



**TESIS DOCTORAL**

**ELABORACIÓN DE UN SISTEMA ANALÍTICO-CLÍNICO  
DE DETECCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS  
MUSCULARES POR MEDICACIÓN HIPOLIPEMIANTE  
TIPO ESTATINA.**



Valentín Moreno Carbonell

Departamento de Terapéutica Médico-Quirúrgica

**2016**





**TESIS DOCTORAL**

**ELABORACIÓN DE UN SISTEMA ANALÍTICO-CLÍNICO DE  
DETECCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS MUSCULARES  
POR MEDICACIÓN HIPOLIPEMIANTE TIPO ESTATINA.**

Valentín Moreno Carbonell

Departamento de Terapéutica Médico-Quirúrgica.

Conformidad del/los Director/es:

Fdo: Julio Benítez Rodríguez.

**2016**



## **Agradecimientos:**

A mi director de tesis, el Dr. Julio Benítez Rodríguez, porque sin su ayuda no hubiera sido posible este proyecto.

Al Servicio de Análisis Clínicos del Hospital de Mérida por su motivación y apoyo tanto técnico como personal.

A Dña. Arancha Aránguez Ruíz, el Dr. Fernando Arnau y la Dra. María Gil González-Haba, porque sin ellos esta tesis no hubiera podido llevarse a cabo.

A mi Laura.



# ÍNDICE

# ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| ○ INTRODUCCIÓN: .....  | 7  |
| ○ SITUACIÓN ACTUAL DE LA DISLIPEMIA EN ESPAÑA.....                                     | 8  |
| ○ GUÍAS EUROPEAS PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE<br>LOS TRASTORNOS LIPÍDICOS..... | 9  |
| ○ TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS DISLIPEMIAS.....                                    | 10 |
| ○ APROXIMACIÓN A LOS INHIBIDORES DE LA HMG-CoA<br>REDUCTASA (ESTATINAS).....           | 11 |
| ○ MODO DE ACCIÓN DE LAS ESTATINAS.....   | 12 |
| ○ EFECTOS DE LAS ESTATINAS EN LA ALTERACIÓN LIPÍDICA.....                              | 13 |
| ○ FARMACOCINÉTICA DE LAS ESTATINAS.....  | 14 |
| ○ INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.....  | 16 |
| ○ APROXIMACIÓN A LAS INTERACCIONES CON LAS ESTATINAS.....                              | 17 |
| ▪ INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS.....  | 17 |
| ▪ INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS: COMBINACIONES<br>CON OTROS TRATAMIENTOS.....         | 26 |
| ○ EFECTOS ADVERSOS DE LAS ESTATINAS.....   | 30 |
| ○ EFECTOS MIOTÓXICOS DE LAS ESTATINAS.....   | 33 |
| ▪ DEFINICIONES.....  | 33 |
| ▪ MECANISMOS DE MIOTOXICIDAD POR ESTATINAS.....  | 35 |
| ○ CLÍNICA Y SINTOMATOLOGÍA DEL DAÑO MUSCULAR POR<br>ESTATINAS.....                     | 37 |
| ○ INCIDENCIA DE LOS EFECTOS ADVERSOS MUSCULARES POR<br>ESTATINAS.....                  | 40 |
| ○ MARCADORES DE DAÑO MUSCULAR Y RABDOMIOLISIS.....                                     | 43 |



- MONITORIZACIÓN Y MANEJO DE LA TOXICIDAD MUSCULAR ASOCIADA A ESTATINAS.....49
- NUEVOS MEDICAMENTOS HIPOLIPEMIANTES Y JUSTIFICACIÓN DEL USO DE LAS ESTATINAS EN NUESTROS DÍAS.....51
- LA HISTORIA CLINICA INFORMATIZADA COMO HERRAMIENTA DE INVESTIGACIÓN.....53
- OBJETIVOS.....55
- MATERIAL Y MÉTODOS.....57
- RESULTADOS.....71
  - ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN DEL ÁREA DE SALUD DE MÉRIDA Y SU CONSUMO DE ESTATINAS.....72
  - EVOLUCIÓN DEL CONSUMO DE LAS DIFERENTES ESTATINAS EN EL ÁREA DE SALUD DE MÉRIDA ENTRE LOS AÑOS 2.011 Y 2.014.....76
  - COMPARACIÓN DEL CONSUMO DE ESTATINAS EN EL ÁREA DE SALUD DE MÉRIDA FRENTE A LA MEDIA NACIONAL.....80
  - ESTUDIO DE LOS CASOS DE RABDOMIOLISIS ENTRE ENERO DEL 2.010 Y DICIEMBRE DEL 2.014 EN EL ÁREA DE SALUD DE MÉRIDA.....82
  - ESTUDIO DE LOS CASOS DE RABDOMIOLISIS POR ESTATINAS ENTRE ENERO DEL 2.010 Y DICIEMBRE DEL 2.014 EN EL ÁREA DE SALUD DE MÉRIDA.....85
  - FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE RABDOMIOLISIS POR ESTATINAS EN EL ÁREA DE SALUD DE MÉRIDA.....93
  - INCIDENCIA ACUMULADA DE RABDOMIOLISIS POR ESTATINAS EN EL ÁREA DE SALUD DE MÉRIDA.....97

- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS DETERMINACIONES DE CPK EN EL LABORATORIO DEL HOSPITAL DE MÉRIDA ENTRE EL 1 DE ENERO DEL 2.010 Y EL 31 DE OCTUBRE DEL 2.012.....99
- ELABORACIÓN DE UN SCREENING ANALÍTICO PARA LA DETECCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS MUSCULARES POR ESTATINAS.....103
  - METODO DE SCREENING I: DETECCIÓN DE POTENCIALES REACCIONES ADVERSAS MUSCULARES EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ESTATINAS EN FUNCIÓN DE LOS DÍAS INTERANALÍTICAS.....106
  - METODO DE SCREENING II: CRIBADO DE PACIENTES POTENCIALMENTE SUSCEPTIBLES A SUFRIR DAÑO MUSCULAR ANALITICAMENTE DETECTABLE POR SU TRATAMIENTO CON ESTATINAS MEDIANTE LA ELABORACIÓN DE UN FILTRO DE CPK QUE ACTUE COMO CUT-OFF O VALOR DE CORTE.....109
    - UTILIDAD DE ESTABLECER UN VALOR DE CUT-OFF PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA.....111
  - PACIENTES DETECTADOS EN COMÚN POR LOS MÉTODOS DE SCREENING I Y II.....120
  - COMPARACIÓN ENTRE LOS MÉTODOS DE SCREENING I Y II Y COMBINACIÓN DE AMBOS.....122
  - DISEÑO Y EVALUACIÓN DE UNA METOLOGÍA DE CONTACTO CON LOS MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE PARA UNA ANAMNESIS DIRIGIDA.....123
- DISCUSIÓN.....127

- CONSUMO DE ESTATINAS EN EL ÁREA DE SALUD DE MÉRIDA.....128
- ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DEL DAÑO MUSCULAR POR ESTATINAS EN NUESTRA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....130
- FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE RABDOMIOLISIS ASOCIADOS AL USO DE ESTATINAS EN NUESTRA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....133
- ELABORACIÓN DE UN SCREENING DE REACCIONES ADVERSAS MUSCULARES POR ESTATINAS Y SU DETECCIÓN PRECOZ.....137
- MÉTODO DE SCREENING I: DETECCIÓN DE POTENCIALES REACCIONES ADVERSAS MUSCULARES EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ESTATINAS EN FUNCIÓN DE LOS DÍAS INTERANALÍTICAS.....140
- MÉTODO DE SCREENING II: CRIBADO DE PACIENTES POTENCIALMENTE SUSCEPTIBLES A SUFRIR DAÑO MUSCULAR ANALITICAMENTE DETECTABLE POR SU TRATAMIENTO CON ESTATINAS MEDIANTE LA ELABORACIÓN DE UN FILTRO DE CPK QUE ACTUE COMO CUT-OFF O VALOR DE CORTE.....141
- DISEÑO Y EVALUACIÓN DE UNA METODOLOGÍA DE CONTACTO CON LOS MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA PARA UNA ANAMNESIS DIRIGIDA.....145
- UTILIZACIÓN COMBINADA DE LAS BASES DE DATOS COMO METODOLOGÍA PARA ESTABLECER UNA FARMACOVIGILANCIA PROACTIVA.....146
- CONCLUSIONES.....149

- POTENCIALES LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....153
- ANEXO I: VALORES DE REFERENCIA.....156
- ANEXO II: VOLANTES DE PETICIÓN.....157
- ANEXO III: SIGLAS Y ABREVIATURAS UTILIZADAS.....159
- ANEXO IV: RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS.....162
- CONFLICTO DE INTERESES.....169
- BIBLIOGRAFÍA.....171

# INTRODUCCIÓN

# INTRODUCCIÓN

## SITUACIÓN ACTUAL DE LA DISLIPEMIA EN ESPAÑA.

La hipercolesterolemia afecta a una de cada dos personas adultas en España y es uno de los principales factores de riesgo para desarrollar una enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Sus complicaciones aterotrombóticas mayores generan gran morbilidad y actualmente son consideradas como la primera causa de muerte en el mundo (1).

En España fallecen cada año unas 125.000 personas a causa de enfermedades del sistema circulatorio, lo que supone el 33% de todas las defunciones. Además, la tendencia de las tasas de morbilidad hospitalaria de las enfermedades cardiovasculares ha ido en aumento tanto en hombres como en mujeres, sobre todo a partir de los años noventa del siglo pasado y cabe prever un aumento constante en los próximos años como consecuencia del desarrollo tecnológico, de la mayor supervivencia de los pacientes y del aumento en la esperanza de vida (2).

Las guías europeas para el manejo de la dislipemia y la prevención cardiovascular, publicadas respectivamente en 2.011 y 2.012 por un comité conjunto de la Sociedad Europea del Corazón (ESC) y la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS) (3) han tenido buena acogida en España, con diversas iniciativas para fomentar su aplicación. A finales de 2.013, se publicó la guía del Colegio Americano de Cardiología (ACC) junto con la Asociación Americana del Corazón (AHA), que inmediatamente generó polémica a ambos lados del Atlántico (4).

Aunque las guías europeas y estadounidense coinciden en muchos aspectos, existen puntos importantes en los que difieren, como el cambio drástico en el enfoque para la aplicación inicial del tratamiento con hipolipemiantes o en los objetivos terapéuticos a alcanzar; hecho que ha causado cierta confusión e inseguridad en muchos profesionales que se cuestionan cuál es el enfoque más apropiado a seguir (1).

## GUÍAS EUROPEAS PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LOS TRASTORNOS LIPÍDICOS.

Para adentrarnos en el tratamiento hipolipemiante directamente, debemos revisar la clasificación por riesgo que hacen las guías europeas en los pacientes susceptibles a tratar. La ESC clasifica dicho riesgo en cuatro clases: bajo, moderado, alto y muy alto.

Aquellos pacientes que se encuentran en el grupo de bajo riesgo no se definen unas determinadas concentraciones objetivo de colesterol. Sin embargo, aquellos individuos que se encuentran en los demás grupos, la ESC determina una cifra objetivo de colesterol de baja densidad (cLDL) que mejorar: 115 mg/dl para el grupo de riesgo moderado, 100 mg/dl para el de riesgo alto y 70 mg/dl para el de riesgo muy alto (cifras que corresponden a 3, 2,5 y 1,8 mmol/l respectivamente). La gradación del riesgo es progresiva, razonable, sencilla y bien basada en la evidencia (figura 1).

Figura 1. Grupos de riesgo y objetivos de cLDL. Figura tomada de Luengo et al (5).

| Clase           | Incluye  | cLDL   |
|-----------------|--|--|
| Riesgo bajo     | SCORE <sub>10</sub> < 1%   | No hay umbral de cLDL<br>Medidas higiénicas      |
| Riesgo moderado | SCORE <sub>10</sub> = 1-5%<br>Valorar también: historia familiar, obesidad, TG, HDL (SM), actividad física, PCR, Lp(a), apoB, fibrinógeno, homocisteína, factor social           | cLDL ≤ 115 mg/dl<br>(IIa/C)                      |
| Riesgo alto     | SCORE <sub>10</sub> = 5-10%<br>● Un factor de riesgo grave: HTA, dislipemia familiar<br>● DMX aislada sin visceralización<br>● ERC moderada con filtrado glomerular 30-60 ml/min | cLDL < 100 mg/dl<br>(IIa/A)                      |
| Riesgo muy alto | SCORE <sub>10</sub> > 10%<br>● Cualquier ECV documentada o intervenida<br>● DMX con daño orgánico<br>● ERC grave con filtrado glomerular < 30 ml/min                             | cLDL < 70 mg/dl o<br>cLDL < 50% inicial<br>[I/A] |
| Ancianos        | La edad es un importante marcador de riesgo<br>El tiempo de exposición al riesgo   |  |
| Jóvenes         | Valoración del riesgo relativo<br>El tiempo de exposición al riesgo  |  |

**Figura 1.** Grupos de riesgo de la Sociedad Europea de Cardiología 2011 y objetivos de cLDL. apoB: apolipoproteína B; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; HDL: hiperdislipemia; Lp(a): lipoproteína (a); PCR: proteína C reactiva; SM: síndrome metabólico; TG: triglicéridos.

En el proceso de decisión del tratamiento de la dislipemia como prevención del riesgo cardiovascular (RCV) (que es a lo que hace referencia la guía Europea de práctica clínica para el manejo de la dislipidemia (GDL)), se deben limitar bien los casos a tratar, cuándo comenzar el tratamiento, cuánto o hasta qué intensidad tratar y con qué herramientas hacerlo (5). Aunque la GDL explica posteriormente la casuística concreta de situaciones clínicas diferenciadas (dislipemias familiares, niños, mujeres, ancianos, síndrome metabólico (SM), diabetes mellitus (DM) tipos 1 y 2, síndromes coronarios agudos (SCA) e intervencionismo coronario, insuficiencia cardiaca, valvulopatías, insuficiencia renal, enfermedad cerebrovascular y arterial periférica, enfermedades autoinmunitarias y pacientes trasplantados y pacientes con sida) en la GDL de la ESC, con cada grupo de riesgo se hace una indicación de manejo terapéutico que depende tanto del grupo de riesgo como del cLDL de inicio (5).

La aplicación del tratamiento también es progresiva y acumulativa. Para todos los casos de riesgo indica un cambio del estilo de vida. En la situación del grupo bajo riesgo solo hace esa indicación, lo que valdría para la población general. Sin embargo, conforme se avanza en el grado de riesgo, se va haciendo primero una indicación tentativa de tratar cuando, pese a las medidas higiénico-dietéticas, los valores de cLDL se mantienen elevados o de plantearse directamente dar medicación antidislipémica cuando el grado de riesgo progresa (tramos amarillo y naranja de la figura 1). En los casos en que se asocian cifras de cLDL proporcionalmente elevadas y riesgo más alto, la indicación es la de usar sistemáticamente fármacos para reducir el cLDL (tramo rojo de la figura 1) (5).

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS DISLIPEMIAS.

El tratamiento farmacológico de las dislipemias se fundamenta en la toma de sustancias que modifiquen el metabolismo de los lípidos para reducir sus concentraciones plasmáticas (5).

Las guías actuales orientan al uso de un primer grupo de sustancias que están en cierto modo relacionado con la modificación del estilo de vida, como los suplementos dietéticos y alimentos funcionales, que no son alimentos como tales, sino sustancias añadidas a la alimentación. Cuando esto no resulta ser suficiente para el control



lipídico, existe un segundo gran grupo formado por antidislipémicos orientados a disminuir el cLDL, en donde se encuentran las estatinas. Finalmente, existe un tercer grupo de fármacos, destinados a elevar el cHDL y un cuarto grupo destinado a la disminución de la hipertrigliceridemia (5).

## APROXIMACIÓN A LOS INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA: ESTATINAS.

Desde que Hoffman et al. aislaran la Lovastatina en 1978 (6), el grupo farmacológico de las estatinas se ha convertido en uno de más prescritos en todo el mundo (7). Actualmente, en España se comercializan siete estatinas: Lovastatina, Pravastatina, Simvastatina, Fluvastatina, Atorvastatina, Rosuvastatina y Pitavastatina (8).

Dado a que el elemento principal del tratamiento del riesgo lipídico en la enfermedad cardiovascular (ECV) es la reducción de la concentración de cLDL, las estatinas son las sustancias que atesoran la más sólida evidencia hasta la fecha en cuanto a reducción de episodios de ECV y moderación de su evolución natural clínica y anatómica. El control del RCV mediante estatinas en estudios controlados indica que por cada mmol/l de concentración plasmática (39 mg/dl) que se reduzca el cLDL, se reducen aproximadamente un 20% los episodios de ECV (el 17% en enfermedad cerebrovascular y el 23% en enfermedad coronaria) (5).

Diferentes estudios apuntan a que las estatinas provocan la regresión de las placas coronarias y carotideas, logrando así reducir la morbimortalidad coronaria y cardiovascular (enfermedad vascular periférica y cerebrovascular), incluyendo la mortalidad total en pacientes de alto riesgo, reduciéndose así la necesidad de stents y cirugías de revascularización coronaria (2).

Las estatinas disponibles en el mercado son diferentes en cuanto a potencia por miligramo para reducir el cLDL. No obstante, en cuanto a la protección contra la ECV, la evidencia no hace distinción entre moléculas, si no en relación con la reducción del cLDL plasmático, ya sea mejorando los objetivos o al menos superando una reducción del 50% respecto del cLDL inicial.

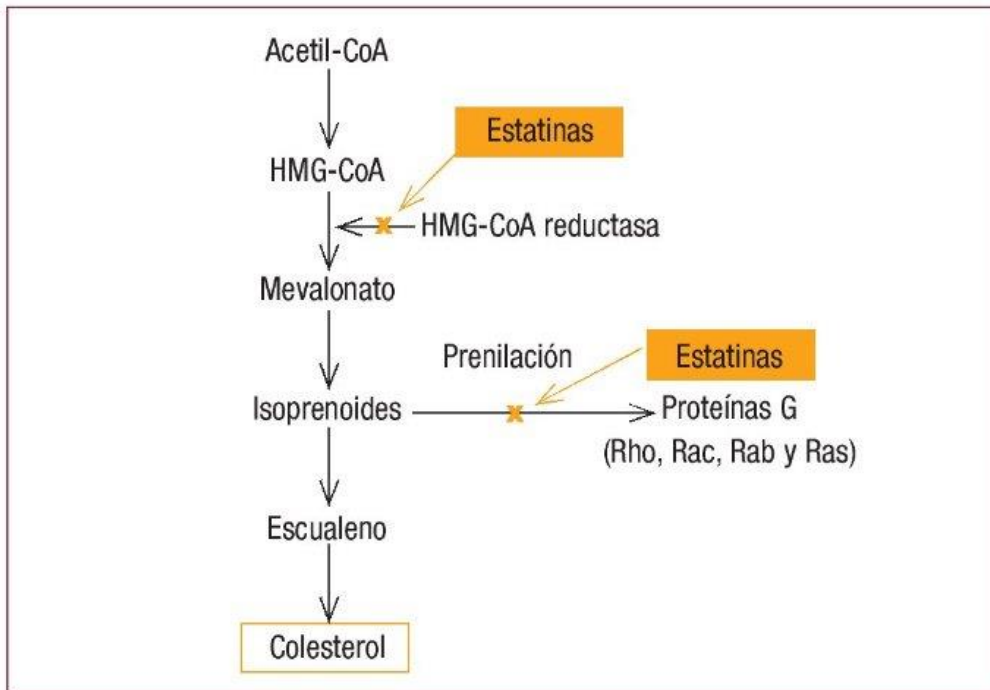
## MODO DE ACCIÓN DE LAS ESTATINAS.

Los fármacos de la familia de las estatinas presentan una estructura en anillo similar a la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A, un precursor del colesterol y son inhibidores competitivos parciales y reversible de la hidroximetil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, último paso de la regulación de la síntesis de colesterol. De esta manera, su mecanismo de acción principal se centra en reducir las concentraciones de colesterol LDL en sangre, regulando la actividad del receptor LDL y reduciendo la entrada de LDL en circulación (8).

En concreto, las estatinas tienen una afinidad por la enzima HMG-CoA reductasa aproximadamente tres veces mayor que el sustrato natural de la HMG-CoA, dando como resultado una disminución de la síntesis de colesterol entre un 10 y un 60%, dependiendo de la dosis y de cada estatina. Además, esta bajada de colesterol produce un aumento de los receptores de la lipoproteína de baja densidad, aumentando la desaparición de colesterol LDL y llevando consigo efecto liporredutor (9)(10)(11).

Como se puede apreciar en la figura 2, el ácido mevalónico o mevalonato es el producto del efecto de la HMG-CoA reductasa en la HMG-CoA, siendo el precursor no sólo del colesterol, sino también de numerosos metabolitos en donde se incluyen una serie de isoprenoides que ejercen un mecanismo de prenilación sobre diversas sustancias como las proteínas G (8).

Figura 2. Ruta metabólica del colesterol y mecanismo de acción de las estatinas. Figura tomada de Mazón et al (7).



La prenilación de estas moléculas es necesaria para su anclaje a la membrana celular y que de esta manera puedan ejercer su mecanismo de acción relacionado con la migración, la diferenciación y la proliferación celular. A través de estos efectos potenciales en las proteínas celulares, las estatinas pueden tener una serie de propiedades antiateroscleróticas y antitrombóticas, como la inhibición del crecimiento de la célula muscular lisa, de la adhesión celular, de la activación plaquetaria y de la secreción de proteína C reactiva (PCR) entre otras. De esta forma, la inhibición de la HMG-CoA reductasa tiene el potencial de producir numerosos efectos no relacionados con los lípidos. A estos efectos extralipídicos de las estatinas son los que se conocen como efectos pleiotrópicos (8).

## EFFECTOS DE LAS ESTATINAS EN LA ALTERACIÓN LIPÍDICA.

Como se ha explicado antes, el principal efecto de las estatinas sobre el perfil lipídico es reducir el cLDL. El porcentaje de reducción del cLDL depende de la estatina y de la dosis. Además, la respuesta a los incrementos en la dosis no es proporcional, porque la relación dosis/respuesta para las estatinas es curvilínea (12).

En general, una duplicación de la dosis por encima de la dosis mínima efectiva reduce las concentraciones de colesterol LDL en sangre alrededor de un 6% adicional (13) y la reducción máxima de las concentraciones de colesterol LDL en sangre que se puede llegar a obtener con el tratamiento con estatinas va del 24% al 60% (13). Además, todas las estatinas reducen las concentraciones de triglicéridos en sangre, siendo la Atorvastatina, Rosuvastatina y Simvastatina las que tienen el mayor efecto. Cuanto mayor sea la concentración base de triglicéridos en sangre, mayor será la reducción inducida por la terapia con estatina (14).

La mayoría de los estudios utilizan el porcentaje de reducción de cLDL (por su relación con el RCV) como parámetro de medida más habitual a la hora de evaluar la eficacia y/o potencia de una determinada estatina. Los resultados de los estudios con mayor impacto permiten elaborar una propuesta de la posología de las diferentes estatinas que puede ser necesaria para reducir el cLDL en un determinado valor porcentual (tabla 1)(15).

Tabla 1. Porcentaje de descenso de cLDL para cada dosis de estatinas. Tabla tomada de García-Sabina et al. (15).

|               | Descenso<br>≤ 19% | Descenso<br>20-23% | Descenso<br>24-28% | Descenso<br>29-35% | Descenso<br>36-41% | Descenso<br>42-46% | Descenso<br>47-50% | Descenso<br>51-54% | Descenso<br>55-57% | Descenso<br>58-62% |
|---------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Atorvastatina |                   |                    |                    | 5 mg               | 10 mg              | 20 mg              | 40 mg              | 80 mg              |                    |                    |
| Fluvastatina  |                   |                    | 20 mg              | 40 mg              |                    |                    |                    |                    |                    |                    |
| Lovastatina   |                   | 10 mg              | 20 mg              | 40 mg              |                    |                    |                    |                    |                    |                    |
| Pitavastatina |                   |                    |                    | 1 mg               | 2 mg               | 4 mg               |                    |                    |                    |                    |
| Pravastatina  | 5 mg              | 10 mg              | 20 mg              | 40 mg              |                    |                    |                    |                    |                    |                    |
| Rosuvastatina |                   |                    |                    |                    | 5 mg               | 10 mg              | 20 mg              | 20-40 mg           | 40 mg              | 80 mg              |
| Simvastatina  |                   | 5 mg               | 10 mg              | 20 mg              | 40 mg              | 80 mg              |                    |                    |                    |                    |

## FARMACOCINÉTICA DE LAS ESTATINAS.

La elección de la estatina en el momento de la prescripción, así como las sustituciones entre ellas aplicando un programa de intercambio está sujeta a limitaciones que tienen su origen en aspectos fundamentalmente farmacocinéticos. El metabolismo de las estatinas está condicionado por la farmacogenética del individuo y sus interacciones no son comunes a todas ellas, pues no todas comparten la misma vía metabólica (15).

La Lovastatina, Simvastatina y Pravastatina son derivados del hongo *Aspergillus terreus*. El resto de estatinas son componentes sintéticos y tienen estructuras distintas a las de las estatinas derivadas de los hongos. Estas variaciones estructurales son responsables de las diferencias halladas en la lipofilicidad y por consiguiente en la manera que tienen de eliminarse.

Las estatinas altamente lipófilas se reabsorben inmediatamente a través de las paredes tubulares renales y por lo tanto no son eliminadas por la orina (16). Como resultado de esto, deben ser metabolizadas normalmente por el hígado en derivados hidrofílicos antes de que se puedan excretar por el riñón. Con la excepción de Lovastatina y Simvastatina, que se administran como profármacos de lactona y deben ser hidrolizados en el cuerpo para que el correspondiente  $\beta$ -hidroxiácido consiga una actividad farmacológica, todas las estatinas se administran como el hidroxiácido activo (16).

Aunque la excreción urinaria de las estatinas es minoritaria, las concentraciones de algunas de ellas podrían duplicarse en pacientes con insuficiencia renal grave, debiéndose administrar en dosis bajas, vigilando regularmente las elevaciones de las enzimas musculares y hepáticas (17). La ruta predominante de excreción es a través de la bilis después de la transformación hepática. Como la Atorvastatina tiene una excreción renal limitada, no requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con disfunción renal. La Lovastatina por su parte, se excreta principalmente por la bilis, siendo recuperado el 85% de la dosis administrada en las heces y el 10% en la orina, teniendo su metabolito activo una vida media de 1 a 2 horas.

En la última década empezó a surgir la teoría de que las estatinas más lipofílicas (Simvastatina, Lovastatina, Atorvastatina y Fluvastatina) podían estar asociadas con eventos adversos más frecuentemente que las estatinas más hidrófilas (Pravastatina y Rosuvastatina) (18)(19). No obstante, la corriente actual aboga por que las diferencias encontradas en la producción de efectos adversos puedan derivarse de la heterogeneidad en las vías de eliminación del fármaco (20). Además, en los ensayos aleatorizados, el tratamiento con estatinas parece causar solamente un ligero

aumento del riesgo de efectos secundarios musculares en comparación con el placebo (21)(22).

A pesar de los ensayos clínicos, la experiencia en la práctica clínica sugiere que los efectos secundarios musculares son relativamente comunes, incluyendo los efectos secundarios que requieren la suspensión del tratamiento con estatinas. La explicación de esta diferencia en la incidencia de los efectos adversos actualmente continúa siendo desconocida, pero puede estar relacionada con los criterios de selección en los ensayos aleatorios que limitan la capacidad de generalizar sus resultados a los perfiles de efectos secundarios observados en una población más amplia de pacientes.

## INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.

Las interacciones entre fármacos son la causa de casi el 25% de las reacciones adversas a los medicamentos que presentan los pacientes y cerca del 7% de los ingresos hospitalarios pueden llegar a deberse a ellas (23). Los estudios retrospectivos de prescripción basados en la práctica clínica comunitaria han mostrado un índice de prevalencia de interacciones potenciales por medicamentos del 4% al 6%. Dichas interacciones aumentan con el número de los medicamentos prescritos, el número de médicos que prescriben, con la edad y con la coexistencia de varias patologías en el paciente (24). Para el caso concreto de las interacciones de las estatinas, la vía de metabolización se encuentra casi siempre presente como nexo común (5).

Por su parte, se estima que entre un 10% y un 15% de las interacciones potenciales son clínicamente significativas (25). Una interacción se considera clínicamente relevante cuando ocurre entre dos agentes coadministrados comúnmente y que implica un ajuste necesario de la dosis o cualquier otra intervención médica. Muchas interacciones son teóricas y podrían no producir interacciones clínicamente o analíticamente evidentes, pero otras muchas si pueden llegar a ser peligrosas.

De forma general, los medicamentos más propensos a dar problemas son aquellos que tienen (26):

- Toxicidad dependiente de la concentración, dentro o cerca de los límites del intervalo terapéutico.

- Curvas descendentes de dosis-respuesta.
- Metabolismos de primer paso altos.
- Una sola ruta de eliminación (que se puede inhibir).

De manera general, cuando la concentración de un medicamento está cerca del valor máximo de la curva dosis-respuesta, añadir un medicamento que aumente su concentración no aumentará su eficacia, aunque este aumento en la concentración sí que podría ser relevante con respecto a su toxicidad, independientemente de la importancia de la interacción (27).

### APROXIMACIÓN A LAS INTERACCIONES CON LAS ESTATINAS.

La hipercolesterolemia es una condición crónica que a menudo requiere un tratamiento de por vida, puesto que cuando se abandona el tratamiento las concentraciones de colesterol en sangre generalmente vuelven a los niveles previos al tratamiento (28). Por este motivo y aunque la frecuencia total de interacciones adversas con estatinas es baja, son de importancia debido al uso extendido de estos agentes a largo plazo en la población.

El metabolismo de las estatinas implica una gran variedad de isoenzimas del citocromo P450 (CYP-P450), por lo que los profesionales que prescriben estatinas pueden no llegar a estar familiarizados con todo su potencial de interacción con otros medicamentos (15). Además, las estatinas pueden ser objeto de interacciones pero podrían también ser la causa de interacciones entre medicamento, estando éstas relacionadas con sus diferentes características farmacocinéticas y biofarmacéuticas.

#### ○ INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS.

Las interacciones farmacocinéticas entre medicamentos son aquellas que afectan a la absorción, la distribución, el metabolismo o la excreción de uno o más medicamentos, llevando a un aumento en la exposición al medicamento con su consiguiente aumento potencial de su toxicidad, o a una exposición reducida al medicamento llevando a una eficacia terapéutica potencialmente reducida (29).

Las estatinas se metabolizan predominantemente en el hígado y varias de ellas también tienen metabolitos activos (15). Simvastatina y Lovastatina son administradas como profármacos y es en el hígado donde son transformadas en sus formas activas.

- Interacciones de biodisponibilidad.

Las estatinas exhiben una variabilidad si son tomadas con comida y una vez absorbidas muestran una diferencia en el grado en que se encuentran unidas a las proteínas plasmáticas. La hidrofiliidad por su parte, también juega un importante papel en la forma que tienen estas de distribuirse por el organismo, llegando a diferentes niveles de biodisponibilidad en los distintos tejidos periféricos.

Las estatinas también sirven como sustratos para la glicoproteína P, un transportador del medicamento que permite la transferencia de estos a través de las membranas celulares. La glicoproteína P parece reducir la absorción del medicamento en el intestino delgado y las membranas canaliculares hepáticas, además de aumentar su eliminación en los túbulos renales proximales influyendo al menos parcialmente, en la biodisponibilidad oral.

Los medicamentos que se transportan por la glicoproteína P podrían competir por este transportador y como resultado de esto aumentar la absorción oral, disminuir la excreción hepática o renal y/o alterar la distribución en los tejidos donde se produce esta proteína. Aún más, la glicoproteína P y las proteínas CYP3A4 se colocan en enterocitos y hepatocitos, actuando juntas para reducir las concentraciones de sus sustratos (30). De esta manera, la variación de los niveles plasmáticos que experimentan ciertos fármacos sustratos de la glicoproteína P podría tener su origen en un mecanismo de inhibición competitiva entre diferentes sustratos del transportador. Entre todas las estatinas, Atorvastatina, Lovastatina, Simvastatina y Pravastatina (y posiblemente Pitavastatina) son las que presentan afinidad por la glicoproteína P y sus interacciones con sustratos de esta enzima como Diltiazem, Verapamilo, Itraconazol o Ciclosporina probablemente tengan un origen multifactorial con CYP3A4 y el transportador OATP1B1 como principales implicados (15).



Simvastatina y Lovastatina presentan una baja biodisponibilidad (<5%) como consecuencia de su efecto de primer paso en la pared intestinal y a nivel hepático, debido al efecto del isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) y de la glicoproteína P. La biodisponibilidad del resto de estatinas es superior y varía desde el 12% de Atorvastatina al 51% de Pitavastatina. La actividad del CYP3A4 intestinal, de las proteínas transportadoras de fármacos y el pH gastrointestinal son causas de variabilidad en la biodisponibilidad de las estatinas y las alteraciones a estos niveles provocadas por la coadministración de otros fármacos pueden contribuir a incrementar esta variabilidad (31)(15).

- Interacciones a nivel de la absorción.

Las interacciones de absorción más frecuentes son las que se producen en el aparato digestivo. De esta manera, para el caso de las estatinas, los secuestradores de ácidos biliares y la fibra dietética han demostrado reducir la absorción de todas ellas (32).

En cuanto a su administración con alimentos, se ha comprobado que Lovastatina después de una comida aumenta su concentración plasmática en un 50% en comparación con el estado de ayunas. Por lo tanto, se recomienda que la Lovastatina se tome con los alimentos (33). No obstante, hay que tener en cuenta el contenido de fibra de la dieta. Aunque es conocido su efecto beneficioso sobre los niveles de colesterol, se ha comunicado falta de efectividad de Lovastatina en varios pacientes que tomaban pectina o salvado de avena concomitantemente con ella (33). Por su parte, las comidas bajas en grasa no tienen influencia en la farmacocinética de la Simvastatina. Para el caso de la Pravastatina no es tanto así, comprobándose una reducción de su biodisponibilidad en aproximadamente un 35% cuando se administra con alimentos en comparación con la obtenida en su administración antes de las comidas. Esta reducción de biodisponibilidad se observa también para Fluvastatina, por lo que en general se recomienda espaciar su administración respecto a las comidas al menos 4 horas (33).

- El zumo de pomelo.

Se ha demostrado que el zumo de pomelo aumenta las concentraciones plasmáticas de varios sustratos del CYP3A4. El zumo de pomelo se comporta como un potente inhibidor de esta isoenzima a nivel del intestino delgado y ha demostrado aumentar significativamente las concentraciones de Simvastatina, Atorvastatina y de Lovastatina sin secuelas clínicas. No obstante, la interacción del zumo de pomelo y la Simvastatina es de magnitud similar a la interacción entre la Simvastatina y el Itraconazol y como resultado, es de relevancia clínica. Es por esto por lo que se ha sugerido que el uso concomitante del zumo de pomelo y las altas dosis de Simvastatina deben evitarse. De igual manera, las interacciones del zumo de pomelo con la Atorvastatina y Lovastatina son de magnitud similar a la de la Atorvastatina y Lovastatina con el Itraconazol (34).

La rabdomiolisis ocurre con más frecuencia con aumentos en la concentración de estatina en sangre. El riesgo se podría incrementar cuando estatinas como la Lovastatina que se metaboliza predominantemente por el CYP3A4, la Simvastatina y la Atorvastatina se administran conjuntamente con los inhibidores del CYP3A4 como los macrólidos, el Diltiazem o el zumo de pomelo.

Aunque el consumo de pomelo pueda parecer algo esporádico, los estudios epidemiológicos han demostrado que aproximadamente del 1 al 2% de la población de EE.UU. consume al menos un vaso de zumo de pomelo de concentración normal por día (35). Además, la dosis y la duración de la toma del zumo de pomelo pueden afectar al alcance de su interacción con los medicamentos (36).

Se ha sugerido que las concentraciones de los metabolitos inhibidores de la HMG-CoA reductasa en plasma en lugar de los componentes originales podrían ser más importantes cuando se estima el riesgo asociado a miopatía (35). Como el CYP3A4 juega sólo un papel minoritario en su metabolismo, la Pravastatina no es susceptible a la interacción con el zumo de pomelo, por lo que el uso de estatinas no metabolizadas por el CYP3A4 debería reducir esta interacción potencial.

