben ser monitoreados para asegurarse de que los niveles de CK no sigan aumentando y que los síntomas sigan siendo los mismos.

Los pacientes con elevaciones de $\text{CK} > 10 \times \text{LSN}$ deben considerarse como posibles casos de rabdomiólisis e investigarse para detectar niveles elevados de mioglobina en orina y deterioro de la función renal. En estos casos, la terapia con estatinas debe suspenderse inmediatamente.

Se aconseja incluir pruebas de función tiroidea, ya que el hipotiroidismo puede causar hipercolesterolemia y CK elevada, y puede predisponer al paciente a la miopatía inducida por estatinas.

Tratamiento con medicamentos: Se ha sugerido que la deficiencia de coenzima Q10, otro producto de la vía inhibida por las estatinas, podría causar disfunción mitocondrial, lo que provocaría miopatía. Se han realizado investigaciones a pequeña escala para identificar el papel de la coenzima Q10 como tratamiento para la miopatía, con algunos resultados positivos. No obstante, se requieren más estudios antes de que se pueda recomendar como tratamiento de rutina.

Bibliografía:

- Base de datos Drugs.com. [Internet]. Side effects - Professionals. Disponible en: <https://www.drugs.com/>
- Bjerre C y col. Miopatías asociadas al uso de estatinas: Un enfoque actual. Disponible en: http://revuecuatneurol.com/wp-content/uploads/2015/06/Miopat%C3%ADas-asociadas-al-uso-de-estatinas_-Un-enfoque-actual.pdf
- Husband, A. Managing statin-induced myopathy. The Pharmaceutical Journal. Clinical Pharmacy. 2009.
- Iwere RB, Hewitt J. Myopathy in older people receiving statin therapy: a systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2015; 80(3): 363–371.
- Olivé A. Miopatías farmacógenas. Reumatología clínica. 2010; 6(S2):25-27.
- Selva-O'Callaghan A, Alvarado-Cardenas M, Pinal-Fernández I, et al. Statin-induced myalgia and myositis: an update on pathogenesis and clinical recommendations. Expert Rev Clin Immunol. 2018;14(3):215-224.
- Valiyil R, Christopher-Stine L. Drug-related Myopathies of Which the Clinician Should Be Aware. Curr Rheumatol Rep. 2010;12(3): 213–220.