

# Miopatía inducida por estatina asociada a itraconazol

## Statin induced myopathy associated to itraconazole

Rolando Vásquez-Alva<sup>1</sup>

### RESUMEN

Mujer de 75 años, procedente de Lima, ama de casa, con antecedente de migraña, dislipidemia y cardiopatía coronaria, que ingresó al servicio de emergencia por mialgias en los muslos y los hombros, con disminución de la fuerza muscular. Estuvo tomando atorvastatina, a la que asoció itraconazol 10 días antes de su ingreso. Con el diagnóstico de miopatía por uso concomitante de atorvastatina e itraconazol, evolucionó con mejoría de la fuerza muscular y las pruebas de laboratorio con la suspensión del tratamiento.

**PALABRAS CLAVES:** Miopatía, Estatinas, Atorvastatina, Itraconazol.

### ABSTRACT

A 75 year-old female, from Lima, housewife, with history of migraine, dislipidemia and coronary artery disease was admitted in the Emergency Room because of myalgias in thighs and shoulders with muscle strength decrease. She was taking atorvastatin and added itraconazole 10 days before being admitted. With the diagnosis of statin induced myopathy associated to itraconazole, she had a good clinical course recovering the muscular strength and normalizing the lab tests after stopping the treatment.

**KEY WORDS:** Myopathy, Statin, Atorvastatin, Itraconazole.

### INTRODUCCIÓN

Es conocida la recomendación del uso de estatinas en los pacientes coronarios tanto en la prevención primaria como la secundaria. La atorvastatina es parte de la familia de las estatinas y su acción hipolipemiente reduce los niveles plasmáticos de colesterol, lo que determina una disminución de la morbimortalidad de origen cardiovascular.<sup>(1,2)</sup>

La atorvastatina es un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, de origen sintético, que disminuye los niveles de colesterol total y del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad. Esta droga interactúa con una serie de drogas (itraconazol, ciclosporina, fibratos, macrólidos, antifúngicos azólicos, niacina) siendo importante tener en cuenta el uso concomitante pues se conoce el riesgo de miopatía por atorvastatina.<sup>(3)</sup>

El itraconazol administrado conjuntamente con atorvastatina incrementa los niveles séricos de esta última, por lo que aumenta el riesgo de miopatía inducida por estatinas.

A continuación se describe el caso de una paciente coronaria crónica que usó conjuntamente estas dos drogas y presentó un cuadro de miopatía severa.

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 75 años de edad, ama de casa, con antecedentes de migraña, dislipidemia y cardiopatía coronaria crónica, con tres derivaciones aortocoronarias; diario tomaba atorvastatina; bisoprolol, 5 mg; clopidrogel, 75 mg; isosorbide, 10 mg, bid; ranitidina, 300 mg, y aspirina, 100 mg.

1. Médico internista.  
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima.  
Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Ingresó el 24 noviembre de 2009, con un tiempo de enfermedad de tres semanas; refería un consumo regular de atorvastatina, 20 mg (2 tabletas de 10 mg), por la noche. Inició el mes tomando atorvastatina 40 mg (2 tabletas de 20 mg) diarios, "sin darse cuenta"; además, inició tratamiento con itraconazol, 100 mg, 4 tabletas diarias, por una semana por prescripción médica (en el mes de noviembre), como tratamiento para onicomicosis del primer dedo de la mano izquierda.

Aproximadamente, 20 días antes del ingreso inició con malestar general, mialgias en los muslos y los hombros y progresiva disminución de la fuerza muscular que le impidió inicialmente subir escaleras, levantarse de la silla y, finalmente, caminar distancias cortas. Se automedicó con diclofenaco tópico y luego con etoricoxib, por cinco días. Por aumento del dolor muscular, a predominio de los muslos, y de la limitación funcional, acudió al Servicio de Emergencia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, donde se decidió su internamiento. Funciones biológicas aparentemente normales.

Al examen físico, regular estado general, buen estado de hidratación y buen estado de nutrición; normocéfala, pupilas isocóricas y reactivas; no ictericia, mucosa oral húmeda, sin lesiones en la cavidad oral. Cuello sin adenomegalias, tiroides no palpable. Tórax y pulmones con amplexación conservada, buen pasaje del murmullo vesicular en ambos campos pulmonares. Cardiovascular Ruidos cardíacos rítmicos regulares, con buen tono y sin soplos. Abdomen blando depresible, no doloroso, con ruidos hidroaéreos presentes, no se palpa visceromegalia. Extremidades: con masa muscular conservada, tono conservado, dolor a la palpación profunda en los muslos; no edemas. Neurológico: lúcida, orientada, funciones mentales superiores normales; pares craneales normales; miembros superiores con fuerza muscular proximal 4/5, fuerza distal conservada y disminución proximal de la fuerza muscular en las extremidades inferiores 3/5, con fuerza distal conservada; sensibilidades superficial y profunda normales; reflejos normales.