Desafortunadamente, no se puede identificar a los pacientes con riesgo de padecer la interacción entre el zumo de pomelo y las estatinas. Esta situación impredecible podría

ser debida a una variedad de factores, donde se incluyen los polimorfismos genéticos de las enzimas CYP, los constituyentes variables del zumo de pomelo o la susceptibilidad del paciente a los efectos adversos.

- Interacciones de distribución y unión a proteínas plasmáticas.

Con la excepción de la Pravastatina, todas las estatinas están altamente unidas a proteínas plasmáticas, de las cuales la albúmina es la más importante. Como resultado de este extensivo vínculo a proteínas, el alcance de la exposición sistémica al medicamento farmacológicamente activo es bastante bajo. Las interacciones entre medicamentos vinculadas a los mismos lugares en su unión a proteínas plasmáticas están raramente asociadas a cambios en la respuesta del medicamento, ya que la mayoría del fármaco está presente en los tejidos del cuerpo y no en la circulación (26). Por lo tanto, incluso las disminuciones más grandes en la cantidad de medicamento unido a proteínas plasmáticas están efectivamente protegidas por una distribución mayor en los tejidos periféricos, con pocos o ningún cambio en las concentraciones plasmáticas libres. Aún más, ya que la mayor parte de las estatinas se excretan por el hígado, el impacto de estas interacciones podría ser de importancia limitada.

Como las estatinas presentan un índice de aparición de efectos adversos bajo, son relativamente insensibles a cambios temporales en concentraciones libres del medicamento en sangre. Una excepción a lo anterior sin embargo son los medicamentos con volúmenes de distribución pequeños como la Warfarina, donde las interacciones de proteínas vinculantes producen cambios en las concentraciones libres y en los efectos del medicamento. La Pravastatina presenta una unión a proteínas plasmáticas mucho menor (50%) que las otras estatinas y aunque las concentraciones circulantes de la Pravastatina libre son 10 veces mayor que la de las otras estatinas (37), la distribución generalizada del medicamento en tejido esta dificultada por su naturaleza hidrofílica. Por su parte, Lovastatina, Simvastatina, Fluvastatina, Atorvastatina, Rosuvastatina y Cerivastatina se caracterizan porque están altamente unidas a proteínas plasmáticas (>95%), particularmente a la albúmina.

En teoría, las interacciones podrían ocurrir a este nivel, aunque este tipo de interacción del medicamento es rara vez clínicamente significativa, ya que como se ha comentado,

el medicamento desplazado se distribuye rápidamente en los tejidos y una gran cantidad de medicamento libre está disponible para su metabolismo y eliminación. Ni los ácidos grasos libres ni los medicamentos conocidos por su estrecha unión con proteínas plasmáticas han demostrado interacciones in vitro en concentraciones terapéuticas de Cerivastatina. En dosis que producían una caída del 30% del colesterol en sangre, ni la Simvastatina ni la Pravastatina afectaron la concentración libre de Warfarina (36). Algunos estudios han demostrado que la Simvastatina aumenta por desplazamiento la fracción libre y la eliminación de la Ciclosporina (38). Ya que la Ciclosporina tiene gran afinidad por las lipoproteínas plasmáticas, se ha sugerido que la alteración de la concentración de lipoproteínas podría influir en la fracción libre de Ciclosporina, un efecto que sería común a todas las estatinas (38).

- Metabolismo hepático.

El metabolismo de los medicamentos con una baja biodisponibilidad oral como resultado de una alta eliminación presistémica podría producir, si se inhibe su metabolismo, aumentos en sus concentraciones en sangre. Aún más, si el medicamento original está inactivo y la vía metabólica normalmente acaba formando un metabolito activo, la respuesta del medicamento podría disminuir en vez de aumentar cuando se inhibe su metabolismo. Por el contrario, la respuesta podría no variar si el medicamento original y los metabolitos son activos. En ese caso, los aumentos en la concentración del medicamento original serán compensados por disminuciones en la concentración de sus metabolitos.

La Lovastatina, la Simvastatina y la Atorvastatina se metabolizan extensivamente en un primer paso a través del hígado, con una disponibilidad oral resultante de entre el 5% y el 10%, mientras que la Cerivastatina tiene una disponibilidad intermedia de un 60%. Además tanto la Atorvastatina como la Cerivastatina tienen metabolitos activos mediados por el CYP3A que contribuyen a sus efectos liporredutores. La inhibición del metabolismo de primer paso de la Lovastatina o la Simvastatina podría aumentar sus concentraciones estables de 10 a 20 veces, aumentando así la posibilidad de toxicidad por estos medicamentos. La inhibición del metabolismo de la Cerivastatina y la Atorvastatina tiene más probabilidades de producir una inhibición equilibrada, con

cambios menores en la concentración total del medicamento activo dentro del intervalo de dosis normal (39).

- Las estatinas y el sistema del Citocromo P450.

Se ha generado un interés considerable sobre el papel que el sistema enzimático CYP-P450 juega sobre las interacciones que presentan los fármacos relacionados con la HMG-CoA. En general, el metabolismo de los medicamentos puede ser clasificado dentro de dos categorías mayores: reacciones en fase I y fase II.

Las reacciones en fase I convierten al medicamento original en un compuesto más hidrofílico mediante reducción, oxidación o hidrólisis. Las reacciones en fase II por su parte, involucran la conjugación del medicamento a grupos químicos diferentes como acetato, sulfato o glucuronato. Además, las reacciones de fase I y II no son excluyentes, si no que pueden ocurrir conjuntamente y una reacción en fase I seguida por una conjugación en fase II es común en el desarrollo del metabolismo hepático de un determinado número de medicamentos.

El sistema enzimático CYP, que cataliza las reacciones en fase I, está frecuentemente involucrado en las interacciones de medicamentos. Dicho sistema enzimático tiene un número determinado de isoenzimas que juegan un papel relevante en el metabolismo de las estatinas. La coadministración de dos substratos CYP que son metabolizados por el mismo isoenzima puede acabar originando una interacción potencial. Si ocurre esta, puede originarse un incremento en las concentraciones circulantes en uno o en ambos medicamentos.

Dentro del sistema CYP, la subfamilia CYP3A es responsable de aproximadamente el 60% de la actividad CYP en el tejido hepático y del 70 % de la actividad total del tracto gastrointestinal. Después de la absorción, el sistema de enzimas más importante implicado en el metabolismo de fase I (reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis) es una que cataliza la reacción de oxidación por parte del CYP, que está presente altamente en el hígado, pero que podría estar también presente en el intestino. El CYP3A4, es responsable del metabolismo de oxidación de más del 50% de los medicamentos usados en humanos (15)(16).

Existe la necesidad de disponer de datos comparativos que permitan clasificar los medicamentos en base a sus efectos en el sistema CYP. Se sabe que las estatinas individualmente presentan diferentes grados de metabolismo a través del sistema CYP y subsecuentemente sus metabolitos tienen diferentes actividades. La isoenzima CYP3A4 metaboliza la Lovastatina, la Simvastatina, la Atorvastatina y la Cerivastatina, mientras que la isoenzima CYP2C9 metaboliza la Fluvastatina (39). La Cerivastatina también se metaboliza por la subfamilia CYP2C. La Pravastatina, a diferencia de las otras estatinas, no es significativamente metabolizada por el sistema CYP y se elimina principalmente en su forma original por medio de reacciones de fase II. Teóricamente, todos los sustratos e inhibidores-inductores de la subfamilia CYP3A podrían interactuar con el metabolismo de la Lovastatina, la Simvastatina, la Atorvastatina y la Cerivastatina, mientras que todos los sustratos e inhibidores-inductores de la isoenzima CYP2C9 podrían influir en el metabolismo de la Fluvastatina (tabla 2) (39).

Tabla 2. Propiedades farmacocinéticas de las estatinas. Tabla tomada de Nieto et al. (39).

|                                     | ATO                          | CER         | FLU                          | LOV                                 | PRA                          | SIM        | ROSU                     | PITA         |
|-------------------------------------|------------------------------|-------------|------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|------------|--------------------------|--------------|
| Tiempo de dosis óptimo              | Cualquier tiempo del día     | Tardes      | Antes de acostarse           | Con comidas en la mañana y la noche | Antes de acostarse           | Tardes     | Cualquier tiempo del día | na           |
| Biodisponibilidad (%)               | 12                           | 60          | 24                           | 5                                   | 18                           | 5          | 20                       | 80           |
| Solubilidad                         | Lipofílica                   | Lipofílica  | Lipofílica                   | Lipofílica                          | Hidrofílica                  | Lipofílica | Hidrofílica              | Lipofílica   |
| Efecto de la comida                 | Decrece la biodisponibilidad | No afecta   | Decrece la biodisponibilidad | Decrece la biodisponibilidad        | Decrece la biodisponibilidad | No afecta  | No afecta                | na           |
| Enlace a proteínas (%)              | 98                           | > 99        | > 98                         | > 95                                | 50                           | 95 - 98    | 90                       | 96           |
| Metabolitos activos                 | Sí                           | Sí          | No                           | Sí                                  | No                           | Sí         | Minoritarios             | Minoritarios |
| Tiempo de vida media de eliminación | 14                           | 2,5         | 1,2                          | 3                                   | 1,8                          | 2          | 19                       | 11           |
| Metabolismo de CYP450 e isoenzimas  | Sí 3A4                       | Sí 3A4, 2C8 | Sí 2C9                       | Sí 3A4                              | No                           | Sí 3A4     | Limitado                 | Limitado     |
| Excreción renal (5)                 | < 5                          | 30          | 6                            | 10                                  | 20                           | 13         | 10                       | na           |

ATO: Atorvastatina. CER: Cerivastatina. FLU: Fluvastatina. LOV: lovastatina. PRA: Pravastatina. SIM: Sinvastatina. ROSU: Rosuvastatina. PITA: Pitavastatina. na: no disponibles.

En la práctica clínica, sin embargo, el riesgo de interacciones graves que puedan causar miopatía aumenta cuando el metabolismo de la estatina está marcadamente inhibido, aumentando así las concentraciones en sangre del medicamento y alargando la exposición a éste. Además, la interacción potencial de las diferentes estatinas varía

considerablemente, probablemente como resultado de un papel diferente del CYP3A4 en su transformación (40)(41).

Por otro lado, el sistema CYP es una fuente de variabilidad interindividual en el metabolismo del fármaco y podría explicar algunas interacciones tóxicas de los medicamentos. Más de 100 genes CYP diferentes y 20 proteínas CYP han sido identificadas hasta la fecha en los humanos (42), aunque la mayoría del metabolismo de los medicamentos ocurre a través de las proteínas codificadas por tres familias diferentes de genes: CYP1, CYP2 y CYP3 (42).

Además, factores no genéticos como las alteraciones hepáticas y las enfermedades metabólicas contribuyen también a las diferencias inter e intrapaciente de los niveles de actividad del CYP. Los medicamentos que interactúan con el sistema CYP se caracterizan por ser inhibidores, sustratos o inductores. Como ya se ha comentado, la adición de un medicamento inhibidor podría originar concentraciones potencialmente tóxicas de los medicamentos coadministrados que son sustratos del mismo sistema enzimático, llegando a competir por éste. Cuando la capacidad metabólica del sistema enzimático se excede, estos sustratos podrían aumentar, llevando a un aumento de su toxicidad.

Basados en sus rutas metabólicas, la Simvastatina, la Lovastatina y en menor medida la Atorvastatina y la Cerivastatina, están sujetas a diferentes interacciones que implican a sustratos o inhibidores del CYP3A4, incluyendo antifúngicos orales, algunos antibacterianos macrólidos y bloqueantes selectivos de los canales de calcio (calcioantagonistas) como el Diltiazem, Mibefradil y Verapamil (43). La Fluvastatina tiene el potencial de interactuar con sustratos o inhibidores del CYP2C9, como los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, los antidepresivos y la Fenitoina. La variabilidad en el metabolismo del paciente a través de estos sistemas enzimáticos puede explicarse a través de diferencias genéticas, medioambientales y particularmente a través del uso de medicamentos concurrentes.

## ○ INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS: COMBINACIONES CON OTROS TRATAMIENTOS.

Las interacciones entre medicamentos tienen una base farmacocinética, farmacodinámica o ambas a la vez. Las interacciones farmacocinéticas podrían darse en cualquier estadio de absorción, distribución, metabolismo o excreción, mientras que las interacciones farmacodinámicas podrían producir antagonismo o sinergia (29). Para el caso concreto de estas últimas, en la terapia con estatinas destacaremos las siguientes interacciones:

### ○ Fibratos.

Aunque las estatinas se usan principalmente para el tratamiento de la hipercolesterolemia, los fibratos se consideran los medicamentos de elección para el tratamiento de la hipertrigliceridemia y tienen un efecto favorable en el aumento del colesterol HDL (44). El Gemfibrozilo por su parte, ha demostrado reducir la morbilidad cardiovascular (44).

El efecto sinérgico de un fibrato y una estatina podría ser utilizado como una alternativa terapéutica en pacientes con hiperlipidemia mixta. Teóricamente, la combinación de una estatina y un fibrato proporcionaría un doble mecanismo de acción debido a la potencial sinergia entre la disminución en la producción de colesterol, el aumento del catabolismo de lipoproteínas ricas en triglicéridos y el aumento en el colesterol HDL en pacientes sin una respuesta adecuada a un solo agente. Sin embargo, se han detectado casos de rabdomiolisis con esta combinación. Se ha estimado que la incidencia de desórdenes musculares severos como resultado del uso de una estatina junto con un fibrato oscila entorno a un 5% (45). Por tanto, las consecuencias de tales combinaciones podrían originar efectos que son mayores o menores que la suma de los efectos de los medicamentos individuales.

Una posible explicación de este efecto adverso podría ser que el Gemfibrozilo reduce la habilidad del hepatocito de extraer estatinas de la circulación portal, originando una mayor concentración en sangre y posibles efectos tóxicos de las estatinas en los miocitos (46). Además, una ligera insuficiencia renal en pacientes con miopatía podría



aumentar aún más la posibilidad de sufrir rabdomiolisis, puesto que los fibratos son excretados por vía renal principalmente. Por otro lado, se ha comprobado como la terapia de combinación de Pravastatina y Gemfibrozilo produce más suspensiones del tratamiento debido a síntomas musculoesqueléticos que cuando se utiliza cualquier otro agente sólo, sugiriéndose que la incidencia de miositis es significativamente menor en pacientes tratados con Pravastatina y Gemfibrozilo que los tratados con Lovastatina y Gemfibrozilo (47). También se ha llegado a comprobar que el Gemfibrozilo aumenta marcadamente las concentraciones en sangre de ácido de Simvastatina y ácido de Lovastatina (43).

Por su parte, el Gemfibrozilo inhibe potentemente la actividad de la isoenzima CYP2C8 y CYP2C9 (constante de inhibición 5,8 $\mu$ m/L), mientras que sus efectos en las otras isoformas del CYP testadas son al menos 5 veces más débiles en una base molar (43). Se ha visto que el Gemfibrozilo aumenta modestamente (23%) el área bajo la curva (AUC) total de la Glimepirida, que es un sustrato de la isoenzima CYP2C9 y ha demostrado tener efectos en la farmacocinética de la Fluvastatina, también metabolizada por la isoenzima CYP2C9 (43).

- Resinas.

Las resinas son polímeros resistentes a las enzimas digestivas e insolubles en agua, actuando como secuestradoras de ácidos biliares en el intestino. Después de su administración oral, las resinas no se absorben y se mantienen en la luz intestinal, donde se unen a los ácidos biliares reduciendo su absorción y produciendo un aumento en su eliminación fecal. Esto produce una mayor expresión del receptor del LDL en el hepatocito, reduciendo así el cLDL plasmático. Por otro lado, pueden aumentar la concentración plasmática de triglicéridos, por lo que se deben usar sólo en pacientes con hipercolesterolemia (48).

Las combinaciones de estatinas y resinas de ácidos biliares han demostrado reducir las concentraciones de colesterol LDL más del 40% en pacientes con hipercolesterolemia familiar. Aparte del potencial para reducir la absorción de estatinas, no se han detectado serias interacciones del aclaramiento; por lo que de manera general, las estatinas deben tomarse 1 hora después de la resina (49).

- Ácido nicotínico.

El ácido nicotínico es una vitamina B que disminuye los niveles del colesterol LDL y triglicéridos, aumentando los niveles de colesterol HDL (50). Los primeros ensayos sugirieron un elevado riesgo de miopatía con la combinación de Niacina y el tratamiento con estatinas (51)(52). Esta complicación no parece ser común y el riesgo de miopatía parece ser similar a la de cualquiera de los agentes cuando se toman por separado(53). No obstante, en un gran ensayo aleatorizado con pacientes tratados con Simvastatina, la combinación de Niacina y Laropiprant aumentó el riesgo de miopatía definida (1,6 frente a 0,4 episodios por 1.000 pacientes por año; el riesgo ratio [ RR ] 4,4 ; IC del 95% 2,6 a 7,5 ) (54). Este ensayo era mucho más grande que otros estudios anteriores y tiene el potencial para haber detectado una interacción entre la Niacina y las estatinas que podrían haberse pasado por alto en los estudios anteriores de menor escala (54).

- Interacciones farmacodinámicas antagonistas.

Se piensa que las interacciones clínicamente significativas con las estatinas son consecuencia de alteraciones de la farmacocinética, principalmente de su metabolismo, y que las interacciones farmacodinámicas son poco probables por tratarse de inhibidores altamente selectivos de la HMG-CoA reductasa, sin efectos conocidos sobre otros receptores (55). No obstante, diferentes medicamentos podrían afectar adversamente los niveles de lipoproteínas en sangre, además de las diferentes condiciones asociadas a la hiperlipidemia. La Ciclosporina por ejemplo, puede elevar potencialmente el colesterol LDL impidiendo el aclaramiento de éste último. Los corticoesteroides por su parte, pueden elevar el colesterol VLDL, el LDL y las concentraciones de triglicéridos mientras que reduce las concentraciones de colesterol HDL (56). Otras terapias farmacológicas podrían también causar hiperlipidemia como los agonistas adrenérgicos, inhibidores de la proteasa y diuréticos tiazídicos.

- Interacciones en la hiperlipidemia post-trasplante.

Con el refinamiento de los regímenes inmunosupresores y la reducción de la pérdida del injerto debido a un rechazo agudo o crónico, la aterosclerosis apresurada se ha convertido en un factor crítico en la supervivencia a largo plazo de los pacientes con trasplantes de riñón y corazón.

La interacción entre las estatinas y la Ciclosporina se observó en pacientes con órganos trasplantados que recibían estatinas para el tratamiento de las dislipidemias preexistentes o secundarias a los medicamentos inmunosupresores (como la Ciclosporina y la Prednisona). La Ciclosporina podría aumentar las concentraciones de estatinas por disminución de su aclaramiento hepático o por un aumento en la biodisponibilidad a través de la reducción en la expulsión de primer paso. Además, la Ciclosporina podría también disminuir la excreción biliar de este tipo de fármacos (57)(58).

Por otro lado, las estatinas también juegan un papel relevante en la coadministración de los inhibidores de la m-TOR, puesto que condicionan un incremento del nivel de colesterol y triglicéridos dependiente de la dosis. Por este motivo, resulta recomendable la reducción de sus niveles y valorar un cambio de estatina en caso de dislipemias severas teniendo siempre en cuenta su relación beneficio-riesgo (59).

En general, de cara a elegir el tratamiento inmunosupresor más apropiado, es siempre aconsejable una valoración individualizada del receptor, tomando en consideración su riesgo inmunológico, los efectos secundarios de los diferentes inmunosupresores, el riesgo cardiovascular, la estimación de la supervivencia del paciente y el injerto previsto (60). Además, en la mayoría de los casos resulta aconsejable la minimización y en lo posible la eliminación de los esteroides, lo que condiciona una mejoría del perfil lipídico del receptor, ya demostrado en los estudios con temprana retirada de estos (61).

## EFFECTOS ADVERSOS DE LAS ESTATINAS.

Las estatinas en general se consideran medicamentos seguros a largo plazo y sus reacciones adversas se producen con menor frecuencia que con la mayor parte de agentes liporredutores (20). Además los datos observacionales sugieren que si bien la suspensión del tratamiento con estatinas por sus efectos secundarios es relativamente común, muchos de estos pacientes toleran la misma u otra estatina al reexponerse (62).

A continuación se explican los efectos adversos publicados en la literatura atribuibles al consumo de estatinas:

- Disfunción hepática.

Los estudios clínicos han demostrado una incidencia del 0,5 al 3,0% de elevaciones persistentes de las aminotransferasas en pacientes tratados con estatinas. Esto ocurre principalmente durante los tres primeros meses de tratamiento y es dependiente de la dosis. También se han visto raros episodios de daño hepático grave, sugiriéndose que estos predominantemente llegan a producirse tres o cuatro meses después del inicio del tratamiento con estatinas (62). No obstante, estos eventos son infrecuentes y en general la incidencia de insuficiencia hepática en pacientes que toman estatinas parece no ser diferente de la incidencia en la población general (63). El patrón de hepatotoxicidad más grave atribuido a las estatinas incluye el hepatocelular, la colestasis y la lesión autoinmune (64).

- Disfunción renal.

Las estatinas parecen ser capaces de causar proteinuria tubular a través de la inhibición del transporte activo de pequeñas proteínas de peso molecular. Se han notificado raros episodios de insuficiencia renal en los ensayos clínicos con pacientes tratados con 80 mg / día de Rosuvastatina (65), la dosis más alta que está disponible. Sin embargo, no está claro si la Rosuvastatina fue responsable de la insuficiencia renal, ya que estos pacientes estaban en tratamiento con otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos. Un estudio realizado sobre una gran base de datos encontró una asociación entre las estatinas de alta potencia y el ingreso hospitalario

por lesión aguda del riñón, sobre todo en los primeros 120 días después del inicio del tratamiento con estatinas; aunque metaanálisis posteriores de ensayos aleatorios no encontraron evidencia que apoye tal asociación (67). La Food and Drug Administration (FDA) elaboró una serie de informes sobre la proteinuria con estatinas, especialmente en los pacientes que recibieron Rosuvastatina o Simvastatina, sugiriendo finalmente que la proteinuria con estatinas es un hallazgo benigno (66).

- Comportamiento conductual y cognitivo.

Aunque ha surgido cierta preocupación sobre el aumento de la tasa de suicidios en pacientes tratados con algunas terapias hipolipemiantes, las estatinas no parecen estar asociadas con un mayor riesgo de suicidio o depresión (68). Ha habido informes de casos de pacientes que desarrollan irritabilidad y agresividad severa asociada con el uso de las estatinas, aunque no se sabe a ciencia cierta si el uso de estatinas causa estos síntomas. En 2015, una revisión sistemática de los ensayos aleatorios concluyó que el tratamiento con estatinas no se asocia con un perjuicio de la función cognitiva, ya sea en pacientes cognitivamente normales o aquellos con enfermedad de Alzheimer (68).

- Cáncer.

Los estudios preclínicos encontraron que el tratamiento con estatinas en dosis muy altas aumentaba el riesgo de tumores hepáticos en roedores (69). No obstante, los metaanálisis de ensayos aleatorios posteriores no han mostrado ningún efecto de las estatinas sobre la incidencia o mortalidad por cáncer (70). Por otro lado, los diez años de seguimiento del estudio 4S (71), el Estudio de Prevención Coronaria del oeste de Escocia (WOSCOPS) (72) y los 11 años de seguimiento del Heart Protection Study (HPS) (73) no mostraron aumentos en la incidencia de muertes por cáncer. Por tanto, no hay pruebas convincentes de que las estatinas aumenten o disminuyan el riesgo de cáncer.

- Diabetes mellitus (DM).

Las estatinas podrían tener efectos sobre el metabolismo de la glucosa pudiendo llegar a influir en el desarrollo de la DM en los pacientes no diabéticos o afectar el control glucémico en pacientes con diabetes preexistente. La evidencia experimental ha sido

contradictoria sobre si las estatinas como grupo mejoran el metabolismo de la glucosa o si algunas estatinas muestran efectos beneficiosos o perjudiciales (74). En los análisis de subgrupos se encontró un riesgo de diabetes muy similar tanto para el caso de las estatinas hidrófilas como lipófilas, no existiendo claras diferencias entre las estatinas individualmente. Los resultados fueron también similares después de la exclusión del ensayo JUPITER (75), a partir del cual se habían levantado gran parte de la preocupaciones por la aparición de diabetes y el consumo de estatinas. En el año 2.015, un metaanálisis mostró que tanto para el riesgo de la diabetes con estatinas versus placebo (OR 1,11; IC: 1,03 a 1,20) como para la terapia intensiva con estatinas frente a intensidad moderada (OR 1,12; IC: 1,04 a 1,22) (76), existía un mayor riesgo de DM tipo 2. Parece por tanto probable que el tratamiento con estatinas confiera un pequeño aumento del riesgo de desarrollar diabetes y que el riesgo sea ligeramente mayor con la terapia intensiva con estatinas que con la misma terapia a dosis moderadas.

Otros efectos adversos:

- Cataratas.

Aunque la mayoría de los grandes estudios de casos y controles y de cohortes no han encontrado un mayor riesgo de cataratas, los grandes estudios de cohortes de Inglaterra y Gales encontraron que el uso de estatinas se asoció con un mayor riesgo de este evento (77). A pesar de esto, estudios adicionales son claramente necesarios antes de que se pueda concluir que las estatinas juegan algún papel relevante en el desarrollo de la opacifidad cristalina.

- Neuropatía.

Una serie de informes de casos han sugerido que el uso de estatinas puede estar asociado con el desarrollo de la neuropatía periférica. Como tal, una asociación causal entre el uso de estatinas y la neuropatía sigue siendo posible, pero todavía no ha llegado a ser probada (78).

- Efectos sobre los andrógenos.

Algunos estudios sugieren que las estatinas pueden reducir niveles de andrógenos en los hombres, aunque parece poco probable que este efecto sea clínicamente significativo. Las estatinas también pueden reducir los niveles de andrógenos en las mujeres, incluso en mujeres con exceso de andrógenos (14).

## EFFECTOS MIOTÓXICOS DE LAS ESTATINAS.

Las molestias a nivel muscular son el efecto adverso más frecuente relacionado con las estatinas. Recientemente, la Sociedad Europea de Aterosclerosis ha publicado un documento de consenso sobre el diagnóstico y el manejo de este problema, en el que se propone integrar la sintomatología de este tipo asociada al tratamiento con estatinas dentro del término «síntomas musculares», con presencia o no de elevación de enzimas musculares como la CPK (18).

La presentación clínica de los síntomas musculares es muy heterogénea, tal y como refleja la variedad la literatura médica que se puede consultar (79)(80)(81). Esto se debe a la subjetividad de los síntomas y a la ausencia de test diagnósticos y de cuestionarios validados. Consecuencia de esto, se hace difícil estimar cual es la verdadera incidencia de este evento adverso; en primer lugar porque no existe un consenso sobre la definición de afectación muscular por estatinas, lo cual dificulta la interpretación de los resultados de los estudios publicados hasta el momento y en segundo lugar, porque la incidencia reportada por los ensayos clínicos difiere de la comunicada en estudios observacionales o registros voluntarios (82).

## ESTATINAS Y MIOPATÍA: DEFINICIONES.

La terminología para definir el daño muscular por estatinas se ha visto modificada con el paso de los años (18). A continuación se define las principales manifestaciones clínicas musculares asociadas al consumo de estatinas utilizadas por Roseson et al. en la actualización sobre seguridad de las estatinas del año 2.014 (20).

### 1. MIOPATÍA.

El término miopatía se emplea habitualmente para referirse de un modo general a la afectación muscular causada por tóxicos o enfermedades hereditarias o adquiridas. Esta definición no conlleva necesariamente la presencia de síntomas o elevación de CPK plasmática.

### 2. MIALGIA.

Síntoma de malestar muscular, incluyendo dolores musculares, dolor, rigidez, sensibilidad o calambres durante o inmediatamente después del ejercicio con un nivel normal de CPK. Los síntomas pueden ser descritos como aquellos que se experimentan con un síndrome viral como la gripe.

### 3. MIOSITIS.

Inflamación muscular.

### 4. MIONECROSIS.

Elevación de las enzimas musculares en comparación con cualquiera de los niveles basales de CPK de referencia (mientras no esté en tratamiento con estatina) o el límite superior de normalidad (VLSN) ajustado por edad, raza y sexo. Se distinguen diferentes grados:

- Leve: elevación de 3 a 10 veces el VLSN de CPK.
- Moderado: elevación de 10 a 50 veces el VLSN de CPK.
- Grave: elevación de 50 veces o más el VLSN de CPK.

### 5. RABDOMIOLISIS CLÍNICA.

Definida como aquella mionecrosis con mioglobinuria o fracaso renal agudo (aumento de la creatinina sérica de al menos 0,5 mg / dl [44 micromol / L]).



## MECANISMOS DE MIOTOXICIDAD POR ESTATINAS.

El mecanismo por el cual las estatinas presentan toxicidad muscular no está claro a día de hoy. Se sabe que el músculo esquelético resulta más susceptible a los efectos nocivos de las estatinas en comparación a otros órganos probablemente por su gran masa y su alta vascularización, que lo expone a una mayor concentración de fármacos circulantes (83). Se han propuesto varias teorías al para explicar esta miotixicidad (84):

Una de las hipótesis sostiene que el bloqueo de la síntesis de colesterol reduce el contenido de colesterol de las membranas celulares musculares, transformándolas en estructuras más inestables. Este concepto se basa en observaciones del daño muscular inducido por fármacos como el Clofibrato (85) y la Niacina (52)(82).

Otro mecanismo que podría estar implicado en la miotoxicidad por estatina es la alteración en las bombas  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  ATPasa y  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa, aumentando el influjo de calcio extracelular y disminuyendo la conductancia al cloro. Ello alteraría la estabilidad de la membrana del miocito y disminuiría la proliferación celular (86).

Otras teorías abogan porque el mecanismo miotóxico de las estatinas está mediado por la depleción de metabolitos secundarios en la ruta de síntesis del colesterol como la ubiquinona (Coenzima Q10). Flint et al. (87) estudiaron los mecanismos implícitos posibles usando preparaciones in vitro. Demostraron que la miotoxicidad en este medio experimental estaba asociada a que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa inducen precisamente la depleción de estos intermediarios metabólicos, incluyendo el mevalonato, el farnesol y el geranilgeraniol. La suplementación de estos compuestos, disminuida por los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, lograron mejorar los efectos miotóxicos de estos fármacos. De la misma manera, experimentalmente se observó como Atorvastatina, Lovastatina y Simvastatina producen un incremento de la apoptosis en las células musculares lisas, siendo este efecto revertido por el mevalonato, el farnesilpirofosfato o geranilpirofosfato, pero no siendo así con la administración de ubiquinona o escualeno (88).

En el laboratorio se ha podido comprobar como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa tienen efectos letales en mioblastos cultivados L6 procedentes de conejos. La Simvastatina demostró disminuir la isoprenilación de las proteínas Ras induciendo una translocación significativa de la fracción de la membrana al citosol. Los inhibidores de la actividad fosfatidilinositol 3-kinasa también originaron muerte celular con cambios morfológicos similares a los inducidos por Simvastatina (89).

Se demostró que la coenzima Q plasmática (Ubiquinona) se redujo en 20 pacientes hiperlipidémicos que fueron tratados con Simvastatina, teniendo bajos niveles de coenzima Q circulante y un bajo cociente coenzima Q / colesterol cuando se comparó con controles sanos. Watts et al. (90) postularon que esta alteración metabólica podría ser clínicamente importante y estar potencialmente relacionada con los efectos mitotóxicos de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. De Pinieux et al. (91) estudiaron este efecto de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa sobre los niveles circulantes de ubiquinona y el cociente lactato en sangre / piruvato en pacientes dislipémicos que recibieron cada uno fibratos, inhibidores de la HMG-CoA o placebo. El cociente lactato / piruvato fue utilizado como test para medir la disfunción mitocondrial. Los inhibidores de la HMG-CoA parecían ser los responsables de incrementar el cociente lactato / piruvato cuando se compararon con los pacientes que recibieron placebo o con los controles sanos, aunque la diferencia del cociente lactato / piruvato no fue estadísticamente significativa entre los pacientes aleatorios al recibir terapia con ácido fibrático o placebo. Adicionalmente los niveles plasmáticos de ubiquinona disminuyeron en los pacientes que recibieron inhibidores de la HMG-CoA reductasa llegando a la conclusión que las alteraciones que provocaban estos últimos en los niveles circulantes de lactato y piruvato eran compatibles con una disfunción mitocondrial.

Laaksonen et al. (92) por su parte, examinaron la hipótesis que la deficiencia intracelular en la mitocondria de la coenzima Q podría interferir en la respiración celular normal acabando en muerte celular y rhabdomiolisis. Administraron Simvastatina en dosis de 20 mg/día durante 6 meses a 19 pacientes hipercolesterolémicos que dieron su consentimiento para practicarles una biopsia muscular. Se recogieron muestras de los niveles de fosfato de alta energía y

ubiquinona muscular y tras su análisis no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre estos y los niveles basales de los controles sanos. Por ello no pudo llegarse a confirmar la hipótesis de que la alteración de la síntesis de los isoprenoides o la generación de energía en las células del músculo fuera un factor clínicamente significativo en la aparición de daño muscular cuando se sigue una terapia con Simvastatina a dosis normales en humanos.

Recientemente La Guardia et al. (93) pudo llegar a demostrar la protección ejercida en las fibras de músculo esquelético por cualquier L- carnitina o coenzima Q contra la toxicidad de las estatinas en ratas; sugiriendo que la disfunción de la respiración mitocondrial inducida por Simvastatina se asocia con un aumento de la generación de superóxidos a nivel de los complejos I y II de la cadena respiratoria. En todos los casos que se llegaron a estudiar, el daño era impedido por la L-Carnitina.

Desgraciadamente, el mecanismo exacto por el que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa ejercen su efecto miotóxico todavía es desconocida, y aunque se hipotetiza sobre ello, más estudios son necesarios en este sentido para llegar a conclusiones sólidas.

## CLÍNICA Y SINTOMATOLOGÍA DEL DAÑO MUSCULAR POR CONSUMO DE ESTATINAS.

Todas las estatinas son potencialmente miotóxicas, causando miopatía entre el 0,1 - 0,2% de los pacientes tratados. Su frecuencia es hasta 4 veces superior cuando se combinan estatinas con fibratos (80)(81). La miotoxicidad se trata de un efecto adverso de grupo, con tendencia dependiente de la dosis y de pequeñas variaciones según las características fisicoquímicas de cada estatina (94).

Por sus características farmacocinéticas, en particular por ser hidrofílicas, se ha descrito que la Pravastatina y la Fluvastatina podrían tener un menor potencial tóxico sobre el tejido muscular que el resto de las estatinas al ser lipofílicas. Por este motivo la Pravastatina y la Fluvastatina alcanzarían menores concentraciones en el tejido muscular. Sin embargo, no es posible confirmar esta hipótesis puesto que los datos

sobre la miotoxicidad de las estatinas se basan en los casos comunicados, no en ensayos clínicos comparativos (81).

Cabe destacar que la miopatía por estatinas puede dar lugar al diagnóstico de una enfermedad muscular subyacente. El comienzo de la miopatía aparece generalmente tras iniciar el tratamiento farmacológico, pero puede ocurrir en cualquier momento. La miopatía causada por estatinas se manifiesta con los síntomas propios de la enfermedad muscular, es decir, con mialgias, calambres y debilidad de la musculatura proximal de los 4 miembros, con progresiva dificultad para levantarse de sillas bajas, caminar por terrenos inclinados o subir por escaleras. Si en estas condiciones se mantiene el tratamiento con estatinas, puede aparecer dificultad progresiva para elevar los brazos por encima de la horizontal y en general, para cualquier actividad que requiera la utilización de dicha musculatura.

Como la asociación entre las mialgias y el tratamiento con estatinas no siempre es fácil de establecer y con el objeto de arrojar un poco de luz a este tema, en 2014 el grupo de expertos sobre seguridad con las estatinas propuso un sistema de puntuación en función de una serie de indicadores clínicos que permite establecer una categoría de certeza al daño muscular causado por el tratamiento con este tipo de medicación (Tabla 3) (20).

Tabla 3. Sistema de puntuación en función de una serie de indicadores clínicos para establecer una categoría de certeza de daño muscular por medicación con estatinas.

Tabla tomada de Rosenson et al (20).

| Proposed statin myalgia clinical index score                     |      |
|--|------|
| Clinical symptoms (new or increased unexplained muscle symptoms) |      |
| Regional distribution/pattern                                    |      |
| Symmetric hip flexors/thigh aches                                | 3    |
| Symmetric calf aches   | 2    |
| Symmetric upper proximal aches                                   | 2    |
| Non-specific asymmetric, intermittent                            | 1    |
| Temporal pattern   |      |
| Symptoms onset <4 weeks  | 3    |
| Symptoms onset <4 weeks  | 3    |
| Symptoms onset 4-12 weeks  | 2    |
| Symptoms onset >12 weeks   | 1    |
| Dechallenge  |      |
| Improves upon withdrawal (<2 weeks)                              | 2    |
| Improves upon withdrawal (2-4 weeks)                             | 1    |
| Does not improve upon withdrawal (>4 weeks)                      | 0    |
| Challenge  |      |
| Same symptoms reoccur upon rechallenge <4 weeks                  | 3    |
| Same symptoms reoccur upon rechallenge 4-12 weeks                | 1    |
| Statin myalgia clinical index score                              |      |
| Probable   | 9-11 |
| Possible   | 7-8  |
| Unlikely   | <7   |

El estudio neurofisiológico pone de manifiesto una neurografía normal con un electromiograma que puede ser normal en casos de afectación moderada o mostrar un trazado miopático con disminución de la amplitud y duración del potencial de unidad motora, acompañado en ocasiones de actividad espontánea en forma de fibrilación, ondas positivas y descargas de alta frecuencia. Estos hallazgos se llegan a observar más intensamente en los casos de terapia con fibratos solos o en combinación con estatinas.

Los cambios observados en la biopsia del músculo son la necrosis de fibras con infiltración de macrófagos, con gran variación en su diámetro, con vacuolas en el citoplasma y el núcleo, acumulación de mitocondrias y signos de regeneración. El

estudio bioquímico de las mitocondrias evidencia un déficit del complejo IV, sobre todo de las subunidades ciclo-oxigenasa (COX) I y COX-II (80).

La manifestación extramuscular más grave que potencialmente es causa de muerte, es la insuficiencia renal por lesión tubular debida a la mioglobinuria que provoca la rabdomiolisis. La miopatía puede aparecer a las pocas semanas o varios años después del inicio del tratamiento y desaparece tras su supresión. El tratamiento simultáneo con otros hipolipemiantes, como los fibratos y la Niacina (ambos miotóxicos directos), la Eritromicina, el Ketoconazol, la Ciclosporina y algunos antidepresivos derivados de la Fenilpiperazina, elevan el riesgo de miopatía hasta cuadruplicarlo (80).

En los ensayos clínicos con estatinas, las mialgias con actividad normal de la CPK se han observado en alrededor de un 5% de los pacientes siendo esta incidencia similar a la de los grupos en tratamiento activo y placebo (81). Ello apunta a que en muchos casos no habría una relación clara de las mialgias con el fármaco. Sin embargo, en algunos pacientes hay una asociación temporal palpable entre la toma de estatinas y la aparición del dolor muscular. En general, las mialgias no siempre se deben al tratamiento con estatinas y por sí solas no obligan a su retirada, mientras que el aumento de la CPK es más alarmante, aunque curse sin síntomas musculares. En los pacientes que durante el tratamiento con estatinas presentan mialgias se recomienda una determinación de la CPK y descartar la presencia de hipotiroidismo con una determinación de la tirotropina (81). No obstante, se debe emplear la estatina con la relación riesgo/beneficio más favorable y a la menor dosis posible (94).

## INCIDENCIA DE LOS EFECTOS ADVERSOS MUSCULARES POR ESTATINAS.

La información que disponemos de la aparición de reacciones adversas musculares por estatinas ha llegado tanto de grandes ensayos clínicos de terapia con estatinas como de estudios observacionales de estatinas en el uso clínico habitual (84). Un metaanálisis de 42 ensayos aleatorizado con estatinas encontró poco o ningún exceso de riesgo de mialgias, elevaciones de la creatinquinasa o rabdomiolisis, en comparación con el grupo placebo (95). Tampoco los principales ensayos clínicos

realizados sobre la eficacia de las estatinas (WOSCOPS, CARE, LIPID) observaron diferencias en la frecuencia de aparición de efectos secundarios en el ámbito muscular entre los pacientes tratados con estatinas frente al grupo control, aunque dichos estudios no se diseñaron con ese fin (72). No obstante, la experiencia en la práctica clínica habitual sugiere que los efectos adversos musculares son relativamente comunes, incluyendo los efectos secundarios que requieren la suspensión del tratamiento con estatinas. La explicación de esta diferencia es aún desconocida, pero puede estar relacionada como ya se ha comentado con los criterios de selección en los ensayos aleatorios que limitan la capacidad de generalizar sus resultados a los perfiles de efectos secundarios observados en una población más amplia de pacientes (96).

Aunque en los ensayos clínicos la incidencia de los síntomas musculares es baja (1 - 5%), en estudios observacionales, estudios de registros de pacientes y estudios postcomercialización, este nivel de incidencia oscila entre el 7% y el 29% de los pacientes tratados (97). El estudio STOMP (98) analizó la incidencia de síntomas musculares en 420 individuos sanos que fueron aleatorizados con dosis altas de estatinas (Atorvastatina 80 mg) o placebo durante 6 meses hasta la aparición de mialgia. Para distinguir los síntomas musculares asociados a estatinas de los asociados a placebo, este estudio utilizó una definición estandarizada de «mialgia», con criterios diagnósticos específicos. Bajo estas premisas, se observó una incidencia de mialgia del 9,4% en los pacientes tratados con la estatina y del 4,6% en los tratados con placebo.

La mayoría de los problemas musculares son dolores musculares leves que pueden llegar a suponer hasta un 25% de los efectos secundarios, según series (99). En estudios retrospectivos, la incidencia de miopatía considerada de un modo genérico y no siempre fiel a la definición anteriormente dada, en pacientes que usan estatinas en monoterapia es de un 0,12% y asciende hasta un 0,22% si se emplean en combinación con otro fármaco que acentúe su efecto, en especial fibratos (100). En un metaanálisis que incluyó 18 ensayos prospectivos aleatorizados, esta incidencia ascendió hasta un 0,5% y se calculó que el número de pacientes necesario a tratar (NNT) para la aparición de un caso grave de miopatía (CPK mayor de 100 veces el valor normal) es de 3.400 (101).

En una revisión sistemática que incluía estudios de cohortes, ensayos clínicos aleatorizados, notificaciones voluntarias a las autoridades nacionales y casos aislados publicados, se encontró que para las estatinas (excluida Cerivastatina) la incidencia de síntomas musculares fue de 5 - 11 por 100.000 pacientes tratados/año y de rabdomiolisis de 3,4 (1,6 a 6,5) por 100.000 pacientes tratados/año, siendo el 10% de los casos de rabdomiolisis con desenlace mortal (94)(102). Estos datos indican que el riesgo de afectación muscular, especialmente de casos graves, es bajo. Si se considera la relación riesgo-beneficio (eventos cardiovasculares evitados frente a efectos adversos musculares), la relación es netamente favorable, de 136 a 1 (94). No obstante, los datos notificados por organismos oficiales como la FDA estadounidense proceden en su mayoría de comunicación de casos aislados y puede infraestimar la frecuencia real.

En general, se considera que presentan mayor riesgo de sufrir complicaciones musculares por el uso de estatinas aquellos sujetos con (94) (103):

- Alteraciones en el metabolismo graso.
- Edad > 75 años, con un riesgo relativo adicional del 17%.
- Sobrepeso u obesidad.
- Cirugía reciente.
- Pluripatología asociada: diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia renal o alteraciones hepáticas o tiroideas.
- Polifarmacia, empleo combinado de fibratos u otros fármacos como Ciclosporina, macrólidos, Warfarina, Digoxina, azoles, etc.
- Sexo masculino.
- Historia familiar de hipertermia maligna.
- Miopatía previa.
- Determinados polimorfismos genéticos de canales transmembrana y de Coenzima Q 10.



## MARCADORES BIOQUÍMICOS DE DAÑO MUSCULAR:

A continuación se explican los diferentes marcadores bioquímicos usados para el diagnóstico de daño muscular:

### **Mioglobina.**

La mioglobina es una hemoproteína sarcoplasmática monomérica de 153 aminoácidos y de tamaño molecular pequeño (18 kDa), responsable del transporte y almacenamiento de oxígeno dentro del tejido muscular. La mioglobina aporta oxígeno extra al músculo para que éste mantenga un nivel de actividad alto durante un mayor periodo de tiempo (104).

En la circulación es captada por la haptoglobina y retirada de ella mediante el sistema retículo endotelial, pero en el caso de la rabdomiolisis la gran cantidad de mioglobina satura este sistema, lo que produce un aumento de ésta en la sangre.

Su vida media es bastante corta y precede al incremento en suero de la CPK. Los niveles normales en suero son inferiores a 100 µg/L y en orina a 10 µg/L (104).

Tras un proceso de rabdomiolisis se pueden detectar concentraciones de mioglobina en suero a partir de 1 - 3 horas, alcanzando un pico máximo a las 8-12 horas y después regresar a la normalidad a las 24 horas una vez iniciado el proceso. Diversos estudios demuestran que el valor del pico máximo de mioglobina predice el fallo renal producido por la rabdomiolisis (105).

La mioglobina, es excretada a nivel renal ya que tiene un peso molecular bajo, por lo cual se filtra rápidamente por el glomérulo renal o es catabolizada a bilirrubina (106).

En el momento en que aparece un daño muscular, la orina adquiere un color rojo-marrón oscuro cuando la concentración de mioglobina en sangre excede los 300 µg/L (104). Su detección puede hacerse mediante las tiras reactivas de orina o mediante técnicas más complejas como inmunoensayos o ensayos electroforéticos entre otros. También resulta útil la observación de eritrocitos en el examen microscópico del sedimento, ya que puede ayudar a diferenciar su procedencia. Si no se observan

eritrocitos, puede decirse que la reacción positiva de la tira reactiva es debida a la excreción de mioglobina (104)(106).

### **Creatinquinasa.**

La creatinquinasa, creatinfosfoquinasa, CK o CPK es una enzima citoplasmática que cataliza la transferencia de un fosfato de alta energía desde el fosfato de creatina, principal depósito de almacenamiento energético del músculo en reposo, a la adenosina difosfato. De esta manera, produce trifosfato de adenosina para su empleo por los miocitos (107).

Se encuentran concentraciones elevadas de CPK en el músculo esquelético y miocárdico, aunque también está presente en otros órganos como riñón, pulmón, hígado, etc. En tejido humano existen tres isoenzimas de CPK: MM, MB y BB (104). La CPK-BB se encuentra en tejido cerebral, la CPK-MB en el cardiaco y la CPK-MM se encuentra principalmente en músculo esquelético, aunque también la podemos encontrar en el músculo cardiaco (104).

La CPK puede encontrarse elevada en las siguientes situaciones (81)(104):

- Necrosis o atrofia congénitas y adquiridas agudas del músculo estriado, tales como: distrofia muscular progresiva o enfermedad de Duchenne, esclerosis lateral amiotrófica, polimiositis, rabdomiolisis aguda, quemaduras térmicas y eléctricas, traumatismo muscular, ejercicio prolongado o severo, maniobras fisioterapéuticas (elevación transitoria), estado epiléptico, síndromes convulsivos e inmovilización prolongada.
- Cirugías y estados post-operatorios.
- Enfermedades neurológicas como el Parkinson o accidentes cerebrovasculares.
- Hipotiroidismo; puesto que la actividad de la CPK demuestra una relación inversa con la actividad tiroidea.
- Alcoholismo agudo, especialmente en situaciones de “delirium tremens”.
- Últimas semanas del embarazo.
- Hipertermia maligna.

- Enfermedades del corazón como la miocarditis severa o el infarto agudo de miocardio.
- En dosis elevadas / inadecuadas de estatinas o la combinación con otros fármacos hipolipemiantes, que producen destrucción muscular y aumentos de la CPK.

Cuando alguna de estas situaciones o patologías aparecen, la CPK aumenta, pudiendo llegar a establecerse una crisis de rabdomiolisis. Clásicamente, se ha llegado a considerar como una elevación de al menos 5 veces su intervalo de referencia, aunque actualmente prefiere hablarse de mionecrosis clasificándose su severidad en función del número de veces que esté elevado la enzima con respecto a su VLSN (104). En general, todos los parámetros empleados como marcadores de daño muscular suelen elevarse en el caso de una rabdomiolisis, aunque la CPK es la magnitud que más va a orientar en su diagnóstico.

En cuanto a su cinética, la elevación se produce a las 2-12 horas del daño muscular, alcanzando un pico máximo entre el primer y tercer día del evento y descendiendo posteriormente a los 3 - 5 días (104). Además, sus concentraciones permanecen más tiempo elevadas que las de mioglobina, puesto que tiene un aclaramiento lento con una vida media en suero superior a 1,5 días.

### **Lactato deshidrogenasa (LDH).**

Es una enzima con actividad oxidorreductasa, la cual cataliza una reacción redox en la que el piruvato es reducido a lactato a través de la oxidación de NADH a NAD<sup>+</sup>. Se encuentra en varios tejidos como corazón, riñones, músculos y glóbulos rojos (108).

La LDH pasa a sangre ante cualquier destrucción celular, de manera que su elevación en el suero constituye un signo inespecífico de que un tejido ha sido dañado. Existen dos tipos de subunidades, M y H, que se diferencian por el contenido y secuencia de aminoácidos, pudiendo combinarse para formar 5 tetrámeros (isoenzimas), separables por electroforesis.

La subunidad M se encuentra principalmente en el músculo esquelético (Muscle) e hígado, y la subunidad H en el corazón (Heart) (104).

### **Aspartatoaminotransferasa (AST).**

La AST es una transaminasa que forma parte del grupo de las transferasas, puesto que transfiere grupos amino de un metabolito a otro, generalmente aminoácidos. Se encuentra elevada en el suero en enfermedades hepáticas, necrosis miocárdica, necrosis del músculo esquelético, distrofia muscular progresiva y dermatomiositis, pancreatitis aguda, embolia pulmonar, necrosis renal y cerebral, hemólisis, ejercicio físico intenso y después de la administración de opiáceos, salicilatos o Eritromicina.

Existe un aumento de las enzimas aspartato-aminotransferasa (AST), alanina-aminotransferasa (ALT) y amaglutariltranspeptidasa (GGT) como marcadores de la función hepática en la rabdomiolisis, debido a que la isquemia sostenida provoca una necrosis centrolobulillar (104). Además las transaminasas también se consideran enzimas musculares, por lo que su elevación estará en consonancia con la rotura de fibras que aparece en una rabdomiolisis.

### **Aldolasa.**

La aldolasa es una enzima de la vía glucolítica que se usa ocasionalmente como marcador de la enfermedad muscular (109). Se trata de una enzima muscular también presente en hígado y cerebro. Podemos encontrar niveles elevados además de en la rabdomiolisis en otras patologías musculares como las distrofias musculares y dermatomiositis, así como en otros procesos como la neumonía, infartos pulmonares, hepatitis o anemias hemolíticas (104).

### **Lactato.**

Es el producto final del metabolismo de la glucosa que se produce en condiciones de anaerobiosis en las fibras musculares, siendo en condiciones fisiológicas oxidado o conducido a la sangre y reutilizado en otros procesos metabólicos (ciclo de Cori). En la

rabdomiolisis, los niveles de lactato aumentan debido a la isquemia sostenida provocada por una disminución del flujo sanguíneo renal. Esto es debido a la redistribución de flujo sanguíneo a los músculos para la distribución de oxígeno, lo que genera un metabolismo anaerobio con mayor producción de lactato que su capacidad de su utilización y como resultado su aumento por acumulación (104)(110).

### **Elevación de la diferencia aniónica (anión gap).**

El anión gap es la diferencia entre los cationes y aniones del suero [ $\text{Na}^+ - (\text{Cl} + \text{HCO}_3^-)$ ] y sus valores normales oscilan entre  $12 \pm 2$  mmol/L. En el caso particular de la rabdomiolisis, la liberación de ácidos orgánicos desde el músculo va a producir un aumento de este anión gap (104).

### **Anhidrasa Carbónica.**

La anhidrasa carbónica III (CAIII) es un indicador de lesión muscular porque se encuentra en el músculo esquelético pero no en el miocardio. Se puede detectar en la circulación desde el primer momento y su concentración aumenta o disminuye más rápidamente que los niveles de aldolasa, CPK, AST y LDH.

Es mucho más sensible que los anteriores parámetros para el diagnóstico de daño muscular, pero debido a su elevado coste, no se utiliza en la práctica clínica diaria (104).

### **Troponina I (Tn I).**

En pacientes con rabdomiolisis podemos encontrar niveles elevados de Tn I como consecuencia de daño muscular, fallo renal y lesión cardiaca (111). En este último caso no está claro el mecanismo por el cual se produce, pero parece que es debido a la liberación de radicales libres, circulación de citokinas, la acidosis, la hipotensión y la hipoperfusión. En cuanto a su cinética, la elevación se produce entorno a las 4 - 7 horas después de un evento isquémico con una duración que oscila entre 4 y 7 días una vez se resuelve el proceso (104).

### **Hiperuricemia.**

Las purinas derivadas de los ácidos nucleicos de las células musculares, son transformadas en ácido úrico en el hígado. El ácido úrico puede incluso exceder los niveles de 40 mg/dL en sangre, niveles que no suele aparecer en otras patologías diferentes a la rabdomiolisis (104).

### **Albúmina y perfil hematológico.**

La hipoalbuminemia es un signo de mal pronóstico en pacientes que sufren rabdomiolisis, ya que indica un daño capilar con la liberación de albúmina al espacio extravascular. Este daño capilar puede llegar a producir una acumulación de células sanguíneas en el espacio intersticial conduciendo a una disminución del hematocrito. También está descrito que algunos pacientes llegan a desarrollar trombocitopenias y aumento del tiempo de protrombina (TP) (112).

### **Otros parámetros bioquímicos.**

Existen además otros parámetros bioquímicos que pueden verse alterados en la rabdomiolisis, como pueden ser (113)(114):

- Creatinina: sus concentraciones plasmáticas dependen de la masa muscular, por lo tanto, el fracaso renal y la degradación de la masa muscular que acompaña a una rabdomiolisis hacen aumentar sus niveles.
- Lipocalina asociada a la gelatinasa de los neutrófilos (N-GAL): polipéptido de 178 aminoácidos que aumenta tanto en orina como en sangre después de las 2 horas del daño renal. Posee una sensibilidad del 95% y una especificidad del 99% para el diagnóstico del fracaso renal agudo en la rabdomiolisis.
- Hiperpotasemia: intensificada por la coexistencia de acidosis metabólica e insuficiencia renal.
- Hipocalcemia: debida al fracaso renal que produce la inhibición de la primera hidroxilación para formar la vitamina D. En estadios avanzados, esta se va a

revertir debido a la liberación al plasma del calcio que se encontraba en el citoplasma de las células musculares durante el daño celular.

## MONITORIZACIÓN Y MANEJO DE LA TOXICIDAD MUSCULAR ASOCIADA A ESTATINAS.

La medición de la CPK es una determinación de laboratorio inespecífica aunque sumamente útil para el diagnóstico y seguimiento de miopatías. El problema surge con pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos, en quienes la interpretación de esta cifra de CPK cobra más valor para llegar a un diagnóstico certero y determinar las conductas a seguir. La asociación de miopatía con el uso de estatinas requiere de un control para no suspender inadecuadamente un fármaco con múltiples beneficios (107). A pesar de esto, en general no se recomienda la monitorización de la CPK de forma rutinaria ya que hay múltiples factores que la modifican (20). Por ello, la determinación sistemática de la CPK tiene escaso valor en ausencia de clínica. Es más importante instruir a los pacientes para que comuniquen si tienen manifestaciones indicativas de miopatía. Lo que sí recomiendan los expertos es la determinación de la CPK antes de iniciar un tratamiento con estatinas, ya que los aumentos asintomáticos de la misma son frecuentes y su conocimiento puede facilitar las decisiones clínicas posteriores (81). No obstante, la medición de un valor basal de CPK antes del inicio del tratamiento con estatinas en la práctica clínica habitual no se realiza en una gran mayoría de los casos, por lo que extraer conclusiones de los valores séricos de CPK en pacientes con sintomatología vaga y en tratamiento con estatinas resulta una cuestión complicada.

De manera genérica, un aumento de la CPK inferior a 3 veces el valor máximo de referencia (VLSN) no se considera una situación de riesgo, aunque son convenientes los controles esporádicos. Cuando el aumento oscila entre 3 y 10 veces el VLSN, exige monitorización y cuando es superior a 10 veces obliga a retirar la medicación. Como ya se ha comentado, algunos expertos proponen que puede ser útil disponer de una cifra basal, antes de iniciar el tratamiento (18).

En los pacientes que presenten síntomas musculares o elevaciones ligeras/moderadas de la CPK ( $> 3 - 4$  y  $< 10$  veces el VLSN) y siempre que se considere que deben continuar con el tratamiento (debido a su riesgo cardiovascular), se retirará la estatina y tras un periodo de lavado (2- 4 semanas) y monitorización de la CPK, puede realizarse un nuevo intento de introducir la misma estatina a dosis más bajas o bien otra diferente (18).

La existencia de factores que pudieran propiciar complicaciones neuromusculares como son el uso concomitante de otros fármacos, estados distiroideos o nefro o hepatopatía, debe hacernos estrechar el seguimiento clínico y analítico del paciente. Ante un paciente que desarrolla miopatía y se encuentra en tratamiento con estatinas, Fernández G et al. (115) hacen hincapié en la importancia de descartar diagnósticos alternativos. Para ello proponen la realización de una historia clínica completa que incluya una exploración física exhaustiva y la determinación de determinados parámetros de laboratorio, como son la CPK, la hormona estimulante del tiroides (TSH), la proteína C reactiva (PCR) y los niveles de vitamina D. Si la evaluación sugiere que existe miotoxicidad relacionada con estatinas, deben reevaluarse los objetivos de la terapia hipolipemiente y estimar la relación riesgos/beneficios de la misma. Si el paciente presenta un riesgo cardiovascular menor, se aconseja discontinuar el tratamiento con estatinas y optar por un cambio en las medidas higiénico – dietéticas. Si por el contrario, el riesgo cardiovascular es alto, se puede optar por interrumpir la estatina 6 semanas (asociada o no a suplementos de coenzima Q10) y una vez que los síntomas se resuelvan, iniciar el tratamiento con una estatina alternativa. En caso de que los síntomas persistan una vez que se ha discontinuado el tratamiento, debe valorarse la posibilidad de realizar un estudio completo (neurológico y reumatológico) (82).

En terapias con otras sustancias que se metabolizan a través del sistema enzimático CYP-P450 es preferible utilizar estatinas como la Fluvastatina y la Pravastatina (que se metabolizan por vías independientes o por isoenzimas distintas), emplear las dosis más bajas posibles para controlar las dislipemias y advertir al paciente de los síntomas que apunten a la posible aparición de una miopatía (15) (81).



Varios factores pueden favorecer la aparición de una miopatía y tenerlos en cuenta puede ayudar a prevenirla. Entre éstos como ya se ha comentado, se encuentran la edad avanzada (más en las mujeres de tamaño corporal pequeño), la insuficiencia renal (sobre todo si es debida a diabetes), la polimedicación, los períodos perioperatorios y la asociación con fármacos que interfieran en la misma ruta metabólica de la estatina ingerida como: fibratos (sobre todo el Gemfibrozilo), Ácido nicotínico, Ciclosporina, antifúngicos azólicos, macrólidos, inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana, Nefazadona, Verapamilo y/o Amiodarona. También el consumo abundante de zumo de pomelo y el abuso de alcohol favorecen la aparición de la miopatía (18) (81).

Por último, es necesario tener en cuenta las características farmacocinéticas de las distintas estatinas cuando éstas se asocian a otros fármacos para escoger las más adecuadas con el fin de evitar interacciones, sobre todo las de mayor magnitud. Existen revisiones recientes en la bibliografía que aportan una información de gran utilidad en este sentido (15).

## NUEVOS MEDICAMENTOS HIPOLIPEMIANTES Y JUSTIFICACIÓN DEL USO DE LAS ESTATINAS EN NUESTROS DÍAS.

La investigación de la era post-estatinas ha logrado identificar otros mecanismos capaces de interferir con la producción de LDL o de incrementar aún más la actividad de los receptores del LDL (116). Sin embargo, a pesar de las inversiones e intentos de los laboratorios farmacéuticos de incrementar el arsenal terapéutico para el tratamiento del colesterol, las estatinas continúan siendo el pilar del tratamiento óptimo de la enfermedad coronaria, siendo la eficiencia de estas a día de hoy no comparable con ningún otro tratamiento liporredutor. No obstante, el tratamiento con estatinas no está exento de riesgo cuando se intentan alcanzar los niveles objetivos del tratamiento liporredutor que sugieren las guías y recomendaciones de las distintas sociedades científicas. Por esta razón, la aparición de hipolipemiantes con novedosos mecanismos de acción aporta una esperanza concreta de poder alcanzar

más fácilmente estos objetivos propuestos, previniéndose así eventos isquémicos coronarios en aquellos pacientes que sean capaces de alcanzarlos (116) .

Las principales rutas sobre las que se centra la investigación para la reducción de la síntesis de colesterol se explican a continuación:

- Interferencia con la producción de apoproteína B, mediante el bloqueo del RNA mensajero usando un ASO (antisense oligonucleotide) u oligonucleótido “antisentido”: la interferencia con la síntesis de apo B lleva a una menor producción de VLDL y una menor cantidad de VLDL liberada por el hígado. De esta manera se está probando un nuevo medicamento llamado “Mipomersen” sobre aquellos pacientes intolerantes a estatinas, en hiperlipidemia leve a moderada, en hipercolesterolemia familiar, heterocigota y homocigota y en pacientes con hipercolesterolemia de LDL severa, con y sin enfermedad coronaria (116)(117).
- Inhibición de la MTP (proteína microsomal de transferencia de triglicéridos): esta proteína se ha visto que resulta clave en la producción de VLDL. Al estar inhibida la MTP, se verá disminuida la producción de VLDL, que a su vez es precursora de LDL, disminuyendo así el nivel de LDL circulante. “Lomitapide” es un fármaco inhibidor de la MTP, que se administra por vía oral en monoterapia o combinado con otros hipolipemiantes. Este fármaco ha completado satisfactoriamente las pruebas de fase III en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota y en pacientes hipercolesterolémicos (116)(118).
- Inhibición de PCSK9 (tipo 9 de subtilisina / kexinaconvertasa de proproteína): la PCSK9 tiene la función de degradar los receptores de LDL que son internalizados por endocitosis en el hepatocito. Cuando la PCSK9 está inhibida o bloqueada, los receptores de LDL en lugar de degradarse se reciclan y pueden volver a la superficie del hepatocito y continuar captando partículas LDL varias decenas o centenares de veces más. Los inhibidores PCSK9 probados hasta el momento tienen un aceptable perfil de seguridad, son bien tolerados y no se

han observado eventos adversos serios en los parámetros de función hepática ni en otras evaluaciones de laboratorio. Es aún muy pronto para emitir un juicio sobre los eventos adversos a largo plazo, pues los estudios han comenzado recientemente o están por comenzar. Por su administración inyectable, producen reacciones en el sitio de la inyección, incluyendo eritema, prurito, hematoma, edema y rash. Los inhibidores del PCSK9 parecen modular la protección contra la hepatitis, por lo que no sería conveniente inhibirla en pacientes con esta enfermedad. Actualmente, se encuentran en curso estudios de fase III que valorarán sus posibles eventos adversos y proporcionarán resultados probablemente para el fin de esta década (116)(119).

## LA HISTORIA CLINICA INFORMATIZADA COMO HERRAMIENTA DE INVESTIGACIÓN.

Las bases de datos han llegado a convertirse en una herramienta muy útil en el área de la investigación puesto que permiten almacenar gran cantidad de información de manera organizada, ofreciendo su recuperación rápidamente. En el marco de la investigación médica, cada vez son más los estudios llevados a cabo con información extraída de distintas bases de datos clínicos (120).

Por otro lado, una historia clínica es el conjunto de información que hace referencia a episodios de salud y de enfermedad en una determinada persona, así como a la actividad sanitaria que ello genera con motivo de un episodio. Entre sus funciones estarían principalmente la asistencial, aunque también la función docente, la gestión sanitaria, el cumplimiento legal y por lo que nos interesa, una importante función investigadora (121).

Su misión principal como no podía ser de otra manera es la de permitir una recopilación ordenada de datos por procesos según el paciente, con la finalidad de mejorar el diagnóstico y el tratamiento en cada caso, protegiendo además la información contenida. Además, manteniendo todos los datos y las actuaciones realizadas, es posible evaluar la calidad de la asistencia así como planificar nuevas mejoras. Por su autenticidad al constar siempre la firma electrónica, por su seguridad, dado que sólo pueden tener acceso a ella profesionales de la salud, por su

intangibilidad y por ser testimonio de una asistencia prestada, es considerada como un documento legal. Por último, con la obtención de datos generales a cerca de determinados procesos, se pueden obtener muestras aptas de la población (120). En el ámbito sanitario, las tecnologías de la información se iniciaron en los Servicios de Laboratorio y Radiología de los diferentes hospitales. Actualmente todos los centros emplean un soporte informático en la creación de informes y recopilación de datos (122).

La historia clínica electrónica por su parte, se refiere al formato y a la forma en que se almacenan la información. Ha recibido distintas denominaciones algunas de ellas con el mismo significado, pero otras aportan matices sobretodo en el grado de informatización del contenido de la historia clínica. En este caso y para el tema que nos ocupa, distinguiremos la Historia Clínica Electrónica, de la Historia Clínica Informatizada.

La Historia Clínica Electrónica, también conocida como CPR (Computer-Based Patient Record), recopila toda la información médica de un sujeto de forma organizada, estructurada y sobretodo codificable. En este caso, no sólo todos los datos están informatizados, también están codificados, de forma que se convierten en variables de una base de datos (120). La Historia Clínica Informatizada por su parte, recoge los datos médicos de un sujeto en formato informático, pero sin codificación, de manera que toda esa información no es explotable posteriormente a una base de datos. En España se está logrando cada vez más obtener todas las historias clínicas en versión informática, algunas de ellas en versión electrónica como es el caso del Servicio Extremeño de Salud (SES) con el proyecto "JARA". Para alcanzar este propósito se precisa realizar una integración de la información médica en la Historia Clínica Electrónica en el que para el caso particular del SES a fecha de hoy se sigue trabajando.

# OBJETIVOS

## OBJETIVOS

### OBJETIVOS PRINCIPALES:

1. Desarrollar un sistema de detección precoz de daño muscular causado por estatinas a través del estudio analítico de los pacientes, sus historias clínicas informatizadas y sus prescripciones asociadas.
2. Desarrollar y evaluar una metodología de contacto con los médicos de atención primaria para realizar una anamnesis dirigida a los pacientes potencialmente candidatos de sufrir daño muscular por estatinas.

### OBJETIVOS SECUNDARIOS:

3. Estudiar la incidencia de rabdomiolisis por estatinas en el Área de Salud de Mérida.
4. Establecer y analizar los diferentes factores de riesgo asociados al desarrollo de una rabdomiolisis por consumo de estatinas en el Área de Salud de Mérida.
5. Estudiar la evolución de la prescripción y consumo del subgrupo terapéutico C10AA (inhibidores de la HMG-CoA reductasa: modificadores de lípidos), C10BA (inhibidores de la HMG-CoA reductasa asociados a otros modificadores de lípidos) y C10BX (inhibidores de la HMG-CoA reductasa con otras asociaciones) en los diferentes equipos de atención primaria en el Área de Salud de Mérida.
6. Describir y analizar los casos de rabdomiolisis diagnosticadas en el Área de Salud de Mérida entre los años 2.010 y 2.014.
7. Analizar el total de las determinaciones de CPK en el Área de Salud de Mérida por servicio, procedencia y nivel de urgencia.

# MATERIAL Y MÉTODOS

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional y retrospectivo, con una primera parte descriptiva y una segunda parte analítica.

En la primera parte observacional, para la descripción del consumo de estatinas en el Área de Salud de Mérida se usaron el total de dosis diarias definidas (DDD) prescritas, recogiendo los datos comprendidos entre los años 2.011 y 2.014 a través de la información aportada por la Subdirección General de Atención Primaria: Área de Gestión de Farmacia. El año 2.010 no pudo incluirse por no encontrarse registros de datos en dicho periodo. Para este análisis se decidió incluir tanto los subgrupos terapéuticos formados por estatinas como único principio activo como aquellos en donde existe una asociación de estatinas más otro hipolipemiante. (Tabla 4).

Tabla 4. Subgrupos terapéuticos utilizados para el cálculo del consumo en DDD de estatinas en el Área de Salud de Mérida entre los años 2.011-2.014.

|         |  |
|---------|--|
| C10AA   | INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA (MODIFICADORES LIPIDOS)        |
| C10AA01 | SIMVASTATINA   |
| C10AA02 | LOVASTATINA  |
| C10AA03 | PRAVASTATINA   |
| C10AA04 | FLUVASTATINA   |
| C10AA05 | ATORVASTATINA  |
| C10AA07 | ROSUVASTATINA  |
| C10AA08 | PITAVASTATINA  |
| C10BA   | INHIBIDORES DE HMG-CoA REDUCTASA ASOCIADOS A OTROS HIPOLIPEMIANTES |
| C10BA01 | LOVASTATINA + ÁCIDO NICOTÍNICO                                     |
| C10BA02 | SIMVASTATINA + EZETIMIBA   |
| C10BA03 | PRAVASTATINA + FENOFIBRATO   |
| C10BA04 | SIMVASTATINA + FENOFIBRATO   |
| C10BA05 | ATORVASTATINA + EZETIMIBA  |
| C10BA06 | ROSUVASTATINA + EZETIMIBA  |
| C10BX   | INHIBIDORES DE HMG-CoA REDUCTASA OTRAS ASOCIACIONES                |
| C10BX01 | SIMVASTATINA + ÁCIDO ACETILSALICÍLICO                              |
| C10BX02 | PRAVASTATINA + ÁCIDO ACETILSALICÍLICO                              |
| C10BX03 | ATORVASTATINA + AMLODIPINO   |



|         |   |
|---------|---|
| C10BX04 | SIMVASTATINA + ÁCIDO ACETILSALICÍLICO + RAMIPRILO |
| C10BX05 | ROSUVASTATINA + ÁCIDO ACETILSALICÍLICO            |
| C10BX06 | ATORVASTATINA + ÁCIDO ACETILSALICÍLICO + RAMPIRIL |
| C10BX07 | ROSUVASTATINA + AMLODIPINO+LISINOPRIL             |
| C10BX08 | ATORVASTATINA + ÁCIDO ACETILSALICÍLICO            |
| C10BX09 | ROSUVASTATINA + AMLODIPINO                        |

Para la obtención del resto de datos de la parte analítica se han utilizado diferentes bases de datos las cuales se citan y explican en la tabla 5.

Tabla 5. Base de datos utilizadas en la extracción de información de consumo de estatinas y demográficos de consumidores.