Exámenes auxiliares: hemoglobina, 14 g/dL; leucocitos, 8 240/ $\mu$ L (neutrófilos 79,61%, linfocitos 8,42%); plaquetas, 174 000/ $\mu$ L; glicemia, 91 mg/dL; urea, 31 mg/dL; creatinina, 0,56 mg/dL; aspartato aminotransferasa (AST, TGO), 910 U/L (valor normal [VN]: 0-32 U/L); creatincinasa (CK), 24 841 U/L (VN: 10-190 U/L); creatincinasa isoenzima específica de miocardio (CK-MB), 500,0 U/L (VN: 0,10-4,94 U/L); deshidrogenasa láctica (DHL), 3 801 U/L (VN: 240-480 U/L); magnesio, 1,73 mEq/L (VN: 1,30-2,10 mEq/L); fósforo, 4,11 mg/dL (VN: 2,70-4,50 mg/dL); sodio, 140 mmol/L

(VN: 135-145 mmol/L); potasio, 5,03 mmol/L (VN: 3,50-4,50 mmol/L); calcio, 4,24 mEq/L (VN: 4,30-5,10 mEq/L). Troponina, 0,01 ng/mL (VN: 0,00-0,03 ng/mL); tiempo de protrombina, 11,04 s (VN: 10-13 s); tiempo de tromboplastina parcial activada, 30,66 s (VN: 26-38 s).

Orina: densidad, 1,030 g/L; pH, 5,0; proteínas, ++; sangre, ++; células escamosas, regular cantidad; leucocitos, 1-2/campo; hematias, 0-1/campo; cilindros granulosos, +; gérmenes, ++.

La ecografía abdominal informó una hepatopatía leve difusa, esteatosis; microlitiasis vesicular múltiple; y, riñones normales; aortoescclerosis leve.

Catalogada como miopatía por estatinas potenciada por itraconazol fue admitida a hospitalización de emergencia y luego al servicio de medicina.

Durante la hospitalización se obtuvo los siguientes resultados de laboratorio:

Velocidad de sedimentación globular (VSG), 24 mm/h (VN: 0-20). Urocultivo: negativo

Marcadores tumorales: CA (antígeno carbohidrato) 125, 14,8 U/mL (VN: 0-35); CA 19.9, menor de 2,00 U/mL (VN: 0-37); CA 15-3, 6,4 U/mL (VN: 0-31); alfa-fetoproteína (AFP), 2,4 ng/mL (VN: 0-10,9); antígeno carcinoembrionario (CEA), 2,5 ng/mL (0-3). ANA (anticuerpo antinuclear), negativo.

VHBsAg 0,01 no reactivo; VHcB total 0,06 no reactivo; HVC 0,04 no reactivo;

IgA, 308 mg/dL (VN: 61-348); IgM 59 mg/dL (VN: 23-259); IgG 960 mg/dL (VN: 549-1584); IgE total, 32 UI/mL (VN: 0-100).

Ácido úrico, 2,9 mg/dL (2,4-5,7); proteínas totales 6,36 g/dL (6,6-8,7); albúmina, 3,71 g/dL (3,4-4,8); globulina, 2,65 g/dL (2-3,50); bilirrubina total, 0,72 mg/dL; bilirrubina directa, 0,20 mg/dL; fosfatasa alcalina, 86 U/L (VN: 35-104).

Magnesio, 1,64 mEq/L; fósforo, 4,09 mg/dL. Colesterol, 195 mg/dL (VN: 140-200 mg/dL); colesterol HDL, 34 mg/dL (VN: 45-65); colesterol LDL, 123 mg/dL (VN: 70-130); colesterol VLD, 38 mg/dL (VN: 0-30); triglicéridos, 190 mg/dL (VN: 60-200).

Depuración de creatinina, 55,51 mL/min 71,72 m<sup>2</sup>. Microalbuminuria, 3,83  $\mu$ g/min (VN: 0-18). Ecografía renal, sin alteraciones.