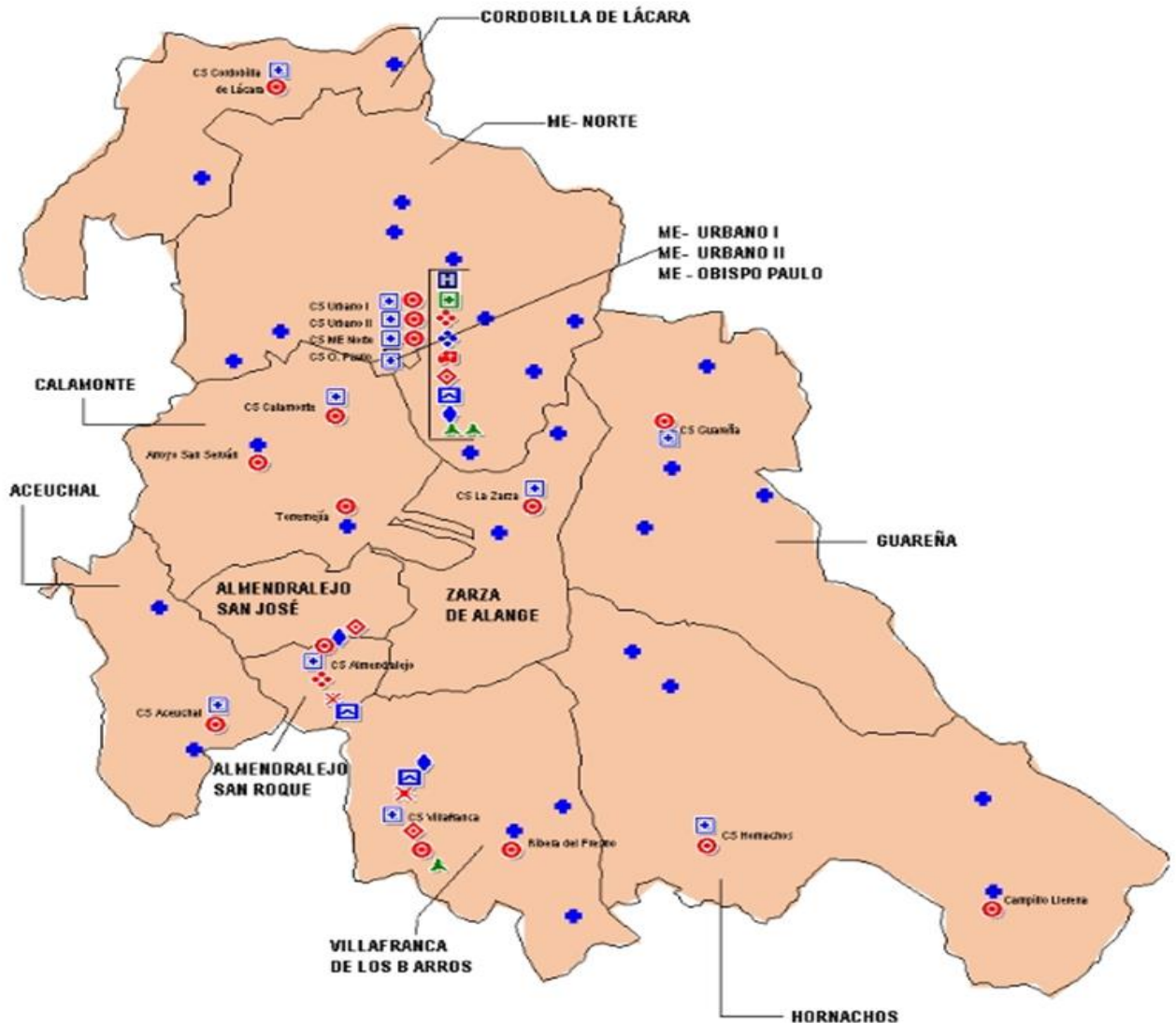
| BASES DE DATOS DE CONSUMO DE MEDICACIÓN UTILIZADAS EN EL TRABAJO   |
|--|
| DIGITALIS: programa de análisis y evaluación de la prestación farmacéutica.  |
| SPFAR: base de datos que permite la posibilidad de identificar pacientes consumidores de estatinas por código de identificación de paciente (CIP) y equipos de atención primaria (EAP) mediante la identificación de prescripciones por recetas de subgrupos terapéuticos. |
| Base de datos de la Subdirección General de Atención Primaria: Área de Gestión de Farmacia.  |
| Base de datos de los Servicios Centrales del Servicio Extremeño de Salud (SES).  |

De la misma manera, para la parte analítica se ha seleccionado como población de estudio aquellos pacientes del Área de Salud de Mérida consumidores de estatinas (subgrupo terapéutico C10AA01, 10AA02, C10AA03, C10AA04, C10AA05 y C10AA07) a fecha del 1 de Enero 2.010 que se encontraban en la base de datos SPFAR. El seguimiento se realizó hasta el 31 de Octubre del 2.012. Los criterios de búsqueda en la base de datos SPFAR, así como la distribución de los diferentes equipos de atención primaria estudiados se muestran a continuación (figura 3):

- Tipo de Receta: Todas.
- Período: Enero 2.010.
- Principio Activo:
  - C10AA01: SIMVASTATINA.
  - C101102: LOVASTATINA.
  - C10AA03: PRAVASTATINA.
  - C10AA04: FLUVASTATINA.
  - C10AA05: ATORVASTATINA.
  - C10AA07: ROSUVASTATINA.
  
- Equipos de atención primaria adscritos al Área de Salud de Mérida (Figura 3).
  - Aceuchal.
  - Almendralejo: San José.
  - Almendralejo: San Roque.
  - Cordobilla de Lácara.
  - Guareña.
  - Hornachos.
  - Mérida Norte.
  - Calamonte.
  - Mérida Urbano I.
  - Mérida Urbano II.
  - Mérida Obispo Paulo.
  - Villafranca de los Barros.
  - Zarza de Alange.

NOTA: C10AA08: PITAVASTATINA. No se incluyó como fármaco a analizar puesto que su comercialización en España fue posterior al inicio del periodo de estudio (Mayo 2.011).

Figura 3. Distribución geográfica de los diferentes E.A.P. incluidos en el estudio.



Para la investigación clínica, analítica y de la evolución de la prescripción farmacológica de los pacientes estudiados se han utilizado las bases de datos disponibles en la práctica clínica rutinaria del Servicio Extremeño de Salud que se citan en la tabla 6.

Tabla 6. Base de datos de manejo de información clínica, analítica y farmacológica utilizadas.

| BASES DE DATOS DE MANEJO DE INFORMACIÓN CLÍNICA, ANALÍTICA Y FARMACOLÓGICA UTILIZADAS.  |
|---|
| JARA: Programa de gestión clínica de pacientes utilizado por el (SES).  |
| CORNALVO: Plataforma integral del SES para la consulta de analíticas de Bioquímica, Microbiología, Hematología, Inmunología y Genética. |
| Omega 3000: Sistema informático de Laboratorio usado por el laboratorio del Hospital de Mérida hasta Julio 2.013.                       |
| Omega 4: Sistema informático de Laboratorio usado por el Laboratorio del Hospital de Mérida desde Julio 2.013 hasta la actualidad.      |
| Historial del Archivo de Historias Clínicas del Hospital de Mérida.   |

Para la extracción en conjunto del total de determinaciones de CPK realizadas en el laboratorio del Hospital de Mérida se utilizó indistintamente el Sistema Informático de Laboratorio (SIL) Omega 3.000 y Omega 4 de Roche Diagnostics®; junto con la aplicación Query de Microsoft Excel 2.010 para el manejo primario de los datos.

Las determinaciones de CPK fueron analizadas por los autoanalizadores Cobas 501 y 8.000 de la casa comercial Roche Diagnostics®.

Con los datos recogidos se ha creado una base de datos empleando el paquete estadístico IBM SPSS versión 23.0 para Windows, tanto para la parte descriptiva como para la analítica.

Respecto a la metodología seguida para identificar a aquellos pacientes con daño muscular potencialmente debido a su medicación tipo estatina acompañados de niveles de CPK en rango patológico, se siguió una revisión sistemática y combinada de tres aspectos claves del historial médico del paciente consumidor:

1. Historia clínica informatizada a través del sistema informático JARA.
2. Histórico de tratamiento a través del sistema informático JARA.
3. Histórico analítico a través del sistema informático CORNALVO.

## INFORMACIÓN CLÍNICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL HISTÓRICO DE HISTORIAS CLÍNICAS INFORMATIZADAS EN LA BASE DE DATOS JARA.

Para evaluar el historial médico de los pacientes consultados se revisó a través de la base de datos de historias clínicas informatizadas JARA la información clínica que los diferentes facultativos habían referido. Se realizó la consulta mediante búsqueda de pacientes por CIP introduciendo en el concepto de “Motivo de consulta” la opción “Estudio de investigación”.

La información clínica del paciente aparece ordenada cronológicamente por defecto. En la plataforma JARA se consultaron los siguientes apartados: “Documentos clínicos de atención especializada”, “Documentos clínicos de atención primaria”, “Problemas de salud” y “Procedimientos y diagnósticos” (Figura 4 y 5). De esta manera se registraron los casos de “rabdomiolisis clínicas por estatinas” en los sujetos estudiados, considerándose como tales aquellos en los que el médico había referido en su historia clínica dicho diagnóstico de forma expresa.

Figura 4. Ejemplo de visualización del total de historias clínicas de un paciente en la base de datos JARA.

SAPGUI for the Java Environment - Mozilla Firefox

portal.ses.its/portal/sapgui/launcher.jsp?conn=/M/10.165.10.15/S/3600/G/PA1&clnt=200

Organizer pacientes Tratar Pasara Opciones Sistema Ayuda

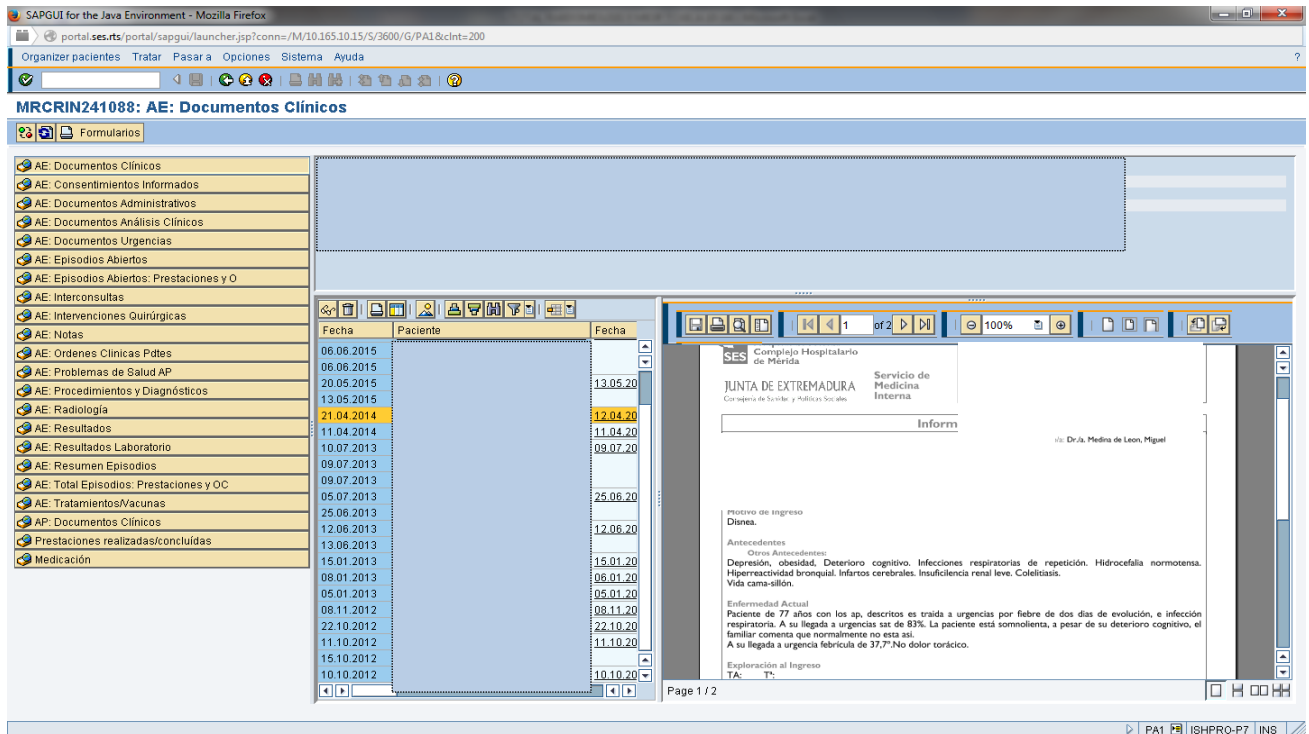
**MRCRIN241088: AE: Documentos Clínicos**

Formularios

- AE: Documentos Clínicos
- AE: Consentimientos Informados
- AE: Documentos Administrativos
- AE: Documentos Análisis Clínicos
- AE: Documentos Urgencias
- AE: Episodios Abiertos
- AE: Episodios Abiertos: Prestaciones y O
- AE: Interconsultas
- AE: Intervenciones Quirúrgicas
- AE: Notas
- AE: Ordenes Clínicas Pdtes
- AE: Problemas de Salud AP
- AE: Procedimientos y Diagnósticos
- AE: Radiología
- AE: Resultados
- AE: Resultados Laboratorio
- AE: Resumen Episodios
- AE: Total Episodios: Prestaciones y OC
- AE: Tratamientos/Vacunas
- AP: Documentos Clínicos
- Prestaciones realizadas/concluidas
- Medicación

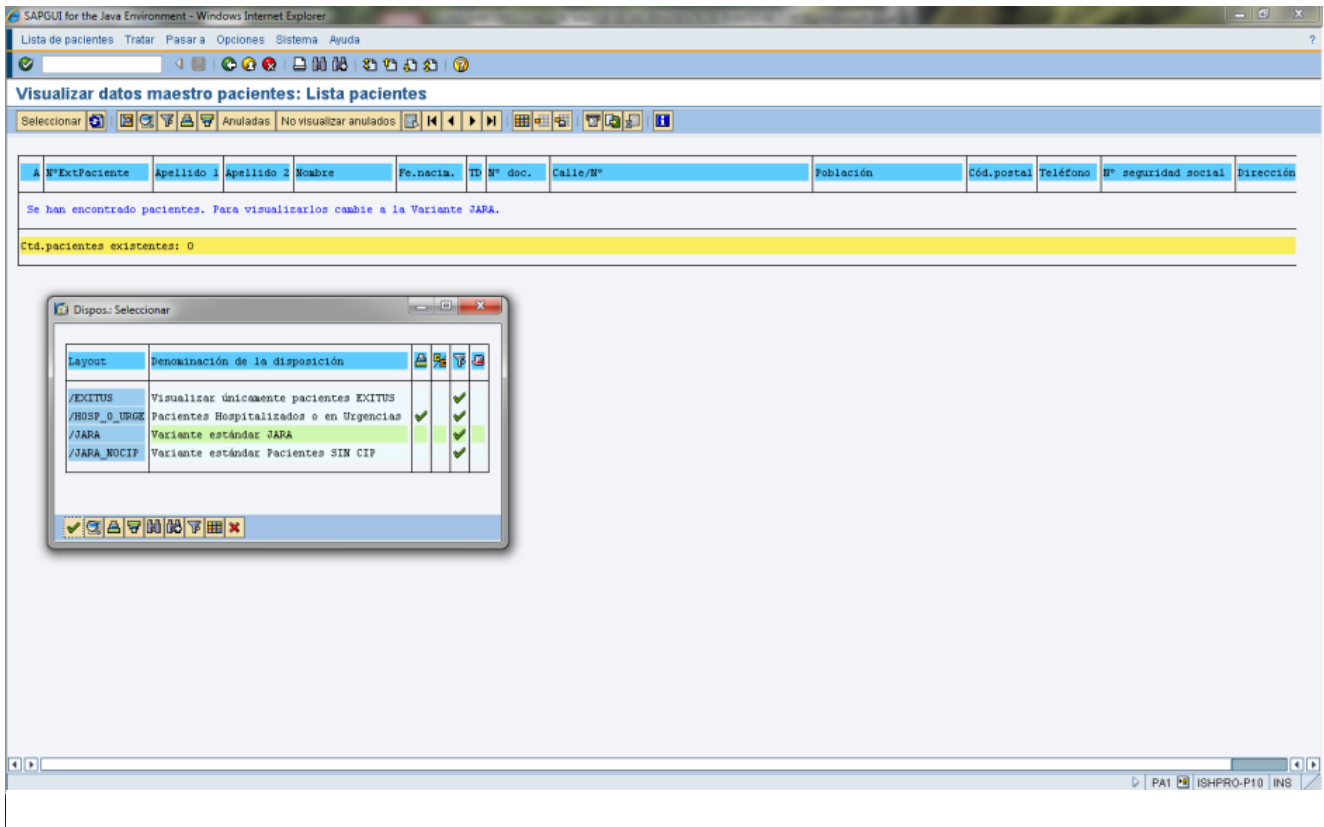
| Fecha      | Paciente | Fecha      | Hora     | Denominación    | Objeto | Vs | Denominación completada        | Diagnóstico                                      |
|------------|----------|------------|----------|-----------------|--------|----|--------------------------------|--|
| 06.06.2015 |          |            | 13:51:53 | Informe ICC     |        | 00 | Informe ICC ,Paciente 1260903  |  |
| 06.06.2015 |          |            | 13:48:24 | URGENCIAS AE    |        | 00 | URGENCIAS AE Ep: 0115578663    |  |
| 13.05.2015 |          | 13.05.2015 | 20:20:50 | Doc. Hospitaliz |        | 00 | Doc. Hospitaliz Ep: 0115449841 |  |
| 13.05.2015 |          |            | 17:22:39 | URGENCIAS AE    |        | 00 | URGENCIAS AE Ep: 0115449385    | Insuficiencia respiratoria conica agudizada      |
| 21.04.2014 |          | 12.04.2014 | 00:20:11 | Doc. Hospitaliz |        | 00 | Doc. Hospitaliz Ep: 0113475384 | OTRAS ENF. SISTEMA RESPIRATORIO NO CLA           |
| 11.04.2014 |          | 11.04.2014 | 16:33:41 | URGENCIAS AE    |        | 00 | URGENCIAS AE Ep: 0113474726    |  |
| 10.07.2013 |          | 09.07.2013 | 16:47:17 | Doc. Hospitaliz |        | 01 | Doc. Hospitaliz Ep: 0112115360 | Sd. Febril, probablemente 2º a ITU+deterioro neu |
| 09.07.2013 |          |            | 08:34:28 | URGENCIAS AE    |        | 01 | URGENCIAS AE Ep: 0112110240    | Sd. Febril, probablemente 2º a ITU+deterioro neu |
| 09.07.2013 |          |            |          | URGENCIAS AE    |        | 00 | URGENCIAS AE Ep: 0112110240    |  |
| 05.07.2013 |          | 25.06.2013 | 21:10:11 | Doc. Hospitaliz |        | 00 | Doc. Hospitaliz Ep: 0112044181 | NEUMONIA ORGANISMO SIN ESPECIFICAR               |
| 25.06.2013 |          |            | 15:02:42 | URGENCIAS AE    |        | 00 | URGENCIAS AE Ep: 0112043240    | INFECCIÓN RESPIRATORIA NO CONDENSANT             |
| 12.06.2013 |          | 12.06.2013 | 21:27:37 | Informe ICC     |        | 01 | Informe ICC ,Paciente 1260903  | INSUFICIENCIA RESPIRATORIA/INFECCIONR            |
| 13.06.2013 |          |            | 19:01:45 | Doc. Hospitaliz |        | 01 | Doc. Hospitaliz Ep: 0111978627 | INSUFICIENCIA RESPIRATORIA/INFECCIONR            |
| 15.01.2013 |          | 15.01.2013 | 12:42:27 | Informe ICC     |        | 01 | Informe ICC ,Paciente 1260903  | FRACASO RESPIRATORIO AGUDO                       |
| 08.01.2013 |          | 06.01.2013 | 14:46:16 | Doc. Hospitaliz |        | 00 | Doc. Hospitaliz Ep: 0111129756 | FRACASO RESPIRATORIO AGUDO                       |
| 05.01.2013 |          | 05.01.2013 | 19:11:55 | URGENCIAS AE    |        | 00 | URGENCIAS AE Ep: 0111129165    |  |
| 08.11.2012 |          | 08.11.2012 | 13:47:50 | Doc. Consulta   |        | 00 | Doc. Consulta Ep: 0110964622   | Deterioro cognitivo, en estudio.                 |
| 22.10.2012 |          | 22.10.2012 | 13:31:12 | Doc. Consulta   |        | 00 | Doc. Consulta Ep: 0110772884   | A descartar hidrocefalia normotensiva.           |
| 11.10.2012 |          | 11.10.2012 | 01:32:20 | Doc. Enfermería |        | 01 | Informe ICC ,Paciente 1260903  | OTRAS GASTROENTERITIS Y COLITIS NO INFE          |
| 15.10.2012 |          |            | 08:10:49 | Doc. Hospitaliz |        | 01 | Doc. Hospitaliz Ep: 0110715325 | OTRAS GASTROENTERITIS Y COLITIS NO INFE          |
| 10.10.2012 |          | 10.10.2012 | 23:30:10 | URGENCIAS AE    |        | 00 | URGENCIAS AE Ep: 0110714051    | GASTROENTERITIS AGUDA.                           |

Figura 5. Ejemplo de visualización de una historia clínica informatizada en la base de datos JARA.



Para realizar la consulta en aquellos pacientes que habían resultado exitus durante el periodo de estudio, JARA impide su acceso directo, indicando el mensaje: “Se han encontrado pacientes. Para visualizarlos cambien la variante JARA”. Resultó necesario activar la variante “Exitus” para acceder al historial de dichos pacientes, los cuales también fueron incluidos en el presente trabajo (figura 6).

Figura 6. Ejemplo de visualización de la historia clínica informatizada de paciente a través de la base de datos JARA.



- PERFIL DE TRATAMIENTO: REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL HISTÓRICO DE TRATAMIENTOS PRESCRITOS EN LA BASE DE DATOS JARA.

Para los pacientes estudiados, se comprobó el tratamiento hipolipemiante en el momento de la determinación de CPK y se comparó las fechas del cambio o continuación del tratamiento con estatinas con los niveles de CPK recogidos en la base de datos CORNALVO.

Aquellos pacientes con una disminución sérica en sus valores de CPK mientras permanecían sin cambios en su tratamiento con estatinas fueron catalogados como potencialmente descartados de sufrir algún evento muscular por su tratamiento con estatinas (figura 7).



Figura 7. Visualización del histórico de tratamiento de un paciente a través de la base de datos JARA.

| ha      | Hora  | UO  | ER         | St  | Clasific. | Clave    | Denominación completada                            | Existe documento | Existe historia clínica | R. |
|---------|-------|-----|------------|-----|-----------|----------|--|------------------|-------------------------|----|
| 14.2013 | 10:27 | 490 | 0060018001 | TER | AGUDO     | 43086474 | AMOXICILINA+CLAVULANICO ORAL 875MG+125MG/SOBRE 24  |                  |                         | !  |
| 14.2013 | 09:53 | 490 | 0060018001 | TER | AGUDO     | 43082436 | MOTILIUM 1MG/ML 200ML SUSPENSION                   |                  |                         | !  |
| 14.2013 | 09:21 | 490 | 0060018001 | TER | CRONICO   | 42856727 | DOXAZOSINA ORAL 8MG/COMP 28 COMP LIB PROLONGADA    |                  |                         | !  |
| 14.2013 | 11:46 | 423 | 0060018001 | TER | CRONICO   | 42501648 | DULOXETINA ORAL 60MG/CAPS 28 CAPSULAS              |                  |                         | !  |
| 14.2013 | 11:45 | 423 | 0060018001 | TER | CRONICO   | 42501482 | DOXAZOSINA ORAL 8MG/COMP 28 COMP LIB PROLONGADA    |                  |                         | !  |
| 14.2013 | 11:24 | 423 | 0060018001 | TER | CRONICO   | 42489878 | MANIDIPINO ORAL 20MG/COMP 28 COMP                  |                  |                         | !  |
| 13.2013 | 09:18 | 490 | 0060018001 | TER | CRONICO   | 42045567 | MANIDIPINO ORAL 20MG/COMP 28 COMP                  |                  |                         | !  |
| 13.2013 | 09:16 | 490 | 0060018001 | TER | CRONICO   | 42045487 | DOXAZOSINA ORAL 8MG/COMP 28 COMP LIB PROLONGADA    |                  |                         | !  |
| 13.2013 | 09:14 | 490 | 0060018001 | TER | CRONICO   | 42045352 | IRBESARTAN TEVA 300MG 28 COMP REC CON PELICULA EFG |                  |                         | !  |
| 13.2013 | 09:51 | 490 | 0060018001 | TER | AGUDO     | 41981993 | PARACETAMOL ORAL 1000MG/COMP 40 COMP               |                  |                         | !  |
| 13.2013 | 09:50 | 490 | 0060018001 | TER | AGUDO     | 41981759 | AMOXICILINA+CLAVULANICO ORAL 500MG+125MG/COMP 24 C |                  |                         | !  |
| 13.2013 | 12:04 | 490 | 0060018001 | TER | AGUDO     | 41714416 | LOPERAMIDA ORAL 2MG/CAPS 20 CAPSULAS               |                  |                         | !  |
| 12.2013 | 12:26 | IM6 | 0050000092 | TER | CRONICO   | 41543085 | ZEMPLAR 1MCg 28 CAPSULAS BLANDAS                   |                  |                         | !  |
| 12.2013 | 12:19 | 423 | 0060018001 | TER | CRONICO   | 41504872 | CAOSINA SUSPENSION. 60 SOBRES                      |                  |                         | !  |
| 12.2013 | 12:14 | 423 | 0060018001 | TER | CRONICO   | 41504544 | RENAGEL 800MG 180 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR   |                  |                         | !  |
| 12.2013 | 12:13 | 423 | 0060018001 | TER | CRONICO   | 41504335 | OSVAREN 435/235MG 180 COMPRIMIDOS RECUBIERT PELICU |                  |                         | !  |
| 12.2013 | 12:11 | 423 | 0060018001 | TER | CRONICO   | 41503998 | TRIGLICERIDOS OMEGA-3 ORAL 840MG/CAPS 28 CAPSULAS  |                  |                         | !  |
| 12.2013 | 12:10 | 423 | 0060018001 | TER | CRONICO   | 41503994 | ATORVASTATINA ORAL 80MG/COMP 28 COMP               |                  |                         | !  |
| 12.2013 | 12:07 | 423 | 0060018001 | TER | CRONICO   | 41503759 | SYRON 80MG 15 SOBRES GRANULADO                     |                  |                         | !  |
| 12.2013 | 12:06 | 423 | 0060018001 | TER | CRONICO   | 41503578 | DULOXETINA ORAL 60MG/CAPS 28 CAPSULAS              |                  |                         | !  |
| 12.2013 | 12:02 | 423 | 0060018001 | TER | CRONICO   | 41503354 | SEGURIL 40MG 30 COMPRIMIDOS                        |                  |                         | !  |

## PERFIL ANALITICO: REVISION SISTEMATICA DEL HISTORICO DE ANALITICAS EN LA BASE DE DATOS CORNALVO.

Para estudiar el histórico de analíticas de los pacientes, se realizó una búsqueda por CIP en la base de datos CORNALVO. En ella aparecen las diferentes analíticas realizadas al paciente ordenadas cronológicamente (figura 8).

Figura 8. Analíticas de un paciente en la base de datos CORNALVO ordenadas cronológicamente.

Órdenes analíticas - Windows Internet Explorer

Volver Inicio Histórico de Hematología de Mérida Ayuda valentin.moreno Desconectar

**Datos Paciente**  
 Identificador: Fecha Nacimiento: 16/09/1943 Nombre:

**Selección**  
 Solicitado por: TODOS Centro/servicio solicitante: TODOS  
 Laboratorio al que se pide: TODOS Estado de la prueba: TODOS  
 Fecha de inicio: Fecha de fin:  
 Pruebas: TODAS **Buscar**

**Comparar**  
 Seleccionar: Todas Ninguna

|                          |                          |            |          |  |                        |  |                  |                  |
|--------------------------|--------------------------|------------|----------|--|------------------------|--|------------------|------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 10/04/2015 | 08:28:31 |  | MERIDA URBANO III      | Hospital de Mérida - Análisis clínicos | ME2015-200007280 | Orden completada |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 19/11/2014 | 10:21:12 |  | MERIDA URBANO III      | Hospital de Mérida - Análisis clínicos | ME2014-002396882 | Orden completada |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 23/05/2014 | 10:11:14 |  | CEX CARDIOLOGÍA HME    | Hospital de Mérida - Análisis clínicos | ME2014-2392039   | Orden completada |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 18/09/2013 | 10:50:29 |  | UH TERCERA DERECHA HME | Hospital de Mérida - Análisis clínicos | ME2013-8679386   | Orden completada |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 16/09/2013 | 10:06:07 |  | UH TERCERA UCI HME     | Hospital de Mérida - Análisis clínicos | ME2013-8570411   | Orden completada |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 13/05/2013 | 10:21:00 |  | CEX CARDIOLOGÍA HME    | Hospital de Mérida - Análisis clínicos | 2013-2383554     | Orden completada |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 16/11/2012 | 10:15:00 |  | MERIDA URBANO III      | Hospital de Mérida - Análisis clínicos | 2012-2378776     | Orden completada |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 27/08/2012 | 10:06:00 |  | MERIDA URBANO III      | Hospital de Mérida - Análisis clínicos | 2012-2376178     | Orden completada |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 21/06/2012 | 10:06:00 |  | MERIDA URBANO III      | Hospital de Mérida - Análisis clínicos | 2012-2375908     | Orden completada |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 22/05/2012 | 10:08:00 |  | MERIDA URBANO III      | Hospital de Mérida - Análisis clínicos | 2012-2374654     | Orden completada |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 27/02/2012 | 10:09:00 |  | CEX CARDIOLOGÍA HME    | Hospital de Mérida - Análisis clínicos | 2012-2372531     | Orden completada |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 20/11/2011 | 23:38:00 |  | URGENCIAS HME          | Hospital de Mérida - Análisis clínicos | 2011-8462884     | Orden completada |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 20/11/2011 | 20:53:00 |  | URGENCIAS HME          | Hospital de Mérida - Análisis clínicos | 2011-8462881     | Orden completada |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 11/11/2011 | 09:34:00 |  | UH TERCERA DERECHA HME | Hospital de Mérida - Análisis clínicos | 2011-8518394     | Orden completada |

La base de datos CORNALVO permite visualizar analítica por analítica así como construir gráficos de manera automática de los niveles de los diferentes analitos solicitados ordenados por concentración o actividad y momento de la solicitud analítica (Figuras 9 y 10).

Figura 9. Visualización de los valores analíticos de un paciente a través de la base de datos CORNALVO.

| http://cornalvo.ses.rts:8080 - Orden analítica - Mozilla Firefox |  |      |          |           |  |  |
|--|--|------|----------|-----------|--|--|
| 05/06/2012 12:46:00  | Hemoglobina  | 15.4 | g/dl     | 13-17     |  |  |
| 05/06/2012 12:46:00  | Hematocrito  | 44.4 | %        | 41-52     |  |  |
| 05/06/2012 12:46:00  | Volumen corpuscular medio                                    | 84.3 | fl       | 80-96     |  |  |
| 05/06/2012 12:46:00  | Hemoglobina corpuscular media eritrocitaria                  | 29.2 | pg       | 27-33     |  |  |
| 05/06/2012 12:46:00  | Concentración de hemoglobina corpuscular media eritrocitaria | 34.7 | g/dl     | 31-36     |  |  |
| 05/06/2012 12:46:00  | Amplitud de distribución eritrocitaria                       | 12.3 | %        | 11.5-15.5 |  |  |
| 05/06/2012 12:46:00  | Leucocitos   | 5.9  | x 10e9/L | 4-12      |  |  |
| 05/06/2012 12:46:00  | Neutrófilos %  | 46.3 | %        | 45-75     |  |  |
| 05/06/2012 12:46:00  | Neutrófilos  | 2.73 | x 10e9/L | 1.8-7.5   |  |  |
| 05/06/2012 12:46:00  | Linfocitos %   | 44.4 | %        | 22-50     |  |  |
| 05/06/2012 12:46:00  | Linfocitos   | 2.62 | x 10e9/L | 1.5-5.0   |  |  |
| 05/06/2012 12:46:00  | Monocitos %  | 7.8  | %        | 3-4-9     |  |  |
| 05/06/2012 12:46:00  | Monocitos  | 0.46 | x 10e9/L | 0.2-0.8   |  |  |
| 05/06/2012 12:46:00  | Eosinófilos %  | 1.2  | %        | 0-7       |  |  |
| 05/06/2012 12:46:00  | Eosinófilos  | 0.07 | x 10e9/L | 0-0.5     |  |  |
| 05/06/2012 12:46:00  | Basófilos %  | 0.3  | %        | 0-1.5     |  |  |
| 05/06/2012 12:46:00  | Basófilos  | 0.02 | x 10e9/L | 0-0.1     |  |  |
| 05/06/2012 12:46:00  | Plaquetas  | 202  | x 10e9/L | 150-450   |  |  |
| 05/06/2012 12:46:00  | Volumen plaquetar medio                                      | 11.1 | fl       | 8-13      |  |  |

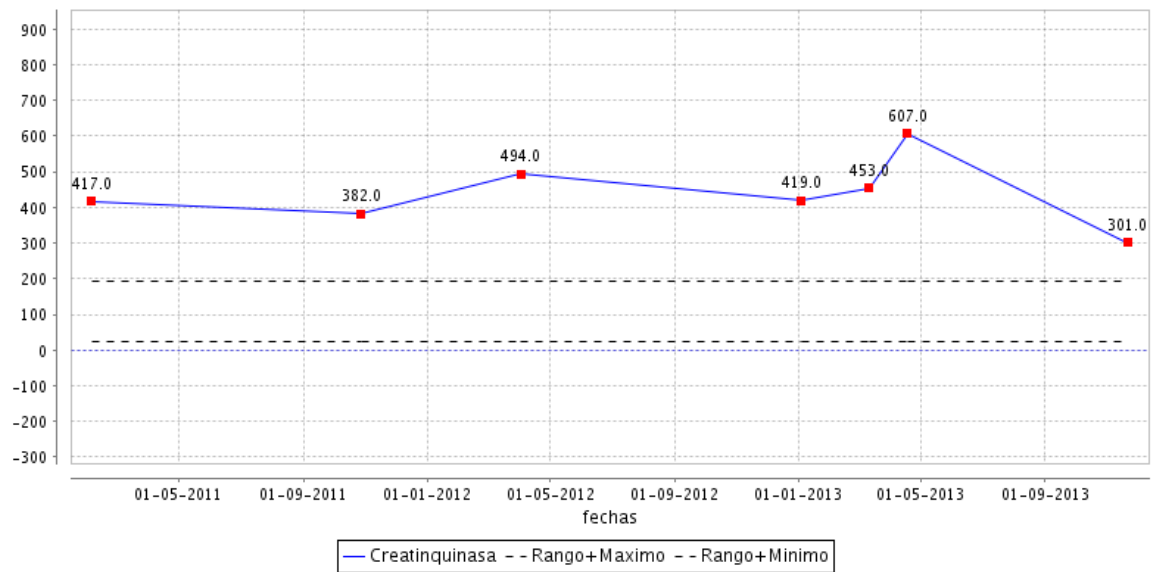
  

| HEMATOLOGÍA           |                                     |       |        |       |  |
|-----------------------|-------------------------------------|-------|--------|-------|--|
| Fecha/Hora Validacion | Descripción                         | Valor | Unidad | Rango |  |
| 05/06/2012 12:46:00   | Velocidad de sedimentación globular | 2     | mm     | 1-15  |  |

| QUÍMICA CLÍNICA       |   |       |        |           |  |
|-----------------------|---|-------|--------|-----------|--|
| Fecha/Hora Validacion | Descripción   | Valor | Unidad | Rango     |  |
| 05/06/2012 10:54:00   | Glucosa   | 97    | mg/dl  | 65-110    |  |
| 05/06/2012 10:54:00   | Urea  | 45    | mg/dl  | 10-50     |  |
| 05/06/2012 10:54:00   | Creatinina en sangre  | 1.07  | mg/dl  | 0.60-1.40 |  |
| 05/06/2012 10:54:00   | Tasa estimada de filtración glomerular/1,73 metros cuadrados  | >60   |        |           |  |
|                       | <i>Valores de Referencia de Filtrado glomerular estimado (FGE) (mL/min/1,73 m2):</i>                          |       |        |           |  |
|                       | <i>FGE: &gt; 60 Los valores de FGE &gt; 60 son inespectos, FGE normal o compatible con ERC estadio 1 ó 2.</i> |       |        |           |  |
|                       | <i>FGE: 30 - 59 FGE indicador de ERC estadio 3 (si persiste durante &gt; 3 meses).</i>                        |       |        |           |  |
|                       | <i>FGE: 15 - 29 FGE indicador de ERC estadio 4 (si persiste durante &gt; 3 meses).</i>                        |       |        |           |  |
|                       | <i>FGE: &lt; 15 FGE indicador de ERC estadio 5 (si persiste durante &gt; 3 meses).</i>                        |       |        |           |  |
| 05/06/2012 10:54:00   | Proteínas totales   | 7.3   | g/dl   | 6.6-8.7   |  |
| 05/06/2012 10:54:00   | Albumina en sangre  | 4.7   | g/dl   | 3.5-5     |  |
| 05/06/2012 10:54:00   | Urato   | 6.2   | mg/dl  | 3.5-7.2   |  |
| 05/06/2012 10:54:00   | Bilirrubina total   | 0.5   | mg/dl  | 0.1-1.2   |  |
| 05/06/2012 10:54:00   | Sodio   | 141   | mEq/l  | 135-153   |  |
| 05/06/2012 10:54:00   | Potasio   | 4.9   | mEq/l  | 3.5-5.7   |  |
| 05/06/2012 10:54:00   | Fosfato   | 4.5   | mg/dl  | 2.68-5.74 |  |
| 05/06/2012 10:54:00   | Triglicéridos   | 95    | mg/dl  | 35-150    |  |
| 05/06/2012 10:54:00   | Colesterol  | 162   | mg/dl  | 50-200    |  |
| 05/06/2012 10:54:00   | Colesterol HDL  | 61    | mg/dl  | 35-55     |  |
| 05/06/2012 10:54:00   | Aspartato amino transferasa (GOT)   | 20    | UI/l   | 5-40      |  |
| 05/06/2012 10:54:00   | Alanina aminotransferasa (GPT)  | 15    | UI/l   | 5-40      |  |

Figura 10. Seguimiento de los valores de CPK de un paciente consumidor de estatinas en la base de datos de analíticas CORNALVO.



Por último, la metodología de contacto con los médicos de atención primaria llevada a cabo en este trabajo para la evaluación de pacientes potencialmente candidatos a sufrir daño muscular por consumo de estatinas consistió en la realización de un cuestionario de preguntas dirigidas en relación a este hecho. Dicho cuestionario fue cumplimentado bien de manera presencial o por vía telefónica (figura 13).

Respecto a la bibliografía, se ha hecho referencia a los artículos más relevantes publicados en diferentes revistas científicas y a las principales guías clínicas. La búsqueda de artículos se ha realizado a través de PubMed, consiguiendo acceso a los mismos mediante “Saludteca” (Biblioteca virtual del Servicio Extremeño de Salud) y la gestión de citas bibliográficas mediante el gestor MENDELEY.

# RESULTADOS

## RESULTADOS

### ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN DE ÁREA DE SALUD DE MÉRIDA Y SU CONSUMO DE ESTATINAS.

Según los datos facilitados por los Servicios Centrales del Servicio Extremeño de Salud (SES), el total de personas a las que cubre el Área de Salud de Mérida según contaje de códigos de identificación de paciente (CIP) fue de 167.916 a fecha 1 de Enero del 2.010 y de 166.262 a fecha 1 de Enero del 2.012. La distribución por sexo en este último año tanto de la provincia de Badajoz (a la cual pertenece el Área de Salud de Mérida) como de la propia ciudad de Mérida, según los datos reportados por el Instituto Nacional de Estadística (INE), se muestran en la tabla 7 y en las gráficas 1 y 2. La distribución por edad según fuentes del INE de la provincia de Badajoz y de la población de España para el año 2.012 se muestra en la tabla 8 y gráfica 3.

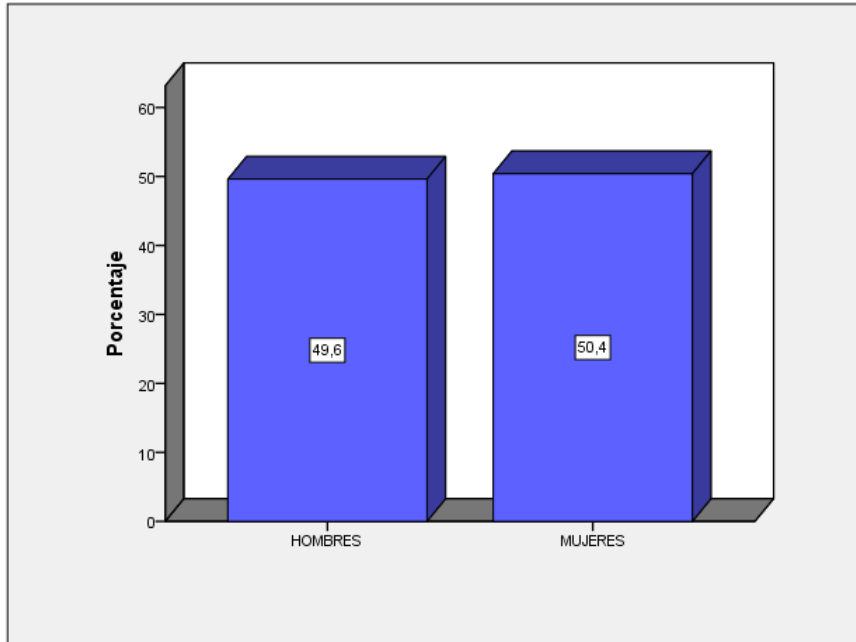
Tabla 7. Distribución por género de la provincia de Badajoz y ciudad de Mérida en el año 2.012 según los datos publicados por el INE.

|         | POBLACIÓN EN LA PROVINCIA DE BADAJOZ |      | POBLACIÓN DE MÉRIDA CIUDAD |         |
|---------|--------------------------------------|------|----------------------------|---------|
| HOMBRES | 344.690                              | 49,6 | 28.392                     | 48,8137 |
| MUJERES | 349.843                              | 50,4 | 29.772                     | 51,1863 |
| TOTAL   | 694.533                              | 100  | 58.164                     | 100     |

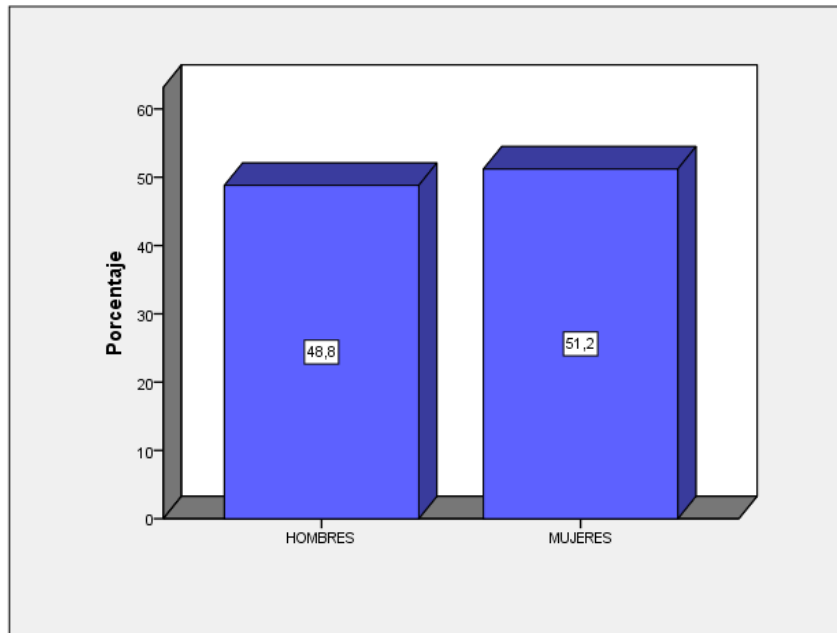
Tabla 8. Distribución por edad de España y de la provincia de Badajoz en el año 2.012 según los datos publicados por el INE.

| AÑO 2.012           |                    |            |                                      |                    |            |
|---------------------|--------------------|------------|--------------------------------------|--------------------|------------|
| POBLACIÓN EN ESPAÑA |                    |            | POBLACIÓN EN LA PROVINCIA DE BADAJOZ |                    |            |
| Franja de edad      | Total de población | Porcentaje | Franja de edad                       | Total de población | Porcentaje |
| 0-15 años           | 7.494.016          | 15,86      | 0-15 años                            | 112.300            | 16,17      |
| 16-64 años          | 31.549.109         | 66,75      | 16-64 años                           | 457.873            | 65,93      |
| 65 años o más       | 8.222.196          | 17,40      | 65 años o más                        | 124.360            | 17,91      |

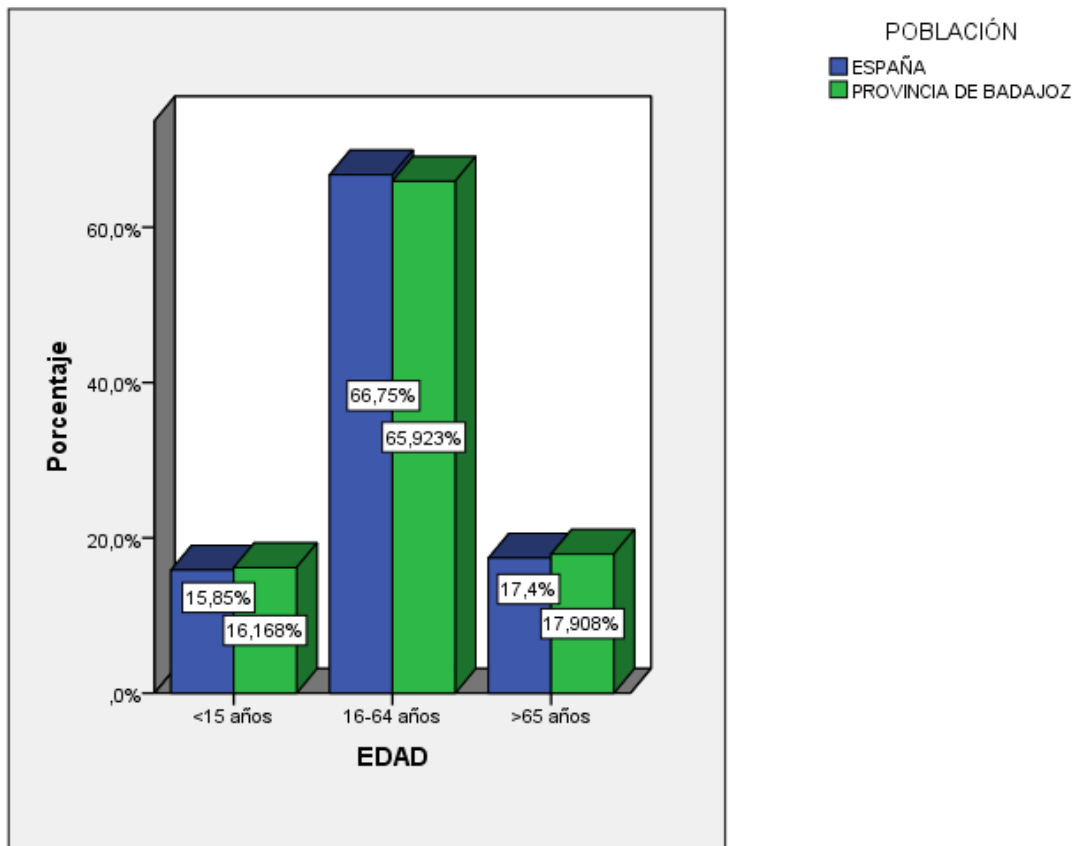
Gráfica 1. Distribución por género de la provincia de Badajoz en el año 2.012 según los datos publicados del INE.



Gráfica 2. Distribución por género en la ciudad de Mérida en el año 2.012 según los datos publicados del INE.



Gráfica 3. Distribución por edad en España y en la provincia de Badajoz en el año 2.012 según los datos publicados en el INE.



Para conocer el número de pacientes consumidores de hipolipemiantes del subgrupo terapéutico C10AA (Inhibidores de la HMG-CoA reductasa) en Enero del 2.012 según CIP (distintos, en situación de alta o que han causado baja durante el 2.012) del Área de Salud de Mérida (Medicina General), se consultó la base de datos DIGITALIS, contabilizándose un total de 21.699 pacientes, cifra que supone un 13,05% de la población perteneciente a esta área de salud.

De la misma manera, realizando la consulta incluyendo estatinas y fibratos (subgrupo C10AA y subgrupo C10AB) en Enero del 2.012 el total de personas consumidoras ascendían a 23.602, lo que representa un consumo del 14,19 % de la población perteneciente al Área de Salud de Mérida.



La distribución de pacientes con consumo habitual de estatinas (subgrupo C10AA) en el Área de Salud de Mérida a fecha de Enero del 2.012 en función del tipo de hipolipemiante se expresa en la tabla 9. La distribución del consumo con las diferentes estatinas y fibratos (subgrupo C10AA y subgrupo C10AB) se muestra en la tabla 10.

Tabla 9. Porcentaje de consumo de las diferentes estatinas estudiadas (subgrupo C10AA 'Inhibidores de la HMG-CoA reductasa') en Enero 2.012 en el Área de Salud de Mérida.

| Subgrupo terapéutico | Principio Activo | Pacientes | Porcentaje |
|----------------------|------------------|-----------|------------|
| C10AA05              | Atorvastatina    | 7.099     | 34,37%     |
| C10AA04              | Fluvastatina     | 954       | 4,62%      |
| C10AA02              | Lovastatina      | 224       | 1,08%      |
| C10AA08              | Pitavastatina    | 881       | 4,27%      |
| C10AA03              | Pravastatina     | 1.617     | 7,83%      |
| C10AA07              | Rosuvastatina    | 3.540     | 17,14%     |
| C10AA01              | Simvastatina     | 7.384     | 35,75%     |

Tabla 10. Porcentaje de pacientes con diferentes estatinas más asociados (subgrupo C10AA y subgrupo C10AB) del Área de Salud de Mérida en Enero 2.012).

| Subgrupo terapéutico | Principio Activo | Pacientes | Porcentaje |
|----------------------|------------------|-----------|------------|
| C10AA05              | Atorvastatina    | 7.099     | 32,69 %    |
| C10AB02              | Bezafibrato      | 141       | 0,64 %     |
| C10AB05              | Fenofibrato      | 1.313     | 6,04 %     |
| C10AA04              | Fluvastatina     | 954       | 4,39 %     |
| C10AB04              | Genfibrozilo     | 449       | 2,06 %     |
| C10AA02              | Lovastatina      | 224       | 1,03 %     |
| C10AA08              | Pitavastatina    | 881       | 4,05 %     |
| C10AA03              | Pravastatina     | 1.617     | 7,44 %     |
| C10AA07              | Rosuvastatina    | 3.540     | 16,30 %    |

|         |              |       |         |
|---------|--------------|-------|---------|
| C10AA01 | Simvastatina | 7.384 | 34,01 % |
|---------|--------------|-------|---------|

## EVOLUCIÓN DEL CONSUMO DE LAS DIFERENTES ESTATINAS EN ÁREA DE SALUD DE MÉRIDA ENTRE LOS AÑOS 2.011 Y 2.014.

Analizada la evolución del consumo de hipolipemiantes tipo estatina a partir de la información aportada por la Subdirección General de Atención Primaria: Área de Gestión de Farmacia y utilizando como medida el número de dosis diarias definidas (DDD) dispensadas en nuestra población, se obtuvieron los resultados expuestos en la tabla 11 y figura 14. Se incluyeron como descriptores el subgrupo C10AA (Atorvastatina, Simvastatina, Rosuvastatina, Pravastatina, Fluvastatina, Lovastatina y Pitavastatina), el subgrupo C10BA (combinación de Simvastatina + Ezetimiba) y el subgrupo C10BX (combinación de Atorvastatina + Amlodipino) entre los años 2.011 y 2.014. El año 2.010 tuvo que excluirse debido a que la base datos no guarda registros de ese año ni posteriores.

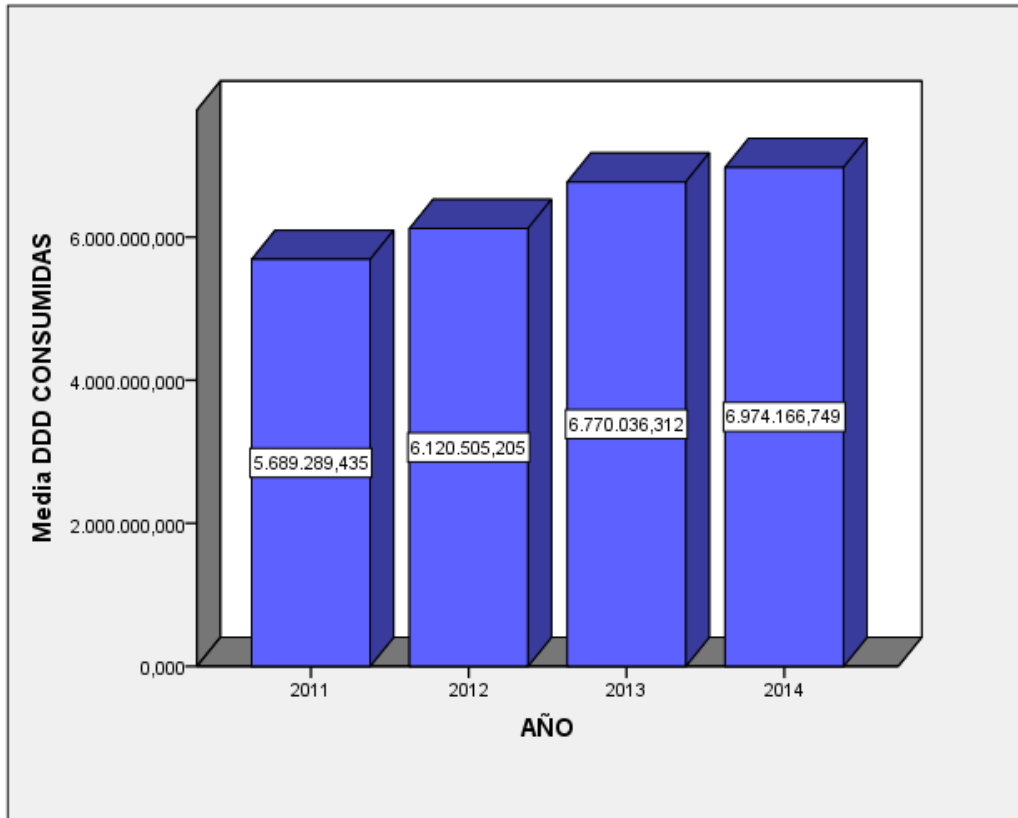
Tabla 11. Evolución del consumo de las diferentes estatinas estudiadas entre los años 2.011 y 2.014 en el Área de Salud de Mérida.

| MEDICACIÓN       | 2.011         |       | 2.012         |       | 2.013         |       | 2.014         |       |
|------------------|---------------|-------|---------------|-------|---------------|-------|---------------|-------|
|                  | Número de DDD | %     | Número de DDD | %     | Número de DDD | %     | Número de DDD | %     |
| Atorvastatina    | 2.615.270     | 45,97 | 2.766.358     | 45,20 | 2.995.874     | 44,25 | 3.024.350     | 43,37 |
| Simvastatina     | 1.451.837,439 | 25,52 | 1.526.661,86  | 24,94 | 1.627.077,55  | 24,03 | 1.629.859,07  | 23,37 |
| Rosuvastatina    | 743.834       | 13,07 | 942.676       | 15,40 | 1.221.934     | 18,05 | 1.353.002     | 19,40 |
| Pitavastatina    | 421.427,176   | 7,41  | 351.979,443   | 5,75  | 329.532       | 4,87  | 414.680       | 5,95  |
| Pravastatina     | 381.505,043   | 6,71  | 302.088,567   | 4,94  | 313.807,147   | 4,64  | 300.235,236   | 4,30  |
| Fluvastatina     | 40.093,777    | 0,70  | 197.330       | 3,22  | 251.670,388   | 3,72  | 224.305,35    | 3,22  |
| Lovastatina      | 35.322        | 0,62  | 33.411,335    | 0,55  | 30.141,224    | 0,45  | 27.735,095    | 0,40  |
| TOTAL DE CONSUMO | 5.689.289,435 | 100   | 6.120.505,21  | 100   | 6.770.036,31  | 100   | 6.974.167     | 100   |

Como se puede apreciar en la tabla 11, entre los años 2.011 y 2.014 el consumo de estatinas contabilizadas en DDD no ha dejado de aumentar en el Área de Salud de

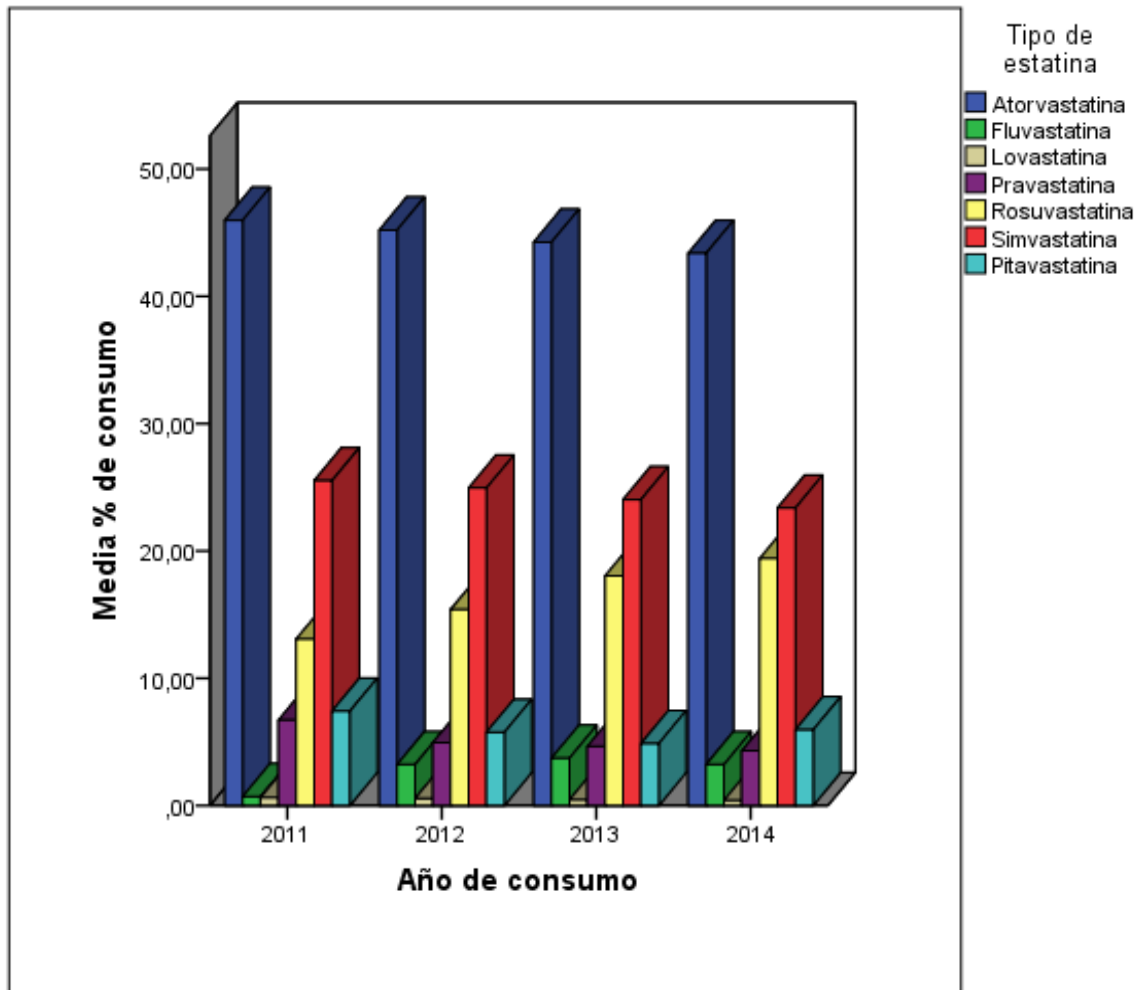
Mérida. En la gráfica 4 se puede observar como el consumo se incrementa en un 22,5% en los 4 años estudiados.

Gráfica 4. DDD consumidas de estatinas (Subgrupo C10AA y C10AB) en el Área de Salud de Mérida por año.



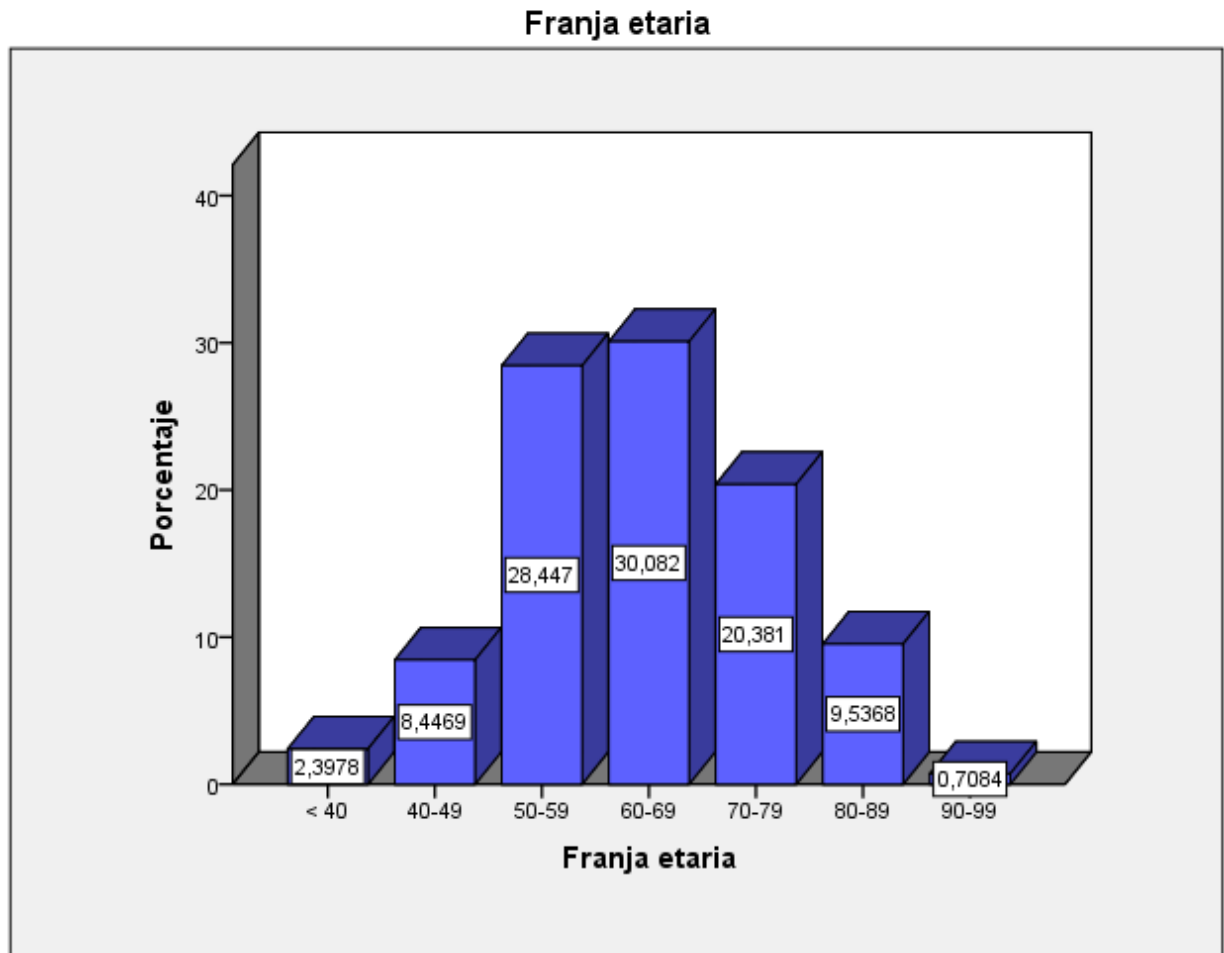
Más concretamente, si se analiza la evolución del consumo por tipo de estatina en el Área de Salud de Mérida entre los años 2011 y 2014, se puede apreciar como prácticamente todas las estatinas estudiadas van disminuyendo o mantienen su consumo año tras año a excepción de la Rosuvastatina que aumenta gradualmente en los 4 años comparados hasta en un 82% (gráfica 5). El resto de estatinas estudiadas incluida Pitavastatina presentan un consumo bajo frente a las 3 últimas mencionadas. El orden de consumo en los 4 años estudiados es de más a menos consumida: Atorvastatina, Simvastatina, Rosuvastatina, Pitavastatina, Pravastatina, Fluvastatina y Lovastatina.

Gráfica 5. DDD consumidas por estatina y año en el Área de Salud de Mérida.



Si nos centramos en las características de la población consumidora de estatinas, gracias al programa de gestión de consumo farmacéutico de la Subdirección de Sistemas de Información "DIGITALIS", entre Enero y Junio del 2.012 con prescripción de estatinas (subgrupo C10AA) y estatinas + Ezetimiba (subgrupo OMS C10BA) en el Área de Salud de Mérida existía la distribución etaria que se muestra en la gráfica 6.

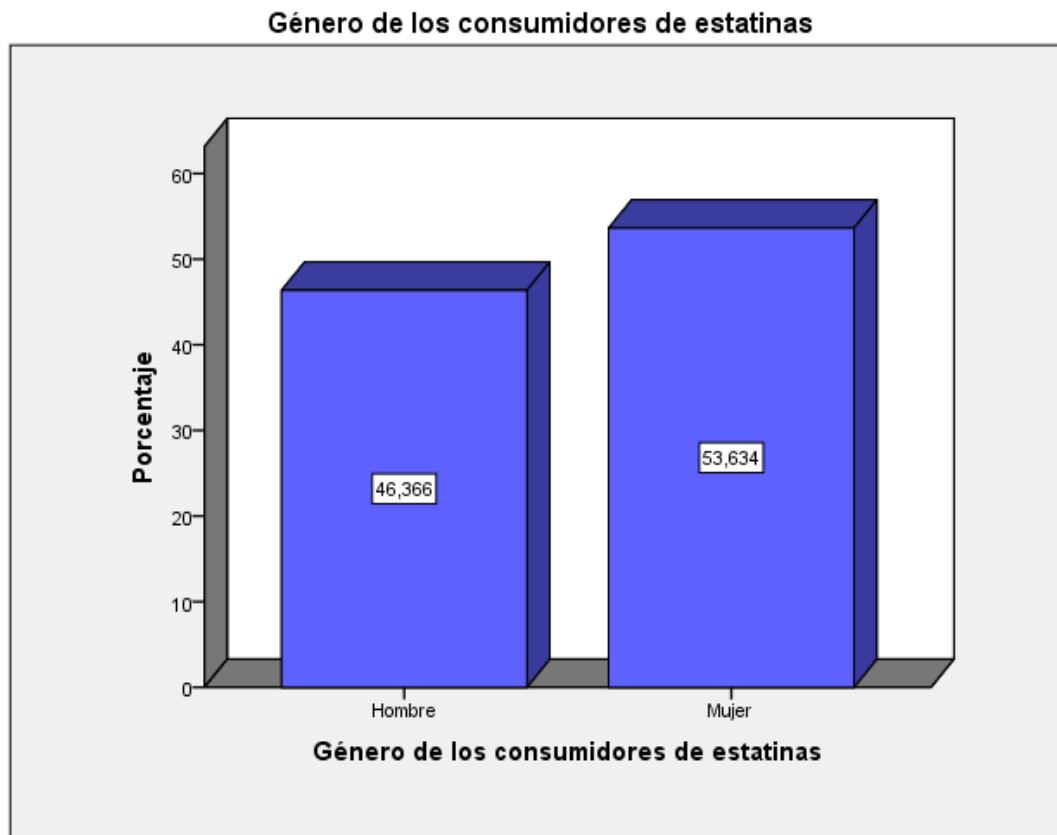
Gráfica 6. Distribución por edad de los consumidores de estatinas en el Área de Salud de Mérida.



Se puede apreciar que la distribución por edad de los pacientes consumidores de estatinas sigue una campana de Gauss, concentrándose el grueso de los pacientes entre los 50-80 años (78,8%), de los cuales el grupo más numeroso de consumidores tienen una edad comprendida entre los 60 y 69 años (30,082%).

Por otro lado, se analizó la distribución por sexo de la población consumidora de estatinas en el Área de Salud de Mérida, recurriéndose al programa de gestión de consumo farmacéutico “SPFAR”. Se obtuvo que sobre una muestra de 9.811 consumidores de estatinas existía un predominio del género femenino (53,63%) frente al masculino (46,37%). Ver gráfica 7.

Gráfica 7. Distribución por sexo de los consumidores de estatinas según el programa SPFAR en el periodo comprendido entre Enero 2.010 y Octubre 2.012.



### COMPARACIÓN DEL CONSUMO DE ESTATINAS EN EL ÁREA DE SALUD DE MÉRIDA FRENTE A LA MEDIA NACIONAL.

Según el informe de utilización de medicamentos hipolipemiantes en España durante el periodo 2.000-2.012 (123) de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), en España en el año 2.012 se consumieron un total de 91,65 DDD por 1.000 habitantes y día (tabla 12).

Tabla 12. Utilización de hipolipemiantes en España. Datos expresados en DDD/1.000 habitantes y día en el Sistema Nacional de Salud. Extraída del informe de utilización de medicamentos hipolipemiantes en España durante el periodo 2.000-2.012 de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS)

|                            | 2000         | 2001         | 2002         | 2003         | 2004         | 2005         | 2006         | 2007         | 2008         | 2009         | 2010         | 2011         | 2012         |
|----------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Atorvastatina              | 3,78         | 5,24         | 8,09         | 10,19        | 13,27        | 15,67        | 18,27        | 21,92        | 26,36        | 32,03        | 35,26        | 38,62        | 42,08        |
| Cerivastatina <sup>a</sup> | 2,81         | 1,61         | <0,01        |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |
| Fluvastatina               | 0,41         | 0,53         | 0,75         | 2,40         | 3,14         | 4,11         | 4,75         | 5,42         | 5,80         | 6,17         | 5,50         | 4,25         | 3,43         |
| Lovastatina                | 1,69         | 1,81         | 1,97         | 1,91         | 1,89         | 1,69         | 1,58         | 1,44         | 1,30         | 1,22         | 1,08         | 0,94         | 0,82         |
| Pitavastatina              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              | 0,38         | 1,64         |
| Pravastatina               | 2,59         | 3,37         | 4,19         | 4,69         | 5,23         | 5,31         | 5,58         | 5,58         | 6,30         | 6,45         | 6,05         | 4,93         | 4,49         |
| Rosuvastatina              |              |              |              |              |              |              |              |              |              | 0,27         | 3,66         | 6,19         | 7,78         |
| Simvastatina               | 3,44         | 4,17         | 5,63         | 7,16         | 8,99         | 10,51        | 13,35        | 15,63        | 18,35        | 21,87        | 24,31        | 25,99        | 29,64        |
| Atorvastatina/amlodipino   |              |              |              |              |              |              |              |              | <0,01        | 0,57         | 0,88         | 0,75         | 0,62         |
| Simvastatina/ezetimibe     |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              | 0,04         | 0,60         | 1,16         |
| <b>Total estatinas</b>     | <b>14,72</b> | <b>16,73</b> | <b>20,64</b> | <b>26,34</b> | <b>32,52</b> | <b>37,30</b> | <b>43,52</b> | <b>49,99</b> | <b>58,11</b> | <b>68,58</b> | <b>76,78</b> | <b>82,64</b> | <b>91,65</b> |
| Bezafibrato                | 0,59         | 0,49         | 0,43         | 0,38         | 0,33         | 0,29         | 0,26         | 0,23         | 0,20         | 0,20         | 0,18         | 0,16         | 0,15         |
| Binifibrato <sup>b</sup>   | 0,03         | 0,02         | 0,02         | 0,01         |              |              |              |              |              |              |              |              |              |
| Clofibrato <sup>c</sup>    | <0,01        |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |
| Fenofibrato                | 1,40         | 1,36         | 1,45         | 1,62         | 1,80         | 1,94         | 2,11         | 2,38         | 2,76         | 3,35         | 3,61         | 3,68         | 4,21         |
| Gemfibrozilo               | 1,65         | 1,65         | 1,59         | 1,63         | 1,62         | 1,63         | 1,65         | 1,61         | 1,63         | 1,73         | 1,69         | 1,67         | 1,71         |
| <b>Total fibratos</b>      | <b>3,68</b>  | <b>3,53</b>  | <b>3,48</b>  | <b>3,64</b>  | <b>3,75</b>  | <b>3,85</b>  | <b>4,02</b>  | <b>4,22</b>  | <b>4,59</b>  | <b>5,28</b>  | <b>5,49</b>  | <b>5,51</b>  | <b>6,08</b>  |
| Colesevelam                |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              | <0,01        | <0,01        |
| Colestipol                 | 0,06         | 0,05         | 0,05         | 0,05         | 0,05         | 0,03         | 0,03         | 0,03         | 0,02         | 0,02         | 0,02         | 0,02         | 0,02         |
| Colestiramina              | 0,08         | 0,07         | 0,08         | 0,06         | 0,04         | 0,04         | 0,04         | 0,04         | 0,05         | 0,04         | 0,05         | 0,05         | 0,06         |
| Detaxtrano                 | 0,02         | 0,02         | 0,02         | 0,02         | 0,01         | 0,01         | 0,01         | 0,01         | 0,01         | 0,01         | 0,01         | 0,01         | <0,01        |
| <b>Total secuestrantes</b> | <b>0,16</b>  | <b>0,14</b>  | <b>0,14</b>  | <b>0,12</b>  | <b>0,10</b>  | <b>0,09</b>  | <b>0,08</b>  | <b>0,08</b>  | <b>0,08</b>  | <b>0,08</b>  | <b>0,08</b>  | <b>0,08</b>  | <b>0,09</b>  |

Sabiendo que el total de DDD consumidas de estatinas en el año 2.012 por el Área de Salud de Mérida fue de 6.120.505,205 y asumiendo que la población de dicha área de salud a fecha de 1 de Enero del 2.012 ascendía a 166.262 personas, según los datos aportados por los Servicios Centrales del SES, podemos calcular una media de 100,85 DDD por 1.000 habitantes y día.