Tomografía toracoabdominal: cardiomegalia moderada, ateroecclerosis de la pared aórtica; no adenomegalias mediastinales ni retroperitoneales; no ascitis.



**Tabla I.** Valores normales y valores medidos durante la evolución de la paciente de la enzimas para evaluar el estado muscular.

	TGO (U/L)	TGP (U/L)	CK (U/L)	CK-MB (U/L)	DHL (U/L)
Valores normales	0-32		10-190	0,1-4,94	240-480
• 24-11-10	910		24 841	500,0	3 801
• 25-11-10	889	610	24 094		4 335
• 27-11-10			17 163		4 138
• 28-11-10	512	539	9 512		2 532
• 30-11-10	143	324	2 005	33,77	2 389
• 02-12-10	88		969		2 009

Estudio de conducción de nervios peroneo común y sural izquierdos. Electromiografía con aguja de músculos dependientes de ambos miembros superiores (bíceps, deltoides) y miembro inferior izquierdo (tibial anterior, cuádriceps). Velocidad de conducción nerviosa, potencial de acción muscular con latencia y amplitud, potencial de acción sensitivo con latencia y amplitud y actividad de inserción normales. No se observó ondas positivas ni fibrilaciones, ni fasciculaciones. Algunas unidades motoras estudiadas en bíceps mostraron amplitud y duración disminuidas y morfología polifásica. Patrón de interferencia con reclutamiento temprano en los músculos bíceps y deltoides. Conclusión: signos electromiográficos compatibles con miopatía.

No se realizó biopsia muscular.

Solo recibió solución bicarbonatada, isosorbide, bisoprolol, clopidogrel, furosemida y tramadol, en gotas. En la evolución, el dolor disminuyó gradualmente a la vez que mejoró la fuerza muscular.

## DISCUSIÓN

El uso de las estatinas se ha incrementado a tenor de estar recomendadas en diversas patologías, como las dislipidemias y el tratamiento primario y secundario del infarto de miocardio.<sup>(1-2)</sup>

En el presente caso, los signos y los síntomas catalogan el cuadro como un síndrome miopático con debilidad, mialgias y limitación funcional, con varios aspectos a considerar, como la edad y los antecedentes de ser coronaria crónica y dislipidémica, con relativa polifarmacia. Por esa razón, la indicación de atorvastatina como prevención secundaria.

Entre otras posibles causas de miopatía está el hipotiroidismo, pero no cursa con mialgias y es poco frecuente que la miopatía sea la forma de presentación aislada, aunque acompaña frecuentemente el amplio espectro clínico del hipotiroidismo. La mejoría en la evolución posterior a la suspensión de la medicación alejó esta posibilidad aunque no se tomó exámenes hormonales.

La dermatomiositis o la polimiositis no presentan dolor importante, la debilidad es proximal y, en la primera, hay lesiones dérmicas características; se encuentra una elevación de la CK, que no es tan notoria como en el caso presentado, ni el compromiso de las enzimas hepáticas como ocurrió en este caso.<sup>(4)</sup>

Los trastornos de electrolitos, como hipocaliemia, hipomagnesemia, hipercalcemia o hipocalcemia, no encontraron soporte por los exámenes de laboratorio. El alcohol, los corticoides, las parasitosis y el síndrome paraneoplásico fueron descartados con la anamnesis y los exámenes auxiliares.

Las estatinas son muy efectivas y son los hipolipemiantes mejor tolerados. Inhiben selectivamente y de manera competitiva la HMG-CoA reductasa, que convierte la 3-hidroxi-3-metil-glutaril CoA a mevalonato, precursor del colesterol, así disminuye la velocidad de la síntesis de colesterol. La inhibición de la enzima aumenta la captación y el catabolismo del colesterol LDL, por aumento del número de receptores del hepatocito, elevan el colesterol HDL y mejoran la disfunción endotelial, entre otras funciones.<sup>(5)</sup>

Las estatinas (fluvastatina, lovastatina, pravastatina, atorvastatina, rosuvastatina y sinvastatina) son, en general, muy seguras y eficaces dosis-dependientes. Presentan un rango bajo de efectos adversos; en ensayos de prevención primaria se ha observado que los niveles de toxicidad muscular o las anomalías enzimáticas hepáticas fueron similares entre los que recibían terapia con estatinas y el grupo placebo.<sup>(6,7)</sup>

La cerivastatina fue retirada del mercado en 2001, debido al informe de 31 muertes asociadas a rabdomiólisis, 12 de los fallecidos la usaban conjuntamente con genfibrozilo.<sup>(8,17-18)</sup>