Si comparamos la media 100,85 DDD por 1.000 habitantes y día obtenidas en el Área de Salud de Mérida con las 91,65 DDD por 1.000 habitantes y día de la media nacional calculada por la AEMPS obtenemos un 10% (9,98%) más de consumo de estatinas en el Área de Salud de Mérida con respecto a la media del resto de España.

## ESTUDIO DE LOS CASOS DE RABDOMIOLISIS ENTRE ENERO 2.010 Y DICIEMBRE DE 2.014.

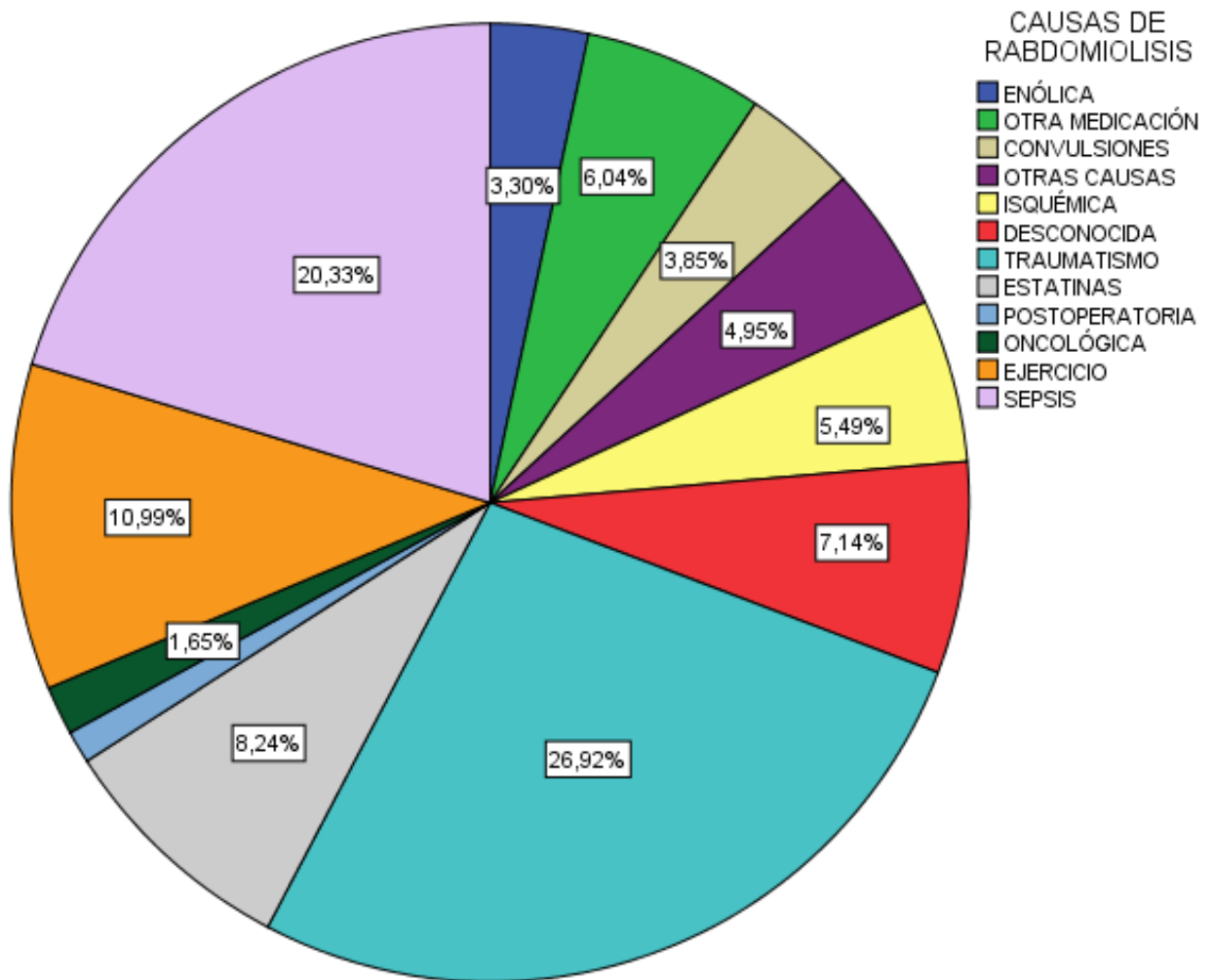
Se determinó el número de casos de rabdomiolisis en el Área de Salud de Mérida entre los años 2.010 y 2.014 realizando una consulta a la base de datos del Archivo de Historias Clínicas del Hospital de Mérida, que encierra todos los diagnósticos de los pacientes atendidos por dicho área de salud. Se buscó como diagnóstico principal el operador [728.88] (rabdomiolisis) entre las fechas 1 de Enero 2.010 y 31 de Diciembre de 2.014. Los datos obtenidos se muestran en la tabla 13 y gráfica 8.

Tabla 13. Etiología y frecuencia de las rabdomiolisis registradas entre los años 2.010 y 2.014 en el Área de Salud de Mérida.

| Causas de rabdomiolisis | Nº de eventos | Frecuencia con respeto al total |
|-------------------------|---------------|---------------------------------|
| ENÓLICA                 | 6             | 3,3                             |
| OTRA MEDICACIÓN         | 11            | 6,04                            |
| CONVULSIONES            | 7             | 3,85                            |
| OTRAS CAUSAS            | 9             | 4,94                            |
| ISQUÉMICA               | 10            | 5,49                            |
| DESCONOCIDA             | 13            | 7,14                            |
| TRAUMATISMO             | 49            | 26,92                           |
| ESTATINAS               | 15            | 8,24                            |
| POSTOPERATORIA          | 2             | 1,09                            |
| ONCOLÓGICA              | 3             | 1,64                            |
| EJERCICIO               | 20            | 10,99                           |
| SEPSIS                  | 37            | 20,33                           |
| TOTAL                   | 182           | 100                             |



Gráfica 8. Causas de rabdomiolisis en el Área de Salud de Mérida entre los años 2.010-2.014.

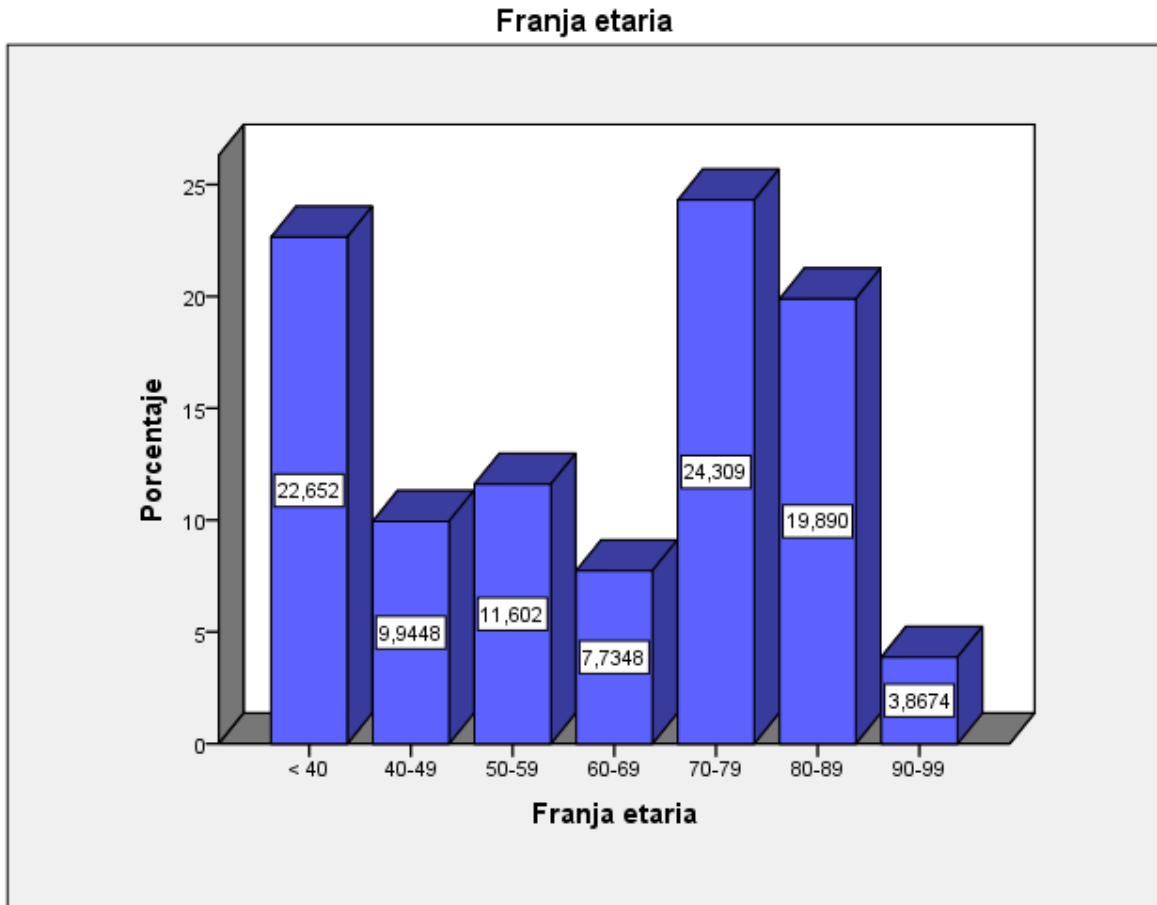


Como se puede apreciar en la figura 18 y tabla 13, la causa más frecuente de rabdomiolisis durante los años 2.010-2.014 en nuestra población de estudio es el traumatismo seguida de las infecciones, siendo entre las dos un 47% del total de las rabdomiolisis diagnosticadas. Las rabdomiolisis por ejercicio constituyen un 11% del total, mientras que la rabdomiolisis por estatinas constituyen la 4ª causa por orden de frecuencia en nuestra muestra (8,24%), provocando por si solas más casos que la suma de rabdomiolisis causadas por otra medicación (6,04%).

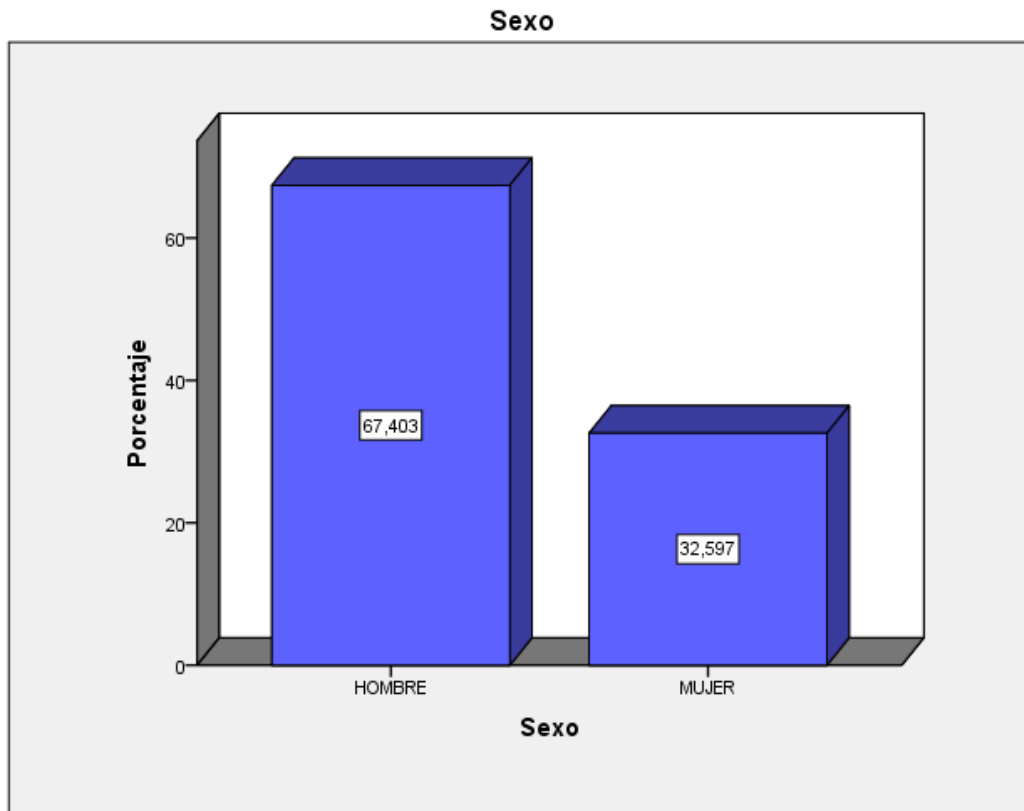
Estratificando por edad el total de pacientes diagnosticados de rabdomiolisis de cualquier etiología en el Área de Mérida entre los años 2.010 – 2.014 según el archivo de historias clínicas del Hospital de Mérida, encontramos que la franja de edad más importante está entre los 70 – 89 años, con un 44,17%, seguido de los menores de 40

años con un 22% de los casos. En cuanto a su distribución por sexo, el género masculino representa dos terceras partes del total de rbdomiolisis, quedando el tercio restante reservado al femenino. (Gráfica 9 y 10).

Gráfica 9. Distribución por edad del total de rbdomiolisis de cualquier etiología entre 2.010 - 2.014 en el Área de Salud de Mérida.



Gráfica 10. Distribución según sexo del total de rabdomiolisis de cualquier etiología en el periodo 2.010 -2.014.



### ESTUDIO DE LAS RABDOMIOLISIS POR ESTATINA EN EL ÁREA DE SALUD DE MÉRIDA ENTRE LOS AÑOS 2.010 Y 2.014.

El análisis de los datos demuestra que hubo un total de 15 casos de rabdomiolisis por estatinas en el periodo de estudio comprendido entre el 1 de Enero del 2.010 y el 31 de Diciembre del 2.014, según el Archivo de Historias Clínicas del Área de Salud de Mérida. Los casos se describen en la tabla 14.

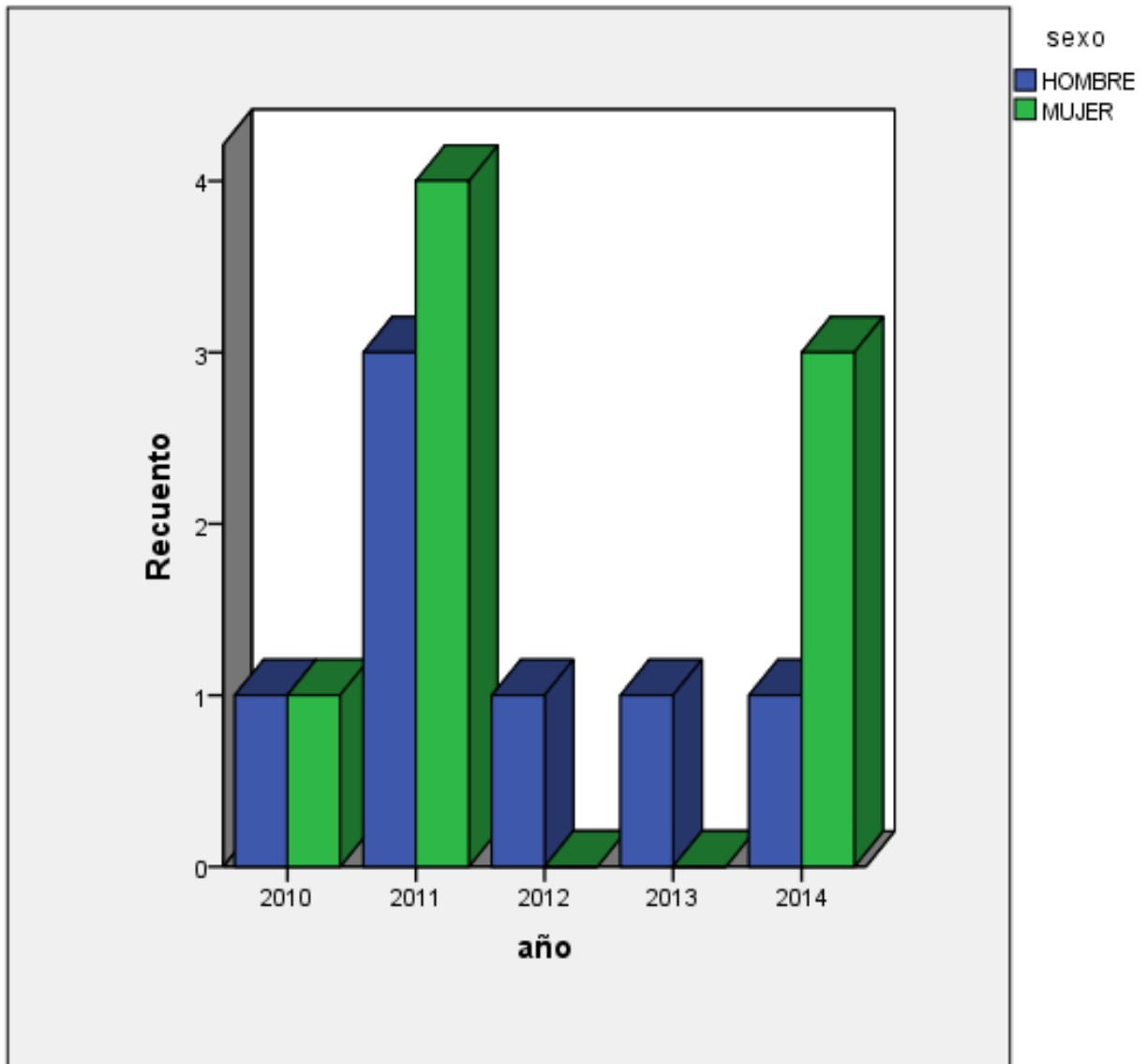
Tabla 14. Descripción del número de casos de rabdomiolisis por estatinas en función de la edad, sexo, fecha y comorbilidades entre Enero 2.010 y Diciembre 2.014 en el Área de Salud de Mérida.

| PACIENTE | EDAD (AÑOS) | SEXO   | ESTATINA COSUMIDA      | COMENTARIO RECOGIDO EN SU HCl  | VALOR MÁXIMO DE CPK | AÑO   |
|----------|-------------|--------|------------------------|--|---------------------|-------|
| 1        | 33          | HOMBRE | ROSUVASTATINA<br>10 mg | "Rabdomiolisis", "Hace dos meses se modificó el tratamiento con estatinas"   | 17.304              | 2.010 |
| 2        | 74          | HOMBRE | ATORVASTATINA<br>20 mg | "Rabdomiolisis", "Se ha retirado Atorvastatina".   | 1.572               | 2.011 |
| 3        | 78          | HOMBRE | ATORVASTATINA<br>10 mg | "Ligera Rabdomiolisis probablemente secundaria a fármacos"(Atorvastatina 10 mg)  | 764                 | 2.011 |
| 4        | 87          | MUJER  | SIMVASTATINA<br>10 mg  | "Rabdomiolisis en probable relación a fármacos", "Se cree que puede estar relacionado con subida de dosis de MADOPAR y LYRICA" Se retira estatina. | 3.448               | 2.014 |
| 5        | 48          | HOMBRE | ATORVASTATINA<br>40 mg | "Rabdomiolisis probablemente medicamentosa"  | 4.668               | 2.011 |
| 6        | 80          | MUJER  | ATORVASTATINA<br>40 mg | "Rabdomiolisis en probable relación con estatina"  | 540                 | 2.011 |
| 7        | 77          | MUJER  | PRAVASTATINA<br>20 mg  | "Rabdomiolisis multifactorial"   | 685                 | 2.014 |
| 8        | 85          | MUJER  | FLUVASTATINA<br>80 mg  | "Rabdomiolisis de probable origen medicamentoso"   | 17.060              | 2.010 |
| 9        | 84          | MUJER  | SIMVASTATINA<br>20 mg  | "Rabdomiolisis" Se retira la estatina.   | 1.989               | 2.014 |
| 10       | 70          | HOMBRE | ATORVASTATINA<br>40 mg | "Rabdomiolisis por estatina"   | 2.735               | 2.014 |
| 11       | 86          | HOMBRE | ATORVASTATINA<br>80 mg | "Rabdomiolisis", "Suspender Prevencor y Secalip"   | 3.050               | 2.013 |

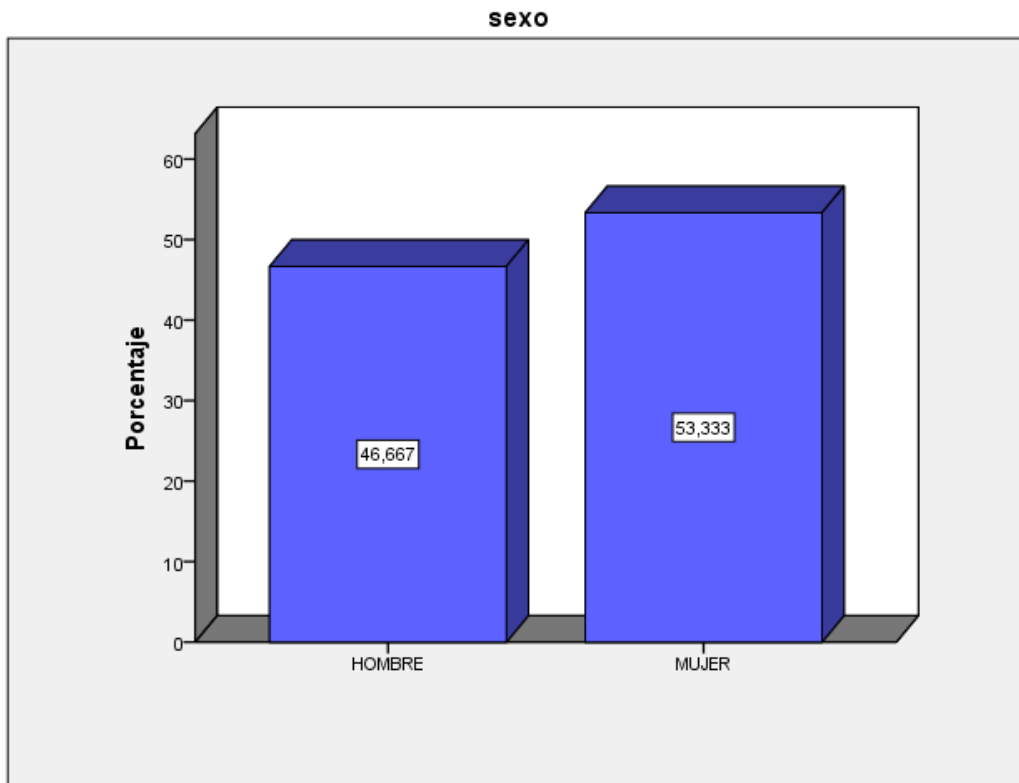
|    |    |        |                        |   |         |       |
|----|----|--------|------------------------|---|---------|-------|
| 12 | 81 | HOMBRE | SIMVASTATINA<br>10 mg  | “Rabdomiolisis a considerar estatina e hipotiroidismo subclínico”   | 5.543   | 2.012 |
| 13 | 37 | MUJER  | SIMVASTATINA<br>10 mg  | “Fracaso renal agudo por rabdomiolisis coincidente con cambio de Pravastatina por Simvastatina”. Posterior recuperación completa de la función renal. | 108.753 | 2.011 |
| 14 | 86 | MUJER  | PRAVASTATINA<br>20 mg  | “Rabdomiolisis autolimitada de origen multifactorial: Pravastatina + esteroides + antibióticos”   | 2.786   | 2.011 |
| 15 | 71 | MUJER  | ATORVASTATINA<br>20 mg | “Rabdomiolisis en probable relación con estatina. Se realizó estudio incluido biopsia muscular sin filiar otra etiología”                             | 1.034   | 2.011 |

Analizando los casos diagnosticados de rabdomiolisis en nuestra población y periodo de estudio, 2.011 fue el año en el que más rabdomiolisis hubo (7 casos), seguido de 2.014 (4 casos). Por su parte, 2.012 y 2.013 fueron los años en los que tuvieron lugar menos eventos (1 caso respectivamente). Además, fijándonos en su distribución por sexo se puede apreciar como existe el mismo número de casos tanto para el sexo femenino (8 casos, 53,34%) como para el sexo masculino (7 casos, 46,67%); hecho que llama la atención si lo comparamos con la distribución por sexo que sigue el total de rabdomiolisis de cualquier etiología (67,4% en hombres frente a 32,6% en mujeres) en donde la distribución se invierte. (Gráficas 10, 11 y 12).

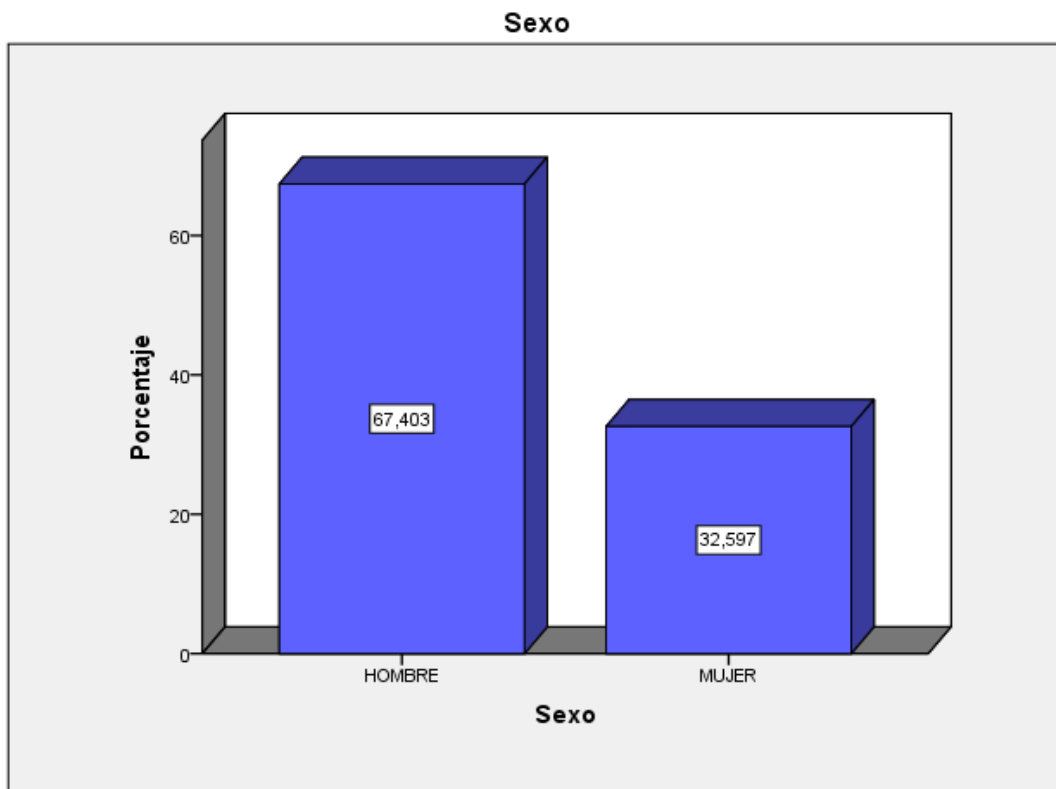
Gráfica 11. Incidencia por sexo y año de las rabdomiolisis por estatinas entre 2.010 y 2.014.



Gráfica 12. Distribución por sexo de las rabdomiolisis por estatinas entre los años 2.010-14.

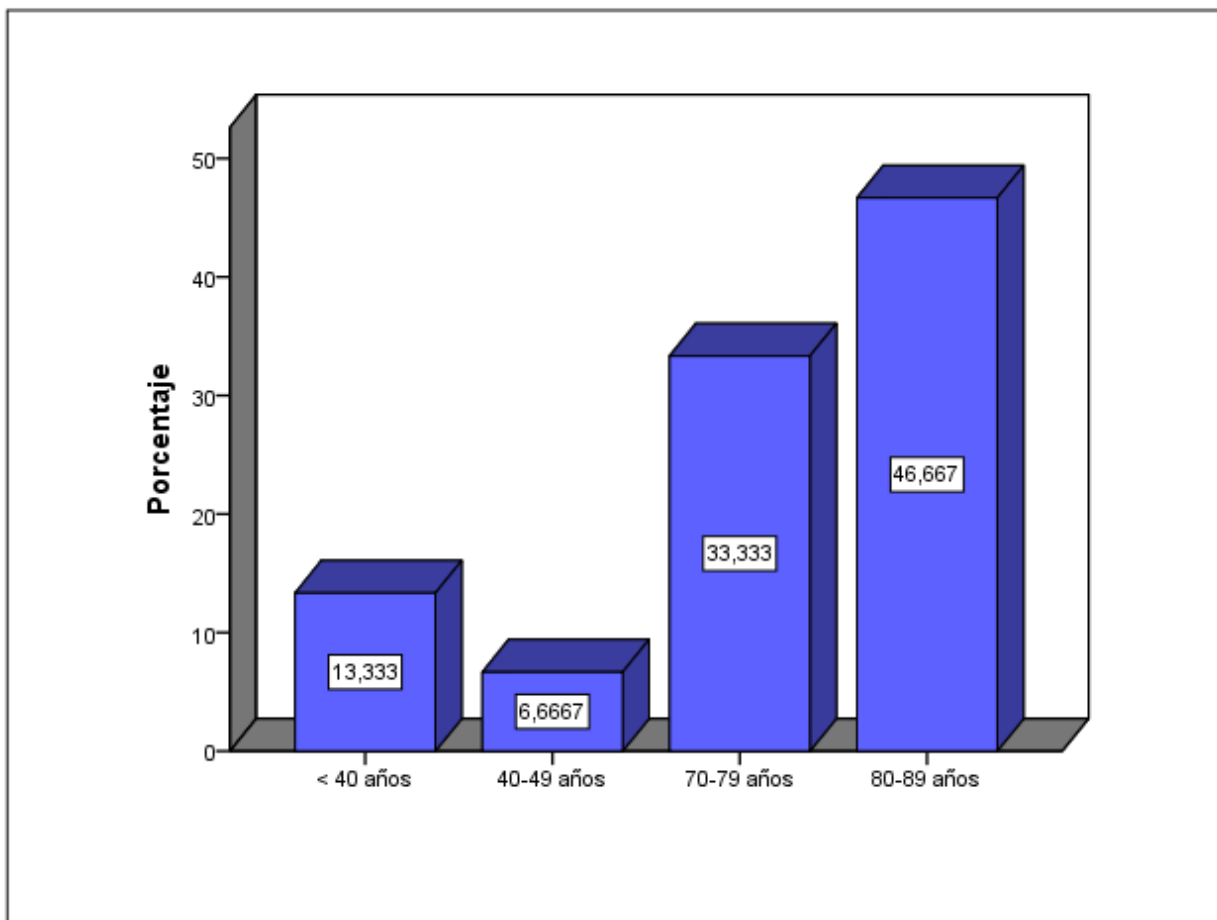


Gráfica 10. Sexo del total de rabdomiolisis de cualquier etiología en el periodo 2.010-2.014. Duplicada para poder apreciar la inversión de la distribución con respecto a la gráfica 12.



También es curiosa la distribución etaria que siguen los casos de rabdomiolisis por estatinas entre los años 2.010 y 2.014, donde el grupo más grande de pacientes con rabdomiolisis por estatinas (40%) tienen edades comprendidas entre los 80-89 años, siendo los pacientes mayores de 70 años los responsables del 80% del total de los eventos (gráfica 13). Estas cifras también contrastan con la distribución por edad del total de rabdomiolisis debidas a cualquier etiología si se clasifican por edad, donde los mayores de 70 años solo alcanzan un 48% de los registros.

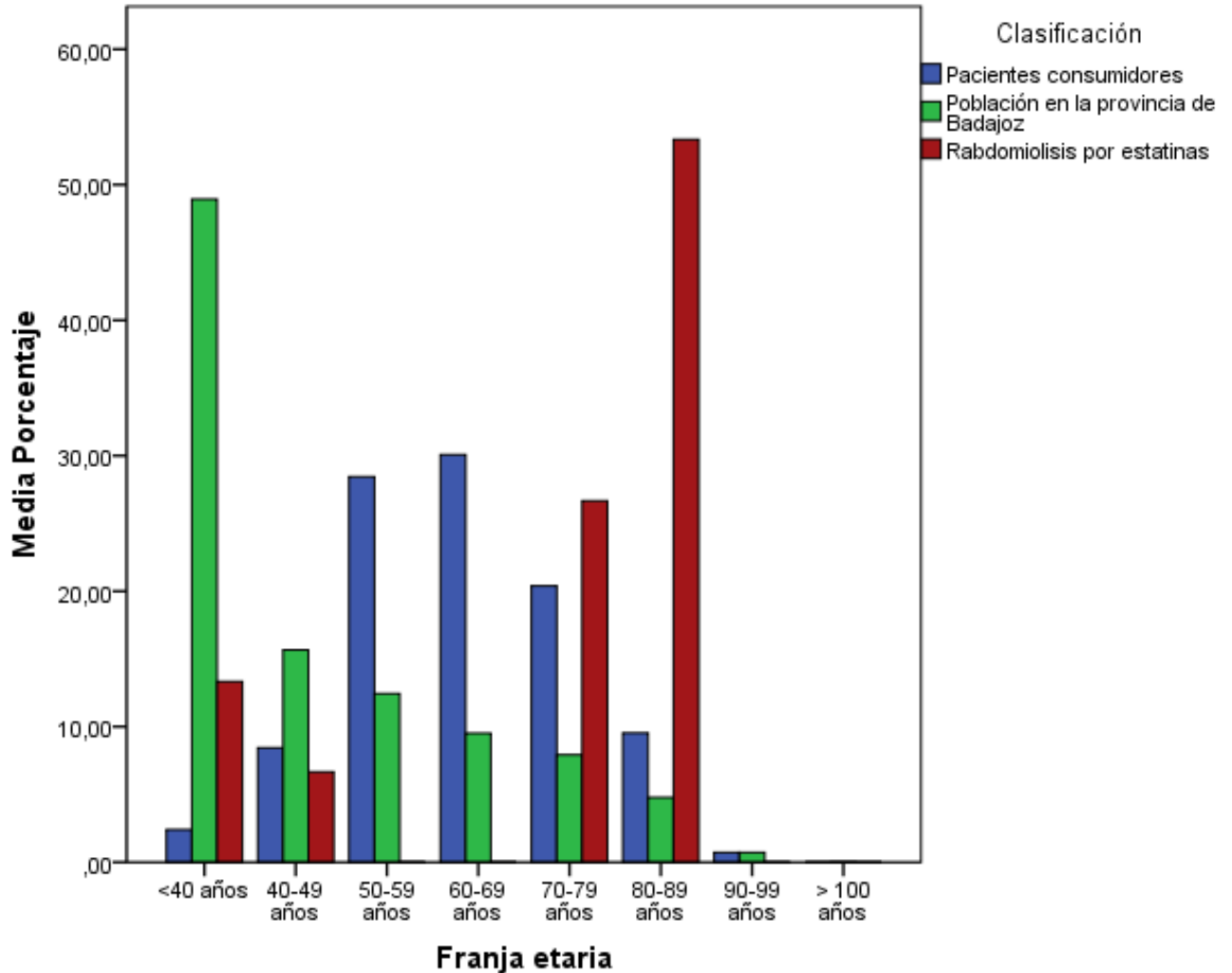
Gráfica 13. Franja etaria de las rabdomiolisis por estatinas entre 2.010 – 2.014.



Se ha comparado la distribución por edad que siguen los pacientes consumidores de estatinas, aquellos pacientes que consumiendo estatinas tuvieron una rabdomiolisis y la población de la provincia de Badajoz en el mismo periodo de tiempo (2.010-2.014) de forma porcentual (gráfica 14).



Gráfica 14. Porcentaje comparado de consumidores de estatinas por edad frente al rabdomiolisis por estatinas y la distribución etaria de la población de la Provincia de Badajoz entre 2.010-14.