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia por el uso de estatinas son la hipersensibilidad, cefalea, erupción exantemática, prurito, alteraciones digestivas (flatulencia, dolor abdominal, diarrea o estreñimiento, náuseas y dispepsia), síndrome lúpico y hepatotoxicidad (con elevación de transaminasas y que podrían causar enfermedad hepática progresiva), así como polineuropatía, dermatomiositis, neumonitis por hipersensibilidad y miopatía. Se describe también bajo grado de proteinuria.<sup>(3,8)</sup>

El incremento del uso de las estatinas aumenta también las posibilidades de reacciones adversas que, en no raras ocasiones, llegan a ser serias como la miopatía severa con rhabdomiólisis y la insuficiencia renal aguda. En la paciente no se evidenció daño renal, a pesar de los valores elevados de CK, ni hipercaliemia, aunque no se valoró las mioglobinas sérica y urinaria.

Se ha descrito factores de riesgo para la miopatía por estatinas, tales como la edad mayor de 80 años, el sexo femenino, la menor superficie corporal, la enfermedad multisistémica –como insuficiencia renal causada por diabetes–, el hipotiroidismo, la plurifarmacia, el alcoholismo y la gran ingestión de jugo de toronja. Las drogas que se han relacionado con miopatía por estatinas, si son ingeridas juntas, son la ciclosporina, los antimicóticos azólicos, los macrólidos, los inhibidores de proteasas y el verapamilo.<sup>(9)</sup>

Llama la atención por ello, en este caso, la indicación del uso concomitante de atorvastatina e itraconazol a lo que se asoció al incremento de la dosis de atorvastatina que la paciente tomó por error. Esta conjunción determinó un cuadro severo de miopatía así como elevación de las enzimas hepáticas.

Las posibilidades de daño muscular varían entre las diferentes estatinas, según su metabolismo. La simvastatina, la lovastatina y la atorvastatina son metabolizadas por la isoenzima CYP450-3A4 del sistema citocromo p450 y la fluvastatina, por la CYP-2C9. La pravastatina, la rosuvastatina y la fluvastatina son relacionadas con menor toxicidad debido a que no se metabolizan significativamente por la isoenzima 3A4 del citocromo p450.

El itraconazol inhibe el sistema citocromo p450 y la isoenzima CYP450-3A4, por lo que su uso concomitante lleva a una mayor disponibilidad sérica de atorvastatina. Esto más el incremento de la dosis de atorvastatina por parte de la paciente dieron lugar al desarrollo de la miopatía.

El modo de producción del daño muscular no está claro. Se considera que el déficit de una de las tres vías del producto de la HMG-CoA reductasa disminuye la síntesis de componentes, como el mevalonato y la ubiquinona (coenzima Q10 o CoQ10), lo que ocasionaría déficit en la respiración celular de los miocitos. Igualmente, la disminución de la síntesis de colesterol afectaría la estructura de las membranas celulares de los miocitos haciéndolas inestables. Otra explicación propuesta se refiere a la depleción de metabolitos de 19 reacciones catalíticas intracelulares, que ocasionaría daño a la célula muscular, lo que aceleraría la apoptosis.<sup>(3,10-12)</sup>

La incidencia global estimada de miopatía por estatinas es menos del 0,1% y la rhabdomiólisis franca es muy rara (menos de un caso mortal por cada cinco millones de usuarios de estatinas). Un estudio de cohorte determinó que el número necesario a tratar para observar un caso de rhabdomiólisis fue de 22 727 con monoterapia con estatinas.<sup>(13-14)</sup> Otro estudio encontró una prevalencia de miopatía de 0,12% con la monoterapia con estatinas y 0,22% con estatinas en combinación con fármacos que interactúan con ellas.<sup>(15)</sup> En nuestro caso se asociaron varios de los llamados ‘factores de riesgo’ y la elevación al doble de la dosis indicada de atorvastatina precipitó la miopatía. Esto se vio en una revisión sistemática de estudios de cohorte y estudios aleatorizados entre 1980 y 2005, en los que 65% de los casos involucraron drogas conocidas por inhibir el CYP3A4 (en especial, la eritromicina y los antifúngicos azólicos) y 19%, fibratos, particularmente genfibrozilo.<sup>(16)</sup>