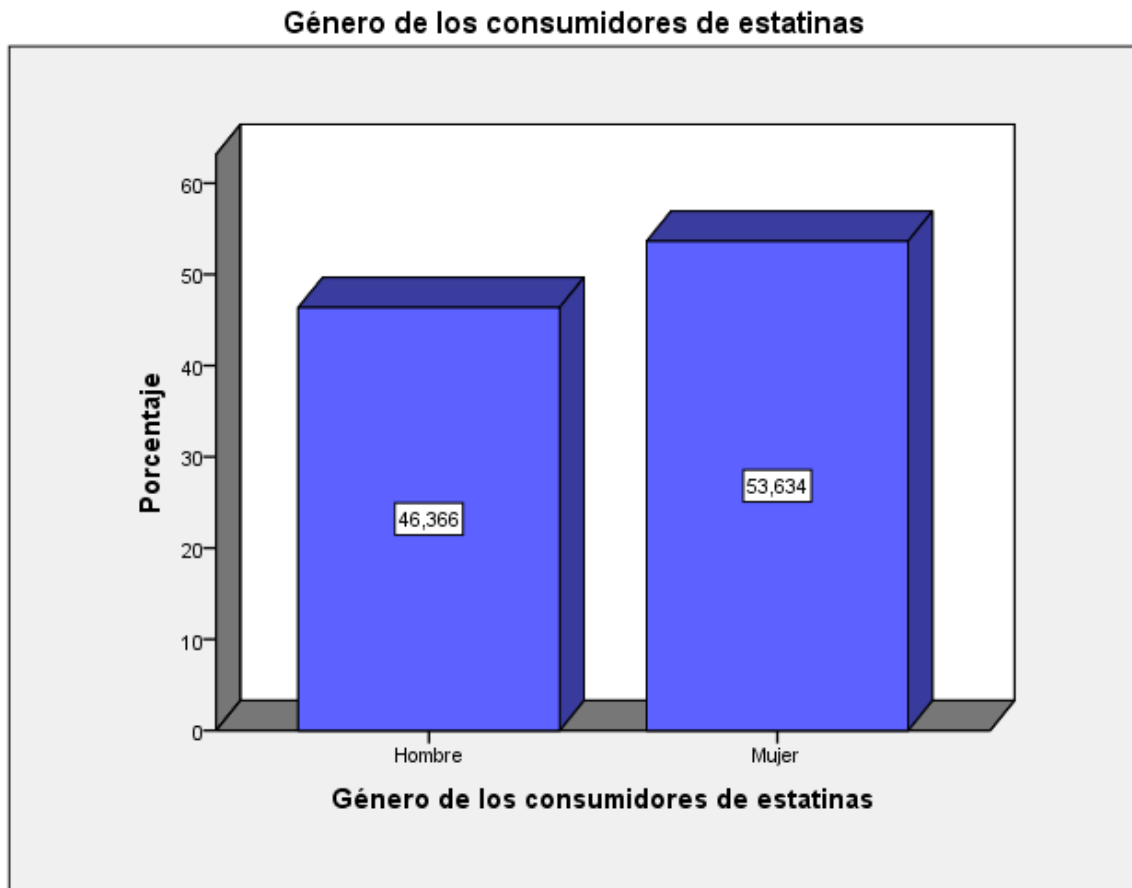


Analizando la gráfica 14 se puede apreciar que el grueso de la población de la provincia de Badajoz (a la cual pertenece Mérida) se encuentra por debajo de los 40 años y disminuye gradualmente por encima de esa cifra ( barras color verde de la gráfica 14). Para el caso del consumo de estatinas la distribución etaria forma una campana de Gauss entono a los 60-69 años, acumulándose el grueso de los pacientes entre los 50-80 años (78,8%) ( barras color azul de la gráfica 14), mientras que en el caso de las rabdomiolisis por estatinas solo el grupo entre los 70-89 años representa un 81% de los casos ( barras color rojo de la gráfica 14). Más concretamente, el subgrupo de población entre los 80-89 años aglutina un 5,9% de la población de la provincia de Badajoz, representando un 9,5% del total del consumo de estatinas en el Área de Salud

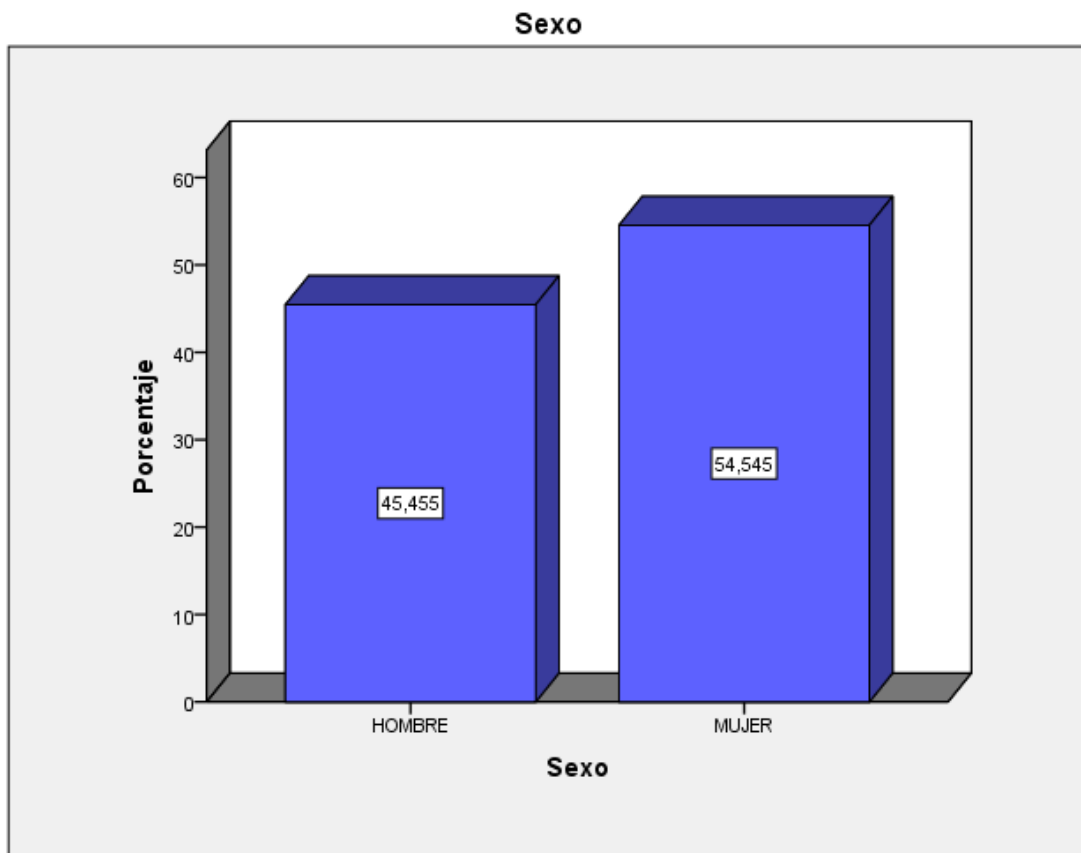
de Mérida y siendo responsable de un 56,2% de los casos de rabdomiolisis por estatinas registradas entre el periodo 2.010-2.014.

Un dato curioso todavía no mencionado resulta de la comparación de la distribución del sexo de los consumidores de estatinas aportada por la base de datos SPFAR entre las fechas Enero 2.010 y Octubre 2.012 con la distribución de las rabdomiolisis por estatinas registradas en el Área de Salud de Mérida entre esas mismas fechas ( gráficas 7 y 15).

Gráfica 7. Distribución por sexo de los consumidores de estatinas según programa SPFAR entre Enero 2.010 y Octubre 2.012. Duplicada para poder apreciar la comparación con la gráfica 15.



Gráfica 15. Distribución por sexo de las rabdomiolisis por estatinas entre Enero 2.010 y Octubre 2.012.



Se puede apreciar como ambas gráficas son prácticamente idénticas pero construidas una con el total de consumidores de estatinas y otra con el total de rabdomiolisis por estatinas. Llama la atención que no haya diferencias significativas con respecto al sexo en nuestra población de estudio entre consumidores de estatinas y las rabdomiolisis causadas por las mismas.

#### FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS PARA EL DESARROLLO DE RABDOMIOLISIS POR ESTATINAS EN EL ÁREA DE SALUD DE MÉRIDA.

Se estudiaron las prevalencias de los diferentes factores de riesgo atribuibles al desarrollo de rabdomiolisis por estatinas descritos en la literatura publicada del total

de las rabdomiolisis registradas entre los años 2.010 y 2.014 en el Área de Salud de Mérida (81)(124)(125). Los factores de riesgo estudiados fueron:

- Edad  $\geq$  70 años.
- Sexo femenino.
- Insuficiencia renal.
- Hipotiroidismo.
- Polifarmacia asociada (considerada como coprescripción de 4 fármacos o más).
- Vida cama-sillón, postración, dependencia para las actividades habituales de la vida diaria.
- Obesidad.
- Cirugía reciente y estados postoperatorios.
- Pluripatología asociada: diabetes mellitus, hipertensión arterial.
- Alcoholismo.

La prevalencia de los distintos factores de riesgo estudiados presentes en los casos de rabdomiolisis por estatinas registradas en el periodo entre 2.010 y 2.014 se expresan en la tabla 15.

Tabla 15. Factores de riesgo presentes en los casos de rabdomiolisis por estatinas estudiados en este trabajo. ♀: femenino, I.R: insuficiencia renal, D.M: diabetes mellitus, HTA: hipertensión arterial.

| Paciente          | Edad > 70 años<br>(nº de años) | Sexo<br>♀ | I.R. | Hipotiroidismo | Polifarmacia: nº de<br>fármacos prescritos | Vida cama<br>sillón | Obesidad | Cirugía reciente | D.M.  | HTA   | Alcoholismo |
|-------------------|--------------------------------|-----------|------|----------------|--|---------------------|----------|------------------|-------|-------|-------------|
| 1                 | No (33)                        | No        | Sí   | Sí             | No: 3                                      | No                  | No       | No               | No    | No    | No          |
| 2                 | Sí (74)                        | No        | No   | No             | Sí: 7                                      | Sí                  | No       | No               | Sí    | Sí    | Sí          |
| 3                 | Sí (78)                        | No        | No   | No             | Sí: 9                                      | Sí                  | No       | No               | No    | Sí    | Sí          |
| 4                 | Sí (87)                        | Sí        | Sí   | No             | Sí: 9                                      | Sí                  | No       | No               | Sí    | Sí    | No          |
| 5                 | No (48)                        | No        | Sí   | No             | Sí: 12                                     | No                  | No       | No               | Sí    | Sí    | No          |
| 6                 | Sí (80)                        | Sí        | No   | No             | Sí: 7                                      | Sí                  | No       | No               | Sí    | Sí    | No          |
| 7                 | Sí (77)                        | Sí        | Sí   | No             | Sí: 10                                     | Sí                  | Sí       | No               | No    | No    | No          |
| 8                 | Sí (85)                        | Sí        | Sí   | No             | Sí: 7                                      | Sí                  | No       | No               | Sí    | No    | No          |
| 9                 | Sí (84)                        | Sí        | No   | No             | Sí: 9                                      | Sí                  | Sí       | Sí               | No    | Sí    | No          |
| 10                | Sí (70)                        | No        | No   | No             | Sí: 8                                      | No                  | No       | Sí               | Sí    | Sí    | Sí          |
| 11                | Sí (86)                        | No        | Sí   | Sí             | Sí:13                                      | No                  | No       | No               | Sí    | Sí    | No          |
| 12                | Sí (81)                        | No        | No   | Sí             | Sí:16                                      | No                  | No       | No               | No    | Sí    | No          |
| 13                | No (37)                        | Sí        | No   | No             | Sí: 8                                      | No                  | No       | No               | No    | No    | No          |
| 14                | Sí (86)                        | Sí        | No   | Sí             | Sí: 10                                     | No                  | No       | No               | No    | Sí    | No          |
| 15                | Sí (71)                        | Sí        | No   | No             | Sí: 17                                     | No                  | No       | No               | No    | Sí    | No          |
| Prevalen-<br>-cia | 80                             | 53,33     | 40   | 26,6           | 93,3                                       | 46,66               | 13,33    | 20               | 46,66 | 73,33 | 20          |

Se puede observar como el factor más prevalente en los casos estudiados es la polifarmacia (considerados como aquellos casos en los que se prescribían simultáneamente 4 fármacos o más). De los pacientes con rabdomiolisis por estatinas estudiados en nuestra serie, un 93,3% estaban en tratamiento con aproximadamente 10 fármacos de media (9,6). Los siguientes factores más prevalentes de los estudiados son la edad mayor o igual a 70 años y la presencia de hipertensión arterial. En nuestra serie parece existir aproximadamente la misma proporción de hombres que de mujeres que desarrollan rabdomiolisis por estatinas.

De la misma manera, se estudió la prevalencia de los mismos factores de riesgo considerados en la tabla 13 en los casos registrados de rabdomiolisis por el resto de etiologías diferentes al consumo de estatinas en el periodo de estudio comprendido entre 2.010 y 2.014. Los resultados se muestran en la tabla 16.

Tabla 16. Factores de riesgo estudiados en el resto de rabdomiolisis distintas a las causadas por estatinas registradas entre 2.010 y 2.014 en el Área de Salud de Mérida.

| FACTORES DE RIESGO ESTUDIADOS | PREVALENCIA |
|-------------------------------|-------------|
| Edad > 70 años                | 45,8%       |
| Sexo femenino                 | 32,0%       |
| Insuficiencia renal crónica   | 5,3%        |
| Hipotiroidismo                | 3,3%        |
| Polifarmacia (> 3 fármacos)   | 53,3%       |
| Vida cama sillón              | 9,2%        |
| Obesidad                      | 7,9%        |
| Cirugía reciente              | 9,9%        |
| Diabetes I o II               | 21,5%       |
| Hipertensión arterial         | 42,5%       |
| Alcoholismo                   | 15,2%       |

Se puede apreciar como de los factores de riesgo estudiados, todos están presentes en la mitad o menos de los casos registrados. La polifarmacia se encuentra prevalente en la mitad de los casos con una media de 7 fármacos prescritos.

### INCIDENCIA ACUMULADA DE RABDOMIOLISIS POR ESTATINAS EN EL ÁREA DE SALUD DE MÉRIDA.

Según los datos de consumidores de estatinas de la base de datos SPFAR, un total de 10.281 individuos consumían estatinas a fecha de 1 de Enero del 2.010. El total de rabdomiolisis por estatinas registradas por los mismos hasta el año 2.014 fue de 9 (tabla 17); lo que supone una incidencia de rabdomiolisis por estatinas de 1 por cada 5.711 consumidores y año.

Tabla 17. Pacientes de la base de datos SPFAR que sufrieron rabdomiolisis por estatinas según el archivo de historias clínicas entre 2.010 y 2.014.

| PACIENTE | EDAD (AÑOS) | SEXO   | TIPO DE ESTATINA | AÑO   | COLURIA | AUMENTO DE CREATININA SÉRICA DE 0.5 mg/dl. | VALOR MÁXIMO DE CPK |
|----------|-------------|--------|------------------|-------|---------|--|---------------------|
| 1        | 85          | MUJER  | FLUVASTATINA     | 2.010 | NO      | SÍ   | 17.060              |
| 2        | 48          | HOMBRE | ATORVASTATINA    | 2.011 | NO      | SÍ   | 4.668               |
| 3        | 80          | MUJER  | ATORVASTATINA    | 2.011 | NO      | NO   | 540                 |
| 4        | 86          | MUJER  | PRAVASTATINA     | 2.011 | NO      | SÍ   | 4.861               |
| 5        | 71          | MUJER  | ATORVASTATINA    | 2.011 | NO      | NO   | 1.034               |
| 6        | 81          | HOMBRE | SÍMVASTATINA     | 2.012 | SÍ      | SÍ   | 5.543               |
| 7        | 86          | MUJER  | ATORVASTATINA    | 2.013 | NO      | SÍ   | 3.050               |
| 8        | 87          | MUJER  | SÍMVASTATINA     | 2.014 | NO      | SÍ   | 3.448               |
| 9        | 77          | MUJER  | PRAVASTASTINA    | 2.014 | NO      | SÍ   | 685                 |

Concretamente, se puede calcular la incidencia de rabdomiolisis por año en función del tipo de estatina consumida, utilizando los datos del total de pacientes en tratamiento con las mismas registradas en la base de datos SPFAR junto con el registro de las rabdomiolisis del Archivo de Historias Clínicas del Hospital de Mérida. Los resultados se muestran en la tabla 18.

Tabla 18. Incidencias calculadas de las diferentes estatinas estudiadas en este trabajo.

| TIPO DE ESTATINA | Nº TOTAL DE PACIENTES CONSUMIDORES DE ESTATINAS EN EL ÁREA DE SALUD DE MÉRIDA | Nº DE PACIENTES CON RABDOMIOLISIS POR ESTATINAS ENTRE 2.010 Y 2.014 | INCIDENCIA DE RABDOMIOLISIS POR TIPO DE ESTATINA Y AÑO EN EL ÁREA DE SALUD DE MÉRIDA |
|------------------|---|---|--|
| Atorvastatina    | 3.955   | 4   | 1 por cada 4.943,75 pacientes  |
| Fluvastatina     | 1.004   | 1   | 1 por cada 1.004 pacientes   |
| Lovastatina      | 196   | 0   | No calculable  |
| Rosuvastatina    | 406   | 0   | No calculable  |
| Simvastatina     | 4.060   | 2   | 1 por cada 10.150 pacientes  |
| Pravastatina     | 1.504   | 2   | 1 por cada 3.760 pacientes.  |

De la misma manera, con los datos presentados también se puede calcular la incidencia de rabdomiolisis por estatinas diagnosticadas entre los años 2.011 -2.014 en función de la estatina consumida en el momento del evento según la información del Archivo de Historias Clínicas del Hospital de Mérida y del número de DDD consumidas por estatina en el mismo periodo de tiempo en el que aparecieron las rabdomiolisis (126)(127). Los resultados se muestran en la tabla 19.



Tabla 19. Cálculo del riesgo de rabdomiolisis por DDD consumidas.

| MEDICACIÓN    | TOTAL DE DDD CONSUMIDAS ENTRE 2.011 Y 2.014 | Nº DE RABDOMIOLISIS CAUSADAS | RIESGO CALCULADO DE INCIDENCIA DE RABDOMIOLISIS   |
|---------------|---|------------------------------|---|
| Atorvastatina | 11.401.852                                  | 7                            | 1 rabdomiolisis por cada 1.628.836 DDD consumidas |
| Simvastatina  | 6.235.436                                   | 4                            | 1 rabdomiolisis por cada 1.558.859 DDD consumidas |
| Pravastatina  | 1.297.636                                   | 2                            | 1 rabdomiolisis por cada 648.818 DDD consumidas   |
| Pitavastatina | 1.517.619                                   | 0                            | No calculable                                     |
| Rosuvastatina | 4.261.446                                   | 0                            | No calculable                                     |
| Fluvastatina  | 713.399,5                                   | 0                            | No calculable                                     |
| Lovastatina   | 126.609,7                                   | 0                            | No calculable                                     |

**ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS DETERMINACIONES DE CPK EN EL LABORATORIO DEL HOSPITAL DE MÉRIDA ENTRE EL 1 DE ENERO DEL 2.010 Y EL 31 DE OCTUBRE DEL 2.012.**

Los resultados obtenidos al analizar el histórico de pruebas del Laboratorio del Hospital de Mérida mostraron lo siguiente: el número de determinaciones solicitadas de la enzima CPK que fueron utilizadas para la elaboración de los diferentes sistemas de screening durante el periodo comprendido entre el 1 de Enero del 2.010 y 31 de Octubre del 2.012 fue de un total 150.695 a 53.911 pacientes distintos.

Así mismo, la distribución de la prioridad de la determinación viene reflejada en la tabla 20 y gráfica 16. El origen de los servicios peticionarios viene explicado en la tabla 21 y gráfica 17.

Tabla 20. Rango de prioridad de las solicitudes de determinación de CPK entre el 1 de Enero del 2.010 y 31 de Octubre del 2.012 en el Área de Salud de Mérida.

| Prioridad                   | Número de determinaciones | Porcentaje con respecto al total |
|-----------------------------|---------------------------|----------------------------------|
| Determinaciones de Urgencia | 97.886                    | 64,96                            |
| Determinaciones de Rutina   | 52.809                    | 35,04                            |

Gráfica 16. Prioridad de las solicitudes de determinaciones de CPK entre el 1 de Enero del 2.010 y 31 de Octubre del 2.012 en el Área de Salud de Mérida.

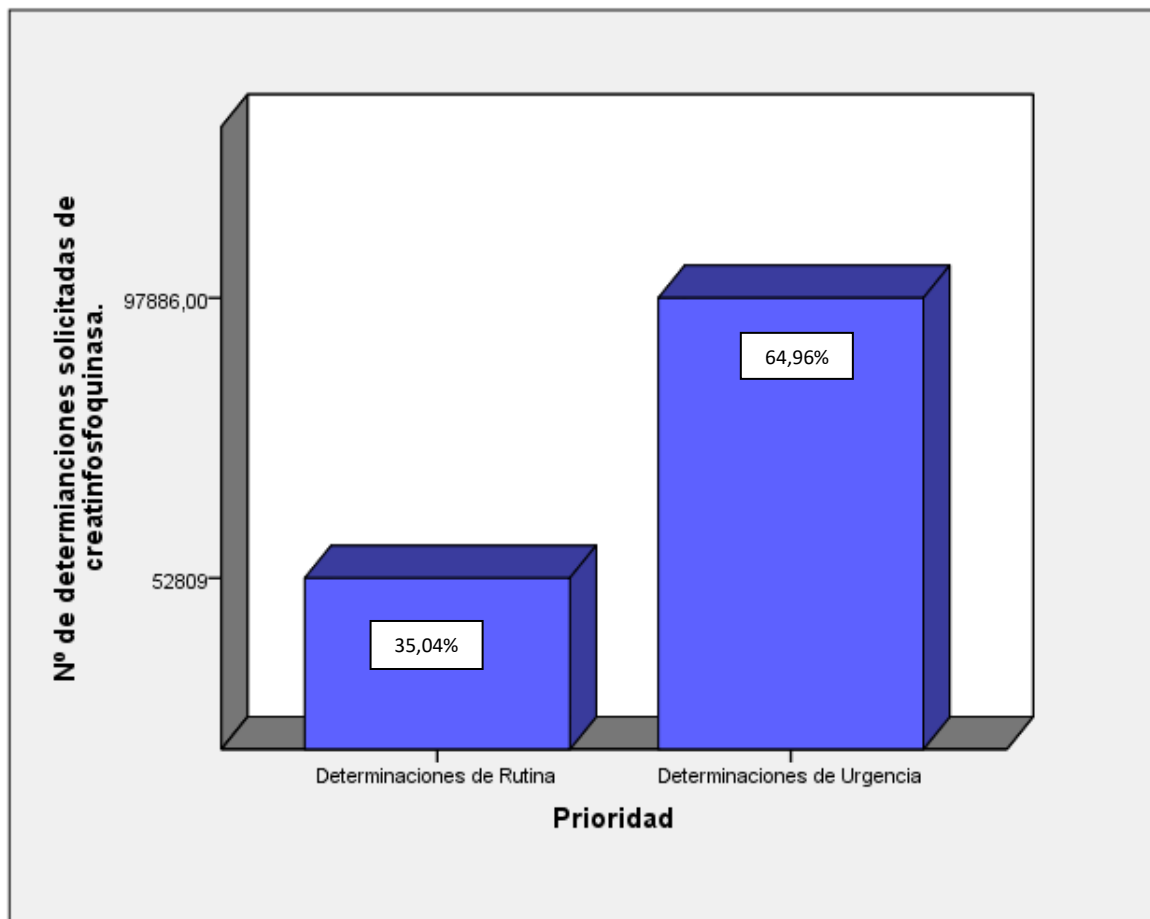
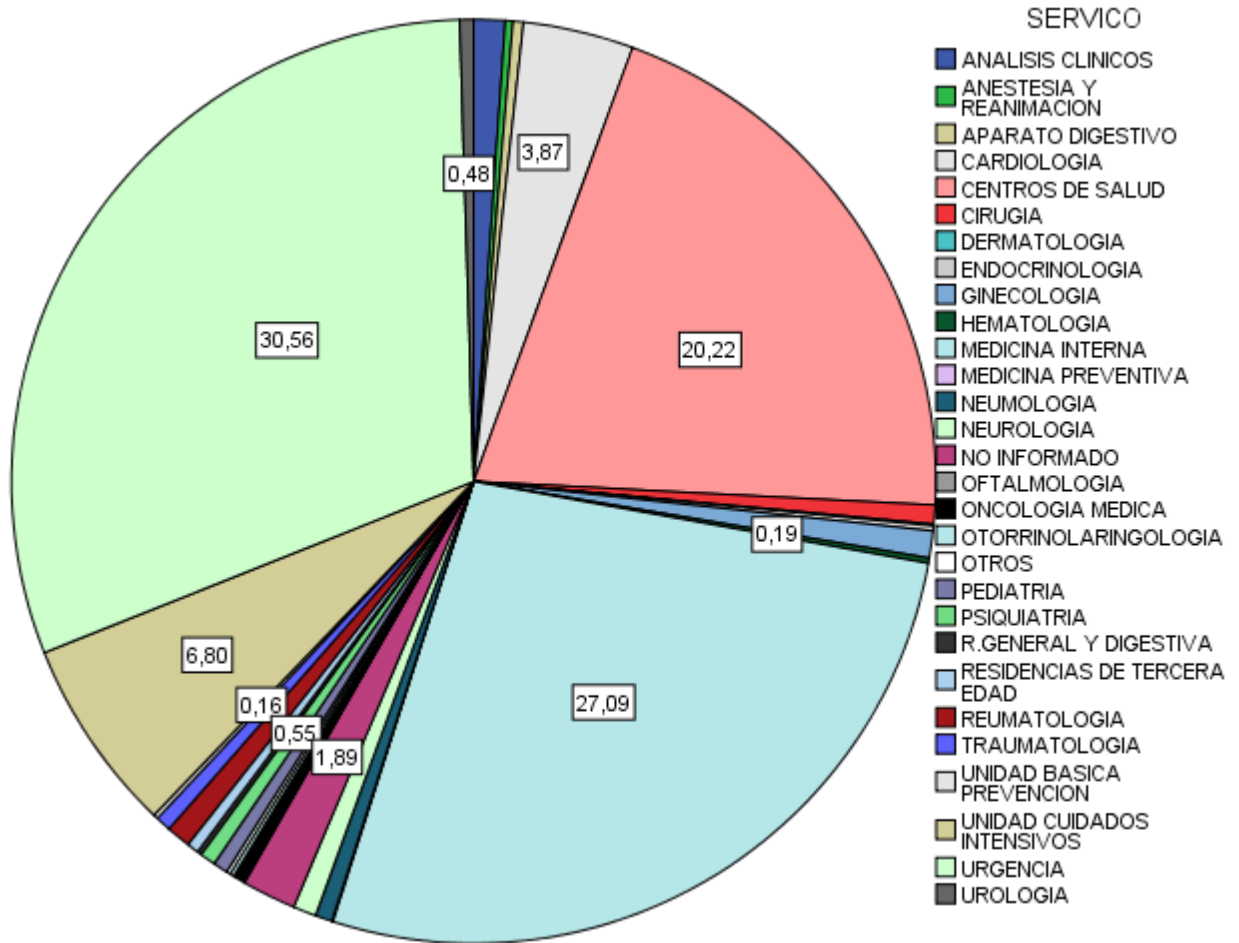


Tabla 21. Porcentaje de las determinaciones de CPK solicitadas por servicio entre Enero del 2.010 y Octubre del 2.012.

| SERVICIO PETICIONARIO       | PORCENTAJE (%) |
|-----------------------------|----------------|
| URGENCIA                    | 30,56          |
| MEDICINA INTERNA            | 27,09          |
| CENTROS DE SALUD            | 20,22          |
| UNIDAD CUIDADOSINTENSIVOS   | 6,80           |
| CARDIOLOGIA                 | 3,87           |
| NO INFORMADO                | 1,89           |
| ANALISIS CLINICOS           | 1,09           |
| GINECOLOGIA                 | 0,94           |
| REUMATOLOGIA                | 0,85           |
| NEUROLOGIA                  | 0,81           |
| CIRUGIA                     | 0,66           |
| NEUMOLOGIA                  | 0,59           |
| PSIQUIATRIA                 | 0,55           |
| TRAUMATOLOGIA               | 0,54           |
| PEDIATRIA                   | 0,51           |
| UROLOGIA                    | 0,48           |
| RESIDENCIAS DE TERCERA EDAD | 0,41           |
| ONCOLOGIA MEDICA            | 0,41           |
| APARATO DIGESTIVO           | 0,36           |
| ANESTESIA Y REANIMACION     | 0,27           |
| HEMATOLOGIA                 | 0,19           |
| ENDOCRINOLOGIA              | 0,18           |
| UNIDAD BASICA PREVENCION    | 0,16           |
| R.GENERAL Y DIGESTIVA       | 0,16           |
| OTORRINOLARINGOLOGIA        | 0,14           |
| OTROS                       | 0,14           |
| DERMATOLOGIA                | 0,06           |
| MEDICINA PREVENTIVA         | 0,04           |
| OFTALMOLOGIA                | 0,03           |

Gráfica 17. Distribución en porcentaje de las determinaciones de CPK solicitadas en el periodo de estudio.



Como se puede apreciar en la tabla 20 y gráfica 17, aproximadamente dos terceras partes (64,96%) de las solicitudes de determinación de CPK tienen una prioridad “urgente” mientras que la tercera parte restante son determinaciones de “rutina”. El servicio que más solicitudes de determinaciones de CPK aglutina es el Servicio de Urgencias del Área de Salud de Mérida seguido de “Medicina Interna”, concentrando ambos más de la mitad de las determinaciones de CPK (57,65%) que se realizaron en el periodo de estudio.

## ELABORACIÓN DE UN SCREENING ANALÍTICO PARA DETECCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS MUSCULARES POR ESTATINAS.

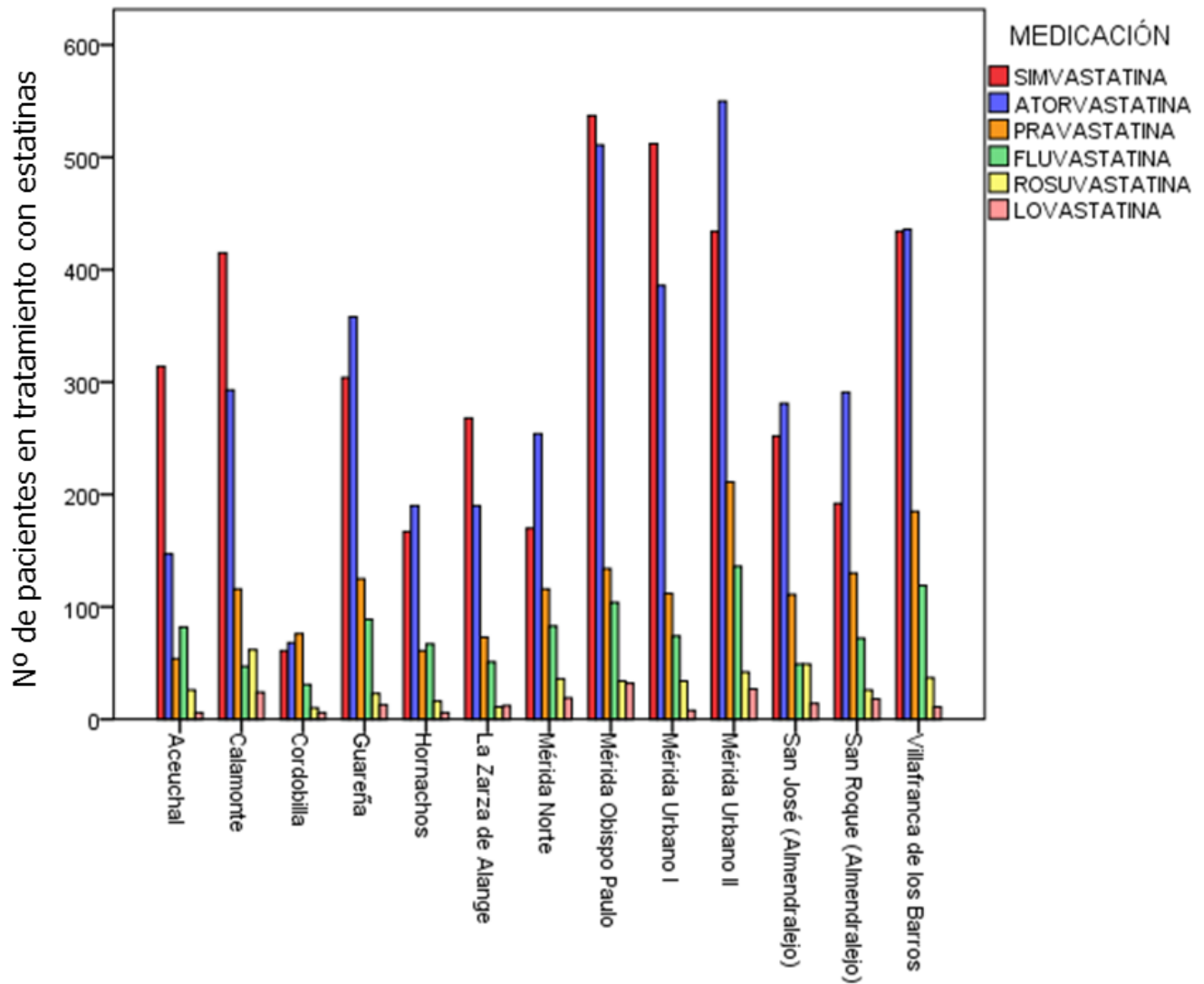
Utilizando como población consumidora de estatinas los pacientes aportados por la base de datos SPFAR, que permite la posibilidad de identificar pacientes consumidores de estatinas por CIP y Equipos de Atención Primaria (EAP) mediante la identificación de prescripciones por recetas y subgrupos terapéuticos, se diseñaron dos sistemas de screening para la detección de reacciones adversas musculares por estatinas analíticamente manifiestas a partir de las determinaciones séricas analizadas de la enzima CPK.

Los resultados de la consulta del número de consumidores por CIP registrados en la base de datos SPFAR que se usaron para la elaboración de los sistemas de screening se muestran en la tabla 22 y gráfica 18:

**Tabla 22. Resumen del número total de CIP con prescripción de estatinas según EAP.**

| CENTRO DE SALUD           | SIMVASTATINA |       | FLUVASTATINA |       | ATORVASTATINA |       | ROSUVASTATINA |     | LOVASTATINA |     | PRAVASTATINA |       | TOTAL DE CONSUMIDORES POR CENTRO DE SALUD |
|---------------------------|--------------|-------|--------------|-------|---------------|-------|---------------|-----|-------------|-----|--------------|-------|---|
|                           | %            | Nº    | %            | Nº    | %             | Nº    | %             | Nº  | %           | Nº  | %            | Nº    |   |
| Aceuchal                  | 49,9         | 314   | 13,0         | 82    | 23,4          | 147   | 4,1           | 26  | 1,0         | 6   | 8,6          | 54    | 629                                       |
| San José (Almendralejo)   | 33,3         | 252   | 6,5          | 49    | 37,2          | 281   | 6,5           | 49  | 1,9         | 14  | 14,7         | 111   | 756                                       |
| San Roque (Almendralejo)  | 26,3         | 192   | 9,9          | 72    | 39,9          | 291   | 3,6           | 26  | 2,5         | 18  | 17,8         | 130   | 729                                       |
| Cordobilla                | 24,2         | 61    | 12,3         | 31    | 27,0          | 68    | 4,0           | 10  | 2,4         | 6   | 30,2         | 76    | 252                                       |
| Guareña                   | 33,3         | 304   | 9,8          | 89    | 39,3          | 358   | 2,5           | 23  | 1,4         | 13  | 13,7         | 125   | 912                                       |
| Hornachos                 | 32,9         | 167   | 13,2         | 67    | 37,5          | 190   | 3,2           | 16  | 1,2         | 6   | 12,0         | 61    | 507                                       |
| Mérida Norte              | 25,1         | 170   | 12,2         | 83    | 37,5          | 254   | 5,3           | 36  | 2,8         | 19  | 17,1         | 116   | 678                                       |
| Mérida Urbano I           | 45,5         | 512   | 6,6          | 74    | 34,3          | 386   | 3,0           | 34  | 0,7         | 8   | 9,9          | 112   | 1.126                                     |
| Mérida Urbano II          | 31,0         | 434   | 9,7          | 136   | 39,3          | 550   | 3,0           | 42  | 1,9         | 27  | 15,1         | 211   | 1.400                                     |
| Mérida Obispo Paulo       | 39,7         | 537   | 7,7          | 104   | 37,8          | 511   | 2,5           | 34  | 2,4         | 32  | 9,9          | 134   | 1.352                                     |
| Villafranca de los Barros | 35,5         | 434   | 9,7          | 119   | 35,7          | 436   | 3,0           | 37  | 0,9         | 11  | 15,1         | 185   | 1.222                                     |
| La Zarza de Alange        | 44,3         | 268   | 8,4          | 51    | 31,4          | 190   | 1,8           | 11  | 2,0         | 12  | 12,1         | 73    | 605                                       |
| Calamonte                 | 43,4         | 415   | 4,9          | 47    | 30,6          | 293   | 6,5           | 62  | 2,5         | 24  | 12,1         | 116   | 957                                       |
| TOTAL DE CONSUMIDORES     | 36,5         | 4.060 | 9,0          | 1.004 | 35,6          | 3.955 | 3,6           | 406 | 1,8         | 196 | 13,5         | 1.504 | 11.125                                    |

Gráfica 18. Número de pacientes consumidores por tipo de estatina y centro de salud en Enero del 2.010 según SP FAR.