No hay consenso para clasificar las miopatías asociadas a estatinas así como para los valores de la CK. La elevación de cinco veces el valor basal se clasifica como miopatía leve y de 10 veces el basal con síntomas musculares, como severa. El presente caso tuvo valores de hasta más de 20 000 U/L de CK lo que también se ha relacionado a rhabdomiólisis, pero se lo considera como tal cuando hay compromiso orgánico del tipo de la insuficiencia renal.<sup>(17)</sup>

Se presentó elevaciones de los niveles de las aminotransferasas, lo que evidencia un compromiso hepático atribuible al itraconazol, que se metaboliza extensivamente por el hígado en un gran número de metabolitos. Como lo demuestran los estudios *in vitro*, CYP3A4 es la principal enzima involucrada en el metabolismo del itraconazol. Raramente provoca insuficiencia hepática y muerte. Si hay síntomas de hepatotoxicidad, la droga debe ser descontinuada.<sup>(19)</sup>

En el caso presentado, las pruebas para las hepatitis virales fueron negativas y aunque los valores de las aminotransferasas resultaron muy elevados, volvieron a valores normales con el retiro de la medicación. Por otro lado, gran parte de la elevación de la actividad de las aminotransferasas fue debida al daño muscular.

El aspecto central en el tratamiento de la miopatía asociada a atorvastatina y, en nuestra paciente, inducida por el itraconazol es la suspensión de la medicación, la observación y el seguimiento con los exámenes de laboratorio, ya que es reversible en la gran mayoría de los casos y se reporta recuperación sin secuelas. A los ocho días de hospitalización, la paciente evidenció mejoría clínica y presentó una notable disminución de las actividades enzimáticas.

En el seguimiento se ha planteado el uso de una estatina con una vía metabólica distinta al relacionado con el efecto adverso.



## CONCLUSIÓN

Como parte del manejo de las patologías relacionadas con las hiperlipidemias es fundamental que el médico se familiarice con las reacciones adversas de las estatinas (como la que ocurre si se asocia con itraconazol) como causantes de miopatía, así como con la forma de presentación clínica de esta situación iatrogénica.

Asimismo, cuando se prescribe estas medicaciones es necesario que el médico alerte al paciente de los potenciales riesgos; se debe educar al paciente, con el fin de que reconozca y reporte cualquier síntoma significativo. De igual manera, se debe reconocer al grupo de pacientes con riesgo de desarrollar este evento adverso.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pedersen TR. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-1389.
2. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
3. Christopher-Stine L. Statin myopathy: an update. *Curr Op Rheumatol*. 2006;18:647-653.
4. Nirmalanathana N, Holtonb JL, Hannaa MG. Is it really myositis? A consideration of the differential diagnosis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16: 684-691.
5. Statins en Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics. McGraw-Hill Companies, Inc. 2008. pp 611-614.
6. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*. *JAMA* 1998; 279:1615-22.
7. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOTLLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149-58.
8. Torres A, et al. Miopatía por estatinas. *Revista Colombiana de Reumatología* 2005; 12 (1): 33-36.
9. Grundy SM. The Issue of statin safety: where do we stand? [Editorial]. *Circulation* 2005;111(23):3016-3019.
10. Mukhtar Rasha YA, Reckless John. Statin-induced myositis: a commonly encountered or rare side effect? *Curr Op Lipidol* 2005;16:640-647.
11. Frudakis TN. CYP2D6\*4 polymorphism is associated with statin-induced muscle effects. *Pharmacogenetics and Genomics* 2007;17: 695-707.
12. Kuncl R. Agents and mechanisms of toxic myopathy. *Curr Op Neurol* 2009;22(5):506-515.
13. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292:2585-2590.
14. Ucar M, Mjorndal T, Dahlqvist R. HMG-CoA reductase inhibitors and myotoxicity. *Drug Saf* 2000;22:441-457.
15. Shanahan RL, Kerzee JA, Sandhoff BG, et al. Low myopathy rates associated with statins as monotherapy or combination therapy with interacting drugs in a group model health maintenance organization. *Pharmacotherapy* 2005;25:345-351.
16. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):52C-60C.
17. Fajardo A, et al. Miopatía severa y rhabdomiolisis por estatinas. *Med Interna (Caracas)* 2006;22(1):70-74.
18. Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *NEJM* 2002;346:539-540.
19. Antifungal agents. En: Goodman & Gilman's. Manual of Pharmacology and Therapeutics. The McGraw-Hill Companies, Inc. 2008. pp 802-804.

Correspondencia a: Dr. Rolando Vásquez Alva  
rolandova@hotmail.com

Fecha de recepción: 25-05-10.

Fecha de aprobación: 08-06-10.