El total de pacientes reclutados por la base de datos SP FAR consumidores de alguna de las estatinas estudiadas a fecha de Enero del 2.010 ascendió en un primer momento a 11.125 registros, de los cuales 10.281 eran pacientes sin duplicar y 844 figuraban duplicados como consumidores de varias estatinas simultáneamente.

Mediante el cruzado de datos por CIP del total consumidores de estatinas encontrados en la base de datos SP FAR y el histórico de pruebas del laboratorio del Hospital de Mérida, se encontró que 5.142 consumidores tenían entre las fechas 1 de Enero del 2.010 y 31 de Octubre del 2.012 al menos una determinación de CPK en suero o plasma sanguíneo independientemente del servicio o médico peticionario.

A partir de estos pacientes, se diseñaron dos maneras de utilización de sus niveles séricos de CPK como método de screening para detectar potenciales reacciones adversas musculares por consumo de medicación tipo estatina; es decir detectar miotoxicidad analíticamente manifiesta.

- MÉTODO DE SCREENING I: DETECCIÓN DE POTENCIALES REACCIONES ADVERSAS MUSCULARES EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ESTATINAS EN FUNCIÓN DE LOS DÍAS TRANSCURRIDOS ENTRE ANÁLITICAS.

Para poder llevar a cabo el método de screening I, se obtuvieron los valores séricos de las determinaciones seriadas de CPK ordenados por fecha y nombre de paciente a través del sistema Omega 3000 de Roche Diagnostics® del laboratorio del Hospital de Mérida en nuestro periodo de estudio.

A nivel práctico, no es descabellado pensar que los pacientes potencialmente candidatos a estar sufriendo daño muscular por estatinas no detectado por su MAP, tendrían la mayor parte de sus niveles de CPK analizados formando parte de determinaciones en analíticas de “rutina” solicitadas como control y generalmente espaciados en el tiempo unas de otras, mientras que los pacientes que sufrieran algún otro evento muscular tipo isquémico (IAM), traumático etc... mostrarían aumentos elevados de la enzima CPK en un corto margen de tiempo y analizadas en determinaciones solicitadas principalmente por los diferentes Servicios de Urgencias y Medicina Interna.

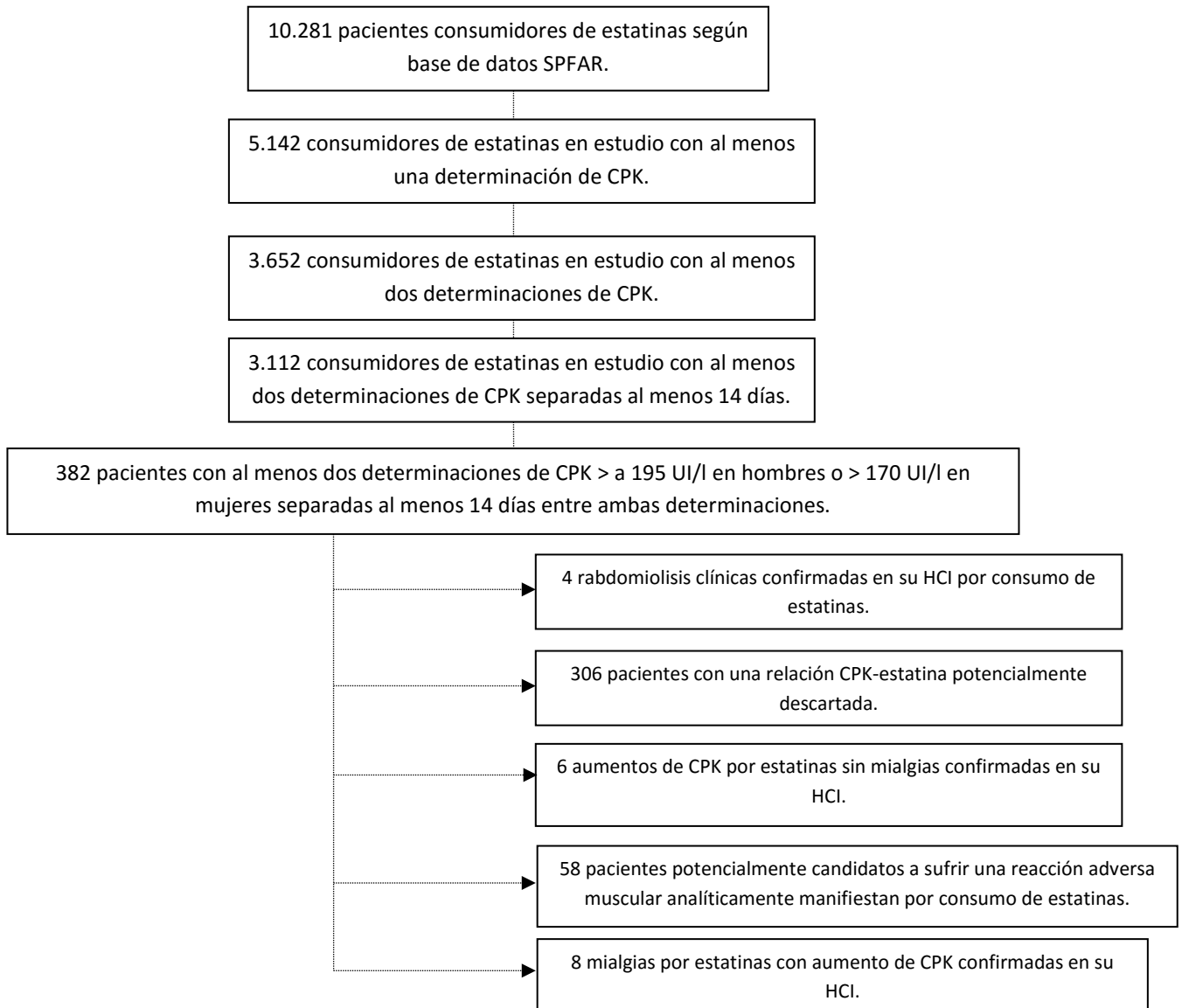
Además, es lógico suponer que los pacientes que se encontrasen con niveles permanentemente patológicos de CPK ( por encima de VLSN) de otra etiología diferente a la medicamentosa (enfermedades musculares, alteraciones musculoesqueléticas etc...) en un primer momento serían fácil de discriminar ante la ausencia de consumo de estatinas y en el caso de que se consumiesen los valores de CPK no fluctuarían frente a modificaciones en el tratamiento hipolipemiante en cuanto a dosis, cambio o suspensión de la estatina.



Para cribar los pacientes que tuvieran niveles de CPK patológicos sostenidos en el tiempo se decidió establecer un colchón de tiempo de 14 días mínimo entre determinaciones de CPK. Este intervalo se escogió según la literatura publicada y se corresponde con un tiempo prudencial para depurar del plasma la práctica totalidad de los marcadores cardíacos en caso de evento isquémico (128)(111). De esta manera, en una primera aproximación no se incluyeron como pacientes candidatos aquellos con cifras de CPK patológicas que distaran un rango inferior a dos semanas en cuanto a su determinación, pues serían con gran probabilidad elevaciones causadas por episodios no medicamentosos. Sin embargo, pacientes con al menos dos determinaciones de CPK con valores patológicos y con una diferencia en tiempo entre estas superior a las dos semanas (14 días), fueron estudiados como potenciales candidatos a sufrir una reacción adversa de tipo muscular atribuibles al consumo de estatinas siempre y cuando éstas fuesen consumidas de manera habitual y mantenida.

Tras aplicar la condición analítica anterior al grupo de consumidores estudiado, un total de 382 pacientes cumplían con el criterio anteriormente exigido (utilizando como valor patológico de CPK 170 UI/l para mujeres y 195 UI/l para hombres). A estos, se les revisó su historial médico basándose en el estudio de su perfil clínico, analítico y farmacológico. El resultado final de la aplicación del método de screening I se resume en la figura 11.

Figura 11. Esquema - resumen de los resultados obtenidos en la aplicación del método de screening I: periodo interanalítico mayor o igual a 14 con dos o más valores de CPK patológicos.



Para conocer el grado de validez del screening se decidió comparar los resultados obtenidos en el método de screening I con el registro de rhabdomyolisis del Archivo de Historias Clínicas del Hospital de Mérida, el cual fue utilizado como “Gold-estándar”.

La revisión del total de rhabdomyolisis por estatinas en el Archivo de Historias Clínicas del Hospital de Mérida mostró que para el mismo periodo y población de estudio se desarrollaron un total de 6 eventos. Por su parte, la aplicación del método de screening I permitió detectar 4 rhabdomyolisis por estatinas (verdaderos positivos (VP)),

descartar a 2.728 consumidores de estatinas sin rabdomiolisis (verdaderos negativos (VN)) y detectar como pacientes susceptibles a revisión a 378 sujetos que no desarrollaron rabdomiolisis (falsos Positivos (FP)); no permitiendo identificar 2 rabdomiolisis por estatinas que se produjeron en nuestro periodo y población de estudio (falsos negativos (FN)). Teniendo en cuenta todos estos datos, pudimos calcular la siguiente validez diagnóstica para el método de screening I:

- Sensibilidad (S): 66,66%
  - Especificidad (E): 87,83%
  - Valor predictivo positivo (VPP): 1,04%
  - Valor predictivo negativo (VPN): 99,92%
- **MÉTODO DE SCREENING II: CRIBADO DE PACIENTES POTENCIALMENTE SUSCEPTIBLES A SUFRIR DAÑO MUSCULAR ANALITICAMENTE DETECTABLE POR SU TRATAMIENTO CON ESTATINAS MEDIANTE LA ELABORACIÓN DE UN FILTRO DE CPK QUE ACTUE COMO CUT-OFF O VALOR DE CORTE.**

Puesto que con la aplicación del primer screening analítico poblacional sólo serían estudiados aquellos pacientes que tuvieran en el periodo de estudio dos o más determinaciones de sus niveles séricos de CPK por encima del valor patológico (identificado por encima de 195 UI/L para hombres y 170 UI/l para mujeres) separadas más de 14 días, se decidió aplicar a la misma población consumidora de inicio ( 10.281 pacientes consumidores de estatinas) otro screening analítico diferente, esta vez poniendo como condición la necesidad de tener un solo valor de CPK sérico analizado por encima de un determinado punto de corte que posteriormente sería definido.

Para ello, en un primer paso se seleccionaron todos los valores de CPK séricos determinados a nuestra población consumidora de estatinas en el periodo de estudio. A todos aquellos pacientes consumidores de estatinas con uno o más niveles séricos de CPK igual o mayor a 1,5 veces el valor límite superior de normalidad (VLSN) (un valor arbitrariamente seleccionado), se les sometió a la misma revisión de su historial

clínico, analítico y farmacológico en busca de datos sugestivo de una potencial reacción adversa muscular por su consumo de estatina.

La decisión de estudiar a los pacientes que presentaban un valor igual o superior a 1,5 su VLSN correspondiente con 297 U/ml de CPK para hombre y 255 para mujeres, atiende a razones meramente operativas:

Por un lado, estas cifras son lo suficientemente bajas como para detectar cualquier tipo de mionecrosis analíticamente manifiesta. Por otro, los pacientes con un valor sérico mayor o igual a 1,5 veces el VLSN de CPK representaban un número versátil de consumidores (668 sujetos), permitiendo realizar una revisión detenida y minuciosa de su historial médico según nuestra metodología descrita (revisión del historial clínico informatizado, analítico y farmacológico). Disminuir más el dintel a partir del cual examinar historiales médicos supondría elevar el número de pacientes susceptibles a ser evaluados (puesto que es más común tener valores cercanos a la normalidad que alejados de ella), disminuyéndose así la posibilidad de encontrar pacientes potenciales candidatos a una relación CPK-estatina positiva. Finalmente, la probabilidad de que existan sujetos con algún problema muscular con valores séricos de CPK inferiores a 1,5 veces su VLSN no detectados en con el método de screening II se ve reducida con el filtro referido en páginas anteriores (método de screening I), al cual se le exigían únicamente 2 valores por encima de su VLSN. Solo quedarían excluidos de ser estudiados aquellos consumidores con un único valor de CPK sérica entre 1 y 1,5 veces su VLSN para CPK (como por ejemplo aquellos sujetos que hayan sufrido un traumatismo, hayan realizado ejercicio, elevaciones inespecíficas etc...); o aquellos con dos o más valores entre 1 y 1,5 veces su VLSN para CPK pero que disten entre sí menos de 14 días (como sucede con eventos isquémicos o infecciones). Por último, problemas musculares no detectados con cifras elevadas de CPK séricas por debajo de nuestro dintel de corte son potencialmente menos peligrosos que aquellos que sí muestren una clara miotoxicidad con hipercekaemia, los cuales sí estarían estudiados. Además, en el caso de ir estos niveles en aumento y constituir un mayor riesgo para el paciente, quedarían incluidos como candidatos a estudio en el momento en el que se muestren cifras superiores de CPK a las de nuestro dintel de corte.

- UTILIDAD DE ESTABLECER UN VALOR DE CUT-OFF PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA.

Tras establecer el valor de 1,5 veces el VLSN para determinaciones séricas de CPK como dintel de corte a partir del cual empezar a estudiar sujetos, se revisó minuciosamente la HCl, el histórico analítico y el registro de tratamientos farmacológicos de todos los consumidores que cumplían la condición anterior.

Los resultados obtenidos de la aplicación del método de screening II se engloban en la tabla 23:

Tabla 23. Resultados de la aplicación de un screening poblacional de CPK basado en un punto de corte superior a 1,5 veces su VLSN.

|   |       |
|---|-------|
| Total de pacientes consumidores de estatinas con al menos una determinación de CPK según la base de datos SPFAR.  | 5.142 |
| Total de pacientes consumidores de estatinas con CPK patológica $\geq 1,5$ el VLSN.   | 668   |
| Total de pacientes consumidores “potencialmente descartados” tras la revisión de su historial médico.   | 557   |
| Total de pacientes sospechosos de sufrir daño muscular por consumo de estatina con CPK patológica $\geq 1,5$ el VLSN (no confirmados por su HCl) tras la revisión de su historial médico. | 90    |
| Total de pacientes consumidores de estatinas con determinaciones de CPK $\geq 1,5$ el VLSN causadas por éstas y confirmadas en su HCl.  | 8     |
| Total de pacientes consumidores de estatinas con mialgias causadas por su tratamiento con estas confirmadas en su HCl.  | 7     |
| Total de pacientes consumidores de estatinas con rabdomiolisis clínica causada por su tratamiento con éstas confirmadas en su HCl.  | 6     |
| Total de pacientes con CPK $\geq 1,5$ veces su VLSN sin HCl.  | 4     |

Una vez terminada la revisión sistemática de los historiales médicos de aquellos pacientes consumidores de estatinas que cumplían analíticamente la condición de presentar uno o más valores de CPK  $\geq 1,5$  veces su VLSN, se ordenaron de menor a

mayor los niveles séricos de CPK que presentaron en sus respectivas analíticas, para poder establecer diferentes puntos de corte tanto para hombres como para mujeres. De la misma manera se calcularon los VN, VP, FN, FP; así como la sensibilidad, especificidad y valores predictivos para la detección de rhabdomiolisis clínica y daño muscular. Así se diferenciaron ambas patologías por sexo en función de cada nivel de CPK estudiado. Los resultados se muestran en las tablas 24-27.

Nota: las tablas fueron elaboradas con valores hasta un máximo de 10 veces el VLSN; límite en el que según algunos autores aconsejan la suspensión del tratamiento con estatinas (81)(107)(129)(130).

Tabla 24. Capacidad diagnóstica de los niveles de CPK para hombres en la detección de rbdomiolisis por estatinas. VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo.

| CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LOS NIVELES DE CPK PARA LA DETECCIÓN DE RABDOMIOLISIS CLINICAS POR ESTATINAS EN HOMBRES |                      |                  |                      |                  |              |               |       |     |
|--|----------------------|------------------|----------------------|------------------|--------------|---------------|-------|-----|
| VALOR DE CPK (U/ml)  | VERDADEROS POSITIVOS | FALSOS POSITIVOS | VERDADEROS NEGATIVOS | FALSOS NEGATIVOS | SENSIBILIDAD | ESPECIFICIDAD | VPP   | VPN |
| 292  | 2                    | 369              | 0                    | 0                | 1            | 0,000         | 0,005 | -   |
| 300  | 2                    | 346              | 23                   | 0                | 1            | 0,062         | 0,006 | 1   |
| 325  | 2                    | 310              | 59                   | 0                | 1            | 0,160         | 0,006 | 1   |
| 350  | 2                    | 287              | 82                   | 0                | 1            | 0,222         | 0,007 | 1   |
| 375  | 2                    | 255              | 114                  | 0                | 1            | 0,309         | 0,008 | 1   |
| 400  | 2                    | 234              | 135                  | 0                | 1            | 0,366         | 0,008 | 1   |
| 425  | 2                    | 212              | 157                  | 0                | 1            | 0,425         | 0,009 | 1   |
| 450  | 2                    | 190              | 179                  | 0                | 1            | 0,485         | 0,010 | 1   |
| 475  | 2                    | 168              | 201                  | 0                | 1            | 0,545         | 0,012 | 1   |
| 500  | 2                    | 158              | 211                  | 0                | 1            | 0,572         | 0,013 | 1   |
| 525  | 2                    | 144              | 225                  | 0                | 1            | 0,610         | 0,014 | 1   |
| 550  | 2                    | 133              | 236                  | 0                | 1            | 0,640         | 0,015 | 1   |
| 575  | 2                    | 125              | 244                  | 0                | 1            | 0,661         | 0,016 | 1   |
| 600  | 2                    | 120              | 249                  | 0                | 1            | 0,675         | 0,016 | 1   |
| 625  | 2                    | 115              | 254                  | 0                | 1            | 0,688         | 0,017 | 1   |
| 650  | 2                    | 111              | 258                  | 0                | 1            | 0,699         | 0,018 | 1   |
| 675  | 2                    | 106              | 263                  | 0                | 1            | 0,713         | 0,019 | 1   |
| 700  | 2                    | 98               | 271                  | 0                | 1            | 0,734         | 0,020 | 1   |
| 725  | 2                    | 97               | 272                  | 0                | 1            | 0,737         | 0,020 | 1   |
| 750  | 2                    | 93               | 276                  | 0                | 1            | 0,748         | 0,021 | 1   |
| 775  | 2                    | 90               | 279                  | 0                | 1            | 0,756         | 0,022 | 1   |
| 800  | 2                    | 85               | 284                  | 0                | 1            | 0,770         | 0,023 | 1   |
| 825  | 2                    | 80               | 289                  | 0                | 1            | 0,783         | 0,024 | 1   |
| 850  | 2                    | 74               | 295                  | 0                | 1            | 0,799         | 0,026 | 1   |
| 875  | 2                    | 70               | 299                  | 0                | 1            | 0,810         | 0,028 | 1   |
| 900  | 2                    | 66               | 303                  | 0                | 1            | 0,821         | 0,029 | 1   |
| 925  | 2                    | 64               | 305                  | 0                | 1            | 0,827         | 0,030 | 1   |
| 950  | 2                    | 61               | 308                  | 0                | 1            | 0,835         | 0,032 | 1   |
| 975  | 2                    | 61               | 308                  | 0                | 1            | 0,835         | 0,032 | 1   |
| 1000   | 2                    | 58               | 311                  | 0                | 1            | 0,843         | 0,033 | 1   |
| 1025   | 2                    | 56               | 313                  | 0                | 1            | 0,848         | 0,034 | 1   |
| 1050   | 2                    | 53               | 316                  | 0                | 1            | 0,856         | 0,036 | 1   |
| 1075   | 2                    | 50               | 319                  | 0                | 1            | 0,864         | 0,038 | 1   |
| 1100   | 2                    | 48               | 321                  | 0                | 1            | 0,870         | 0,040 | 1   |
| 1125   | 2                    | 47               | 322                  | 0                | 1            | 0,873         | 0,041 | 1   |
| 1150   | 2                    | 46               | 323                  | 0                | 1            | 0,875         | 0,042 | 1   |
| 1175   | 2                    | 44               | 325                  | 0                | 1            | 0,881         | 0,043 | 1   |
| 1200   | 2                    | 44               | 325                  | 0                | 1            | 0,881         | 0,043 | 1   |
| 1225   | 2                    | 42               | 327                  | 0                | 1            | 0,886         | 0,045 | 1   |
| 1250   | 2                    | 41               | 328                  | 0                | 1            | 0,889         | 0,047 | 1   |
| 1275   | 2                    | 41               | 328                  | 0                | 1            | 0,889         | 0,047 | 1   |
| 1300   | 2                    | 36               | 333                  | 0                | 1            | 0,902         | 0,053 | 1   |
| 1325   | 2                    | 35               | 334                  | 0                | 1            | 0,905         | 0,054 | 1   |
| 1350   | 2                    | 35               | 334                  | 0                | 1            | 0,905         | 0,054 | 1   |
| 1375   | 2                    | 34               | 335                  | 0                | 1            | 0,908         | 0,056 | 1   |

|      |   |    |     |   |   |       |       |   |
|------|---|----|-----|---|---|-------|-------|---|
| 1400 | 2 | 31 | 338 | 0 | 1 | 0,916 | 0,061 | 1 |
| 1425 | 2 | 30 | 339 | 0 | 1 | 0,919 | 0,063 | 1 |
| 1450 | 2 | 29 | 340 | 0 | 1 | 0,921 | 0,065 | 1 |
| 1475 | 2 | 28 | 341 | 0 | 1 | 0,924 | 0,067 | 1 |
| 1500 | 2 | 27 | 342 | 0 | 1 | 0,927 | 0,069 | 1 |
| 1525 | 2 | 27 | 342 | 0 | 1 | 0,927 | 0,069 | 1 |
| 1550 | 2 | 26 | 343 | 0 | 1 | 0,930 | 0,071 | 1 |
| 1575 | 2 | 24 | 345 | 0 | 1 | 0,935 | 0,077 | 1 |
| 1600 | 2 | 24 | 345 | 0 | 1 | 0,935 | 0,077 | 1 |
| 1625 | 2 | 23 | 346 | 0 | 1 | 0,938 | 0,080 | 1 |
| 1650 | 2 | 23 | 346 | 0 | 1 | 0,938 | 0,080 | 1 |
| 1675 | 2 | 23 | 346 | 0 | 1 | 0,938 | 0,080 | 1 |
| 1700 | 2 | 21 | 348 | 0 | 1 | 0,943 | 0,087 | 1 |
| 1725 | 2 | 20 | 349 | 0 | 1 | 0,946 | 0,091 | 1 |
| 1750 | 2 | 20 | 349 | 0 | 1 | 0,946 | 0,091 | 1 |
| 1775 | 2 | 20 | 349 | 0 | 1 | 0,946 | 0,091 | 1 |
| 1800 | 2 | 20 | 349 | 0 | 1 | 0,946 | 0,091 | 1 |
| 1825 | 2 | 18 | 351 | 0 | 1 | 0,951 | 0,100 | 1 |
| 1850 | 2 | 18 | 351 | 0 | 1 | 0,951 | 0,100 | 1 |
| 1875 | 2 | 18 | 351 | 0 | 1 | 0,951 | 0,100 | 1 |
| 1900 | 2 | 18 | 351 | 0 | 1 | 0,951 | 0,100 | 1 |
| 1925 | 2 | 18 | 351 | 0 | 1 | 0,951 | 0,100 | 1 |
| 1950 | 2 | 16 | 353 | 0 | 1 | 0,956 | 0,111 | 1 |



Tabla 25. Capacidad diagnóstica de los niveles de CPK para hombres en la detección de afectación muscular (mialgias, calambres, debilidad...) por estatinas analíticamente detectable. VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo.

| CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LOS NIVELES DE CPK PARA LA DETECCIÓN DE MIALGIAS POR ESTATINAS EN HOMBRES |                      |                  |                      |                  |              |               |       |       |
|--|----------------------|------------------|----------------------|------------------|--------------|---------------|-------|-------|
| VALOR DE CPK (U/ml)  | VERDADEROS POSITIVOS | FALSOS POSITIVOS | VERDADEROS NEGATIVOS | FALSOS NEGATIVOS | SENSIBILIDAD | ESPECIFICIDAD | VPP   | VPN   |
| 292  | 4                    | 367              | 0                    | 0                | 1            | 0             | 0,011 | -     |
| 300  | 4                    | 344              | 23                   | 0                | 1            | 0,063         | 0,011 | 1     |
| 325  | 4                    | 308              | 59                   | 0                | 1            | 0,161         | 0,013 | 1     |
| 350  | 4                    | 285              | 82                   | 0                | 1            | 0,223         | 0,014 | 1     |
| 375  | 4                    | 253              | 114                  | 0                | 1            | 0,311         | 0,016 | 1     |
| 400  | 4                    | 232              | 135                  | 0                | 1            | 0,368         | 0,017 | 1     |
| 425  | 4                    | 210              | 157                  | 0                | 1            | 0,428         | 0,019 | 1     |
| 450  | 4                    | 188              | 179                  | 0                | 1            | 0,488         | 0,021 | 1     |
| 475  | 3                    | 167              | 200                  | 1                | 0,75         | 0,545         | 0,018 | 0,995 |
| 500  | 2                    | 158              | 209                  | 2                | 0,5          | 0,569         | 0,013 | 0,991 |
| 525  | 2                    | 144              | 223                  | 2                | 0,5          | 0,608         | 0,014 | 0,991 |
| 550  | 1                    | 134              | 233                  | 3                | 0,25         | 0,635         | 0,007 | 0,987 |
| 575  | 1                    | 126              | 241                  | 3                | 0,25         | 0,657         | 0,008 | 0,988 |
| 600  | 1                    | 121              | 246                  | 3                | 0,25         | 0,670         | 0,008 | 0,988 |
| 625  | 1                    | 116              | 251                  | 3                | 0,25         | 0,684         | 0,009 | 0,988 |
| 650  | 1                    | 112              | 255                  | 3                | 0,25         | 0,695         | 0,009 | 0,988 |
| 675  | 1                    | 108              | 261                  | 3                | 0,25         | 0,707         | 0,009 | 0,989 |
| 700  | 1                    | 99               | 268                  | 3                | 0,25         | 0,730         | 0,010 | 0,989 |
| 725  | 1                    | 98               | 269                  | 3                | 0,25         | 0,733         | 0,010 | 0,989 |
| 750  | 1                    | 94               | 273                  | 3                | 0,25         | 0,744         | 0,011 | 0,989 |
| 775  | 1                    | 91               | 276                  | 3                | 0,25         | 0,752         | 0,011 | 0,989 |
| 800  | 1                    | 87               | 280                  | 3                | 0,25         | 0,763         | 0,011 | 0,989 |
| 825  | 1                    | 76               | 291                  | 3                | 0,25         | 0,793         | 0,013 | 0,990 |
| 850  | 1                    | 75               | 292                  | 3                | 0,25         | 0,796         | 0,013 | 0,990 |
| 875  | 1                    | 71               | 296                  | 3                | 0,25         | 0,807         | 0,014 | 0,990 |
| 900  | 1                    | 67               | 300                  | 3                | 0,25         | 0,817         | 0,015 | 0,990 |
| 925  | 1                    | 65               | 302                  | 3                | 0,25         | 0,823         | 0,015 | 0,990 |
| 950  | 1                    | 62               | 305                  | 3                | 0,25         | 0,831         | 0,016 | 0,990 |
| 975  | 1                    | 62               | 305                  | 3                | 0,25         | 0,831         | 0,016 | 0,990 |
| 1000   | 1                    | 59               | 308                  | 3                | 0,25         | 0,839         | 0,017 | 0,990 |
| 1025   | 0                    | 58               | 309                  | 4                | 0            | 0,842         | 0     | 0,987 |
| 1050   | 0                    | 55               | 312                  | 4                | 0            | 0,850         | 0     | 0,987 |
| 1075   | 0                    | 52               | 315                  | 4                | 0            | 0,858         | 0     | 0,987 |
| 1100   | 0                    | 50               | 317                  | 4                | 0            | 0,864         | 0     | 0,988 |
| 1125   | 0                    | 49               | 318                  | 4                | 0            | 0,866         | 0     | 0,988 |
| 1150   | 0                    | 48               | 319                  | 4                | 0            | 0,869         | 0     | 0,988 |
| 1175   | 0                    | 46               | 321                  | 4                | 0            | 0,875         | 0     | 0,988 |
| 1200   | 0                    | 46               | 321                  | 4                | 0            | 0,875         | 0     | 0,988 |
| 1225   | 0                    | 44               | 323                  | 4                | 0            | 0,880         | 0     | 0,988 |
| 1250   | 0                    | 43               | 324                  | 4                | 0            | 0,883         | 0     | 0,988 |
| 1275   | 0                    | 43               | 324                  | 4                | 0            | 0,883         | 0     | 0,988 |
| 1300   | 0                    | 38               | 329                  | 4                | 0            | 0,896         | 0     | 0,988 |
| 1325   | 0                    | 37               | 330                  | 4                | 0            | 0,899         | 0     | 0,988 |
| 1350   | 0                    | 37               | 330                  | 4                | 0            | 0,899         | 0     | 0,988 |
| 1375   | 0                    | 36               | 331                  | 4                | 0            | 0,902         | 0     | 0,988 |
| 1400   | 0                    | 33               | 334                  | 4                | 0            | 0,910         | 0     | 0,988 |
| 1425   | 0                    | 32               | 335                  | 4                | 0            | 0,913         | 0     | 0,988 |

|      |   |    |     |   |   |       |   |       |
|------|---|----|-----|---|---|-------|---|-------|
| 1450 | 0 | 31 | 336 | 4 | 0 | 0,916 | 0 | 0,988 |
| 1475 | 0 | 30 | 337 | 4 | 0 | 0,918 | 0 | 0,988 |
| 1500 | 0 | 29 | 338 | 4 | 0 | 0,921 | 0 | 0,988 |
| 1525 | 0 | 29 | 338 | 4 | 0 | 0,921 | 0 | 0,988 |
| 1550 | 0 | 28 | 339 | 4 | 0 | 0,924 | 0 | 0,988 |
| 1575 | 0 | 26 | 341 | 4 | 0 | 0,929 | 0 | 0,988 |
| 1600 | 0 | 26 | 341 | 4 | 0 | 0,929 | 0 | 0,988 |
| 1625 | 0 | 25 | 342 | 4 | 0 | 0,932 | 0 | 0,988 |
| 1650 | 0 | 25 | 342 | 4 | 0 | 0,932 | 0 | 0,988 |
| 1675 | 0 | 25 | 342 | 4 | 0 | 0,932 | 0 | 0,988 |
| 1700 | 0 | 25 | 342 | 4 | 0 | 0,932 | 0 | 0,988 |
| 1725 | 0 | 24 | 343 | 4 | 0 | 0,935 | 0 | 0,988 |
| 1750 | 0 | 24 | 343 | 4 | 0 | 0,935 | 0 | 0,988 |
| 1775 | 0 | 24 | 343 | 4 | 0 | 0,935 | 0 | 0,988 |
| 1800 | 0 | 22 | 345 | 4 | 0 | 0,940 | 0 | 0,989 |
| 1825 | 0 | 22 | 345 | 4 | 0 | 0,940 | 0 | 0,989 |
| 1850 | 0 | 22 | 345 | 4 | 0 | 0,940 | 0 | 0,989 |
| 1875 | 0 | 22 | 345 | 4 | 0 | 0,940 | 0 | 0,989 |
| 1900 | 0 | 22 | 345 | 4 | 0 | 0,940 | 0 | 0,989 |
| 1925 | 0 | 22 | 345 | 4 | 0 | 0,940 | 0 | 0,989 |
| 1950 | 0 | 20 | 347 | 4 | 0 | 0,945 | 0 | 0,989 |

Tabla 26. Capacidad diagnóstica de los niveles de CPK para mujeres en la detección de rabdomiolisis por estatinas. VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo.

| CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LOS NIVELES DE CPK PARA LA DETECCIÓN DE RABDOMIOLISIS CLÍNICAS POR ESTATINAS EN MUJERES |                      |                  |                      |                  |              |               |       |       |
|--|----------------------|------------------|----------------------|------------------|--------------|---------------|-------|-------|
| VALOR DE CPK (U/ml)  | VERDADEROS POSITIVOS | FALSOS POSITIVOS | VERDADEROS NEGATIVOS | FALSOS NEGATIVOS | SENSIBILIDAD | ESPECIFICIDAD | VPP   | VPN   |
| 255  | 4                    | 293              | 0                    | 0                | 1            | 0             | 0,013 | -     |
| 275  | 4                    | 265              | 28                   | 0                | 1            | 0,096         | 0,015 | 1     |
| 300  | 4                    | 231              | 62                   | 0                | 1            | 0,212         | 0,017 | 1     |
| 325  | 4                    | 202              | 91                   | 0                | 1            | 0,311         | 0,019 | 1     |
| 350  | 4                    | 172              | 121                  | 0                | 1            | 0,413         | 0,023 | 1     |
| 375  | 4                    | 158              | 135                  | 0                | 1            | 0,461         | 0,025 | 1     |
| 400  | 4                    | 147              | 146                  | 0                | 1            | 0,498         | 0,026 | 1     |
| 425  | 4                    | 137              | 156                  | 0                | 1            | 0,532         | 0,028 | 1     |
| 450  | 4                    | 127              | 166                  | 0                | 1            | 0,567         | 0,031 | 1     |
| 475  | 4                    | 109              | 184                  | 0                | 1            | 0,628         | 0,035 | 1     |
| 500  | 4                    | 99               | 194                  | 0                | 1            | 0,662         | 0,039 | 1     |
| 525  | 4                    | 90               | 203                  | 0                | 1            | 0,693         | 0,043 | 1     |
| 550  | 3                    | 85               | 208                  | 1                | 0,75         | 0,710         | 0,034 | 0,995 |
| 575  | 3                    | 78               | 215                  | 1                | 0,75         | 0,734         | 0,037 | 0,995 |
| 600  | 3                    | 73               | 220                  | 1                | 0,75         | 0,751         | 0,039 | 0,995 |
| 625  | 3                    | 66               | 227                  | 1                | 0,75         | 0,775         | 0,043 | 0,996 |
| 650  | 3                    | 64               | 229                  | 1                | 0,75         | 0,78          | 0,045 | 0,996 |
| 675  | 3                    | 58               | 235                  | 1                | 0,75         | 0,802         | 0,049 | 0,996 |
| 700  | 3                    | 53               | 240                  | 1                | 0,75         | 0,819         | 0,054 | 0,996 |
| 725  | 3                    | 48               | 245                  | 1                | 0,75         | 0,836         | 0,059 | 0,996 |
| 750  | 3                    | 46               | 247                  | 1                | 0,75         | 0,843         | 0,061 | 0,996 |
| 775  | 3                    | 44               | 249                  | 1                | 0,75         | 0,850         | 0,064 | 0,996 |
| 800  | 3                    | 41               | 252                  | 1                | 0,75         | 0,860         | 0,068 | 0,996 |
| 825  | 3                    | 39               | 254                  | 1                | 0,75         | 0,867         | 0,071 | 0,996 |
| 850  | 3                    | 37               | 256                  | 1                | 0,75         | 0,874         | 0,075 | 0,996 |
| 875  | 3                    | 37               | 256                  | 1                | 0,75         | 0,874         | 0,075 | 0,996 |
| 900  | 3                    | 37               | 256                  | 1                | 0,75         | 0,874         | 0,075 | 0,996 |
| 925  | 3                    | 36               | 257                  | 1                | 0,75         | 0,887         | 0,077 | 0,996 |
| 950  | 3                    | 32               | 261                  | 1                | 0,75         | 0,891         | 0,086 | 0,996 |
| 975  | 3                    | 31               | 262                  | 1                | 0,75         | 0,894         | 0,088 | 0,996 |
| 1000   | 3                    | 31               | 262                  | 1                | 0,75         | 0,894         | 0,088 | 0,996 |
| 1025   | 2                    | 31               | 262                  | 2                | 0,5          | 0,894         | 0,061 | 0,992 |
| 1050   | 2                    | 31               | 262                  | 2                | 0,5          | 0,894         | 0,061 | 0,992 |
| 1075   | 2                    | 29               | 264                  | 2                | 0,5          | 0,901         | 0,065 | 0,992 |
| 1100   | 2                    | 28               | 265                  | 2                | 0,5          | 0,904         | 0,067 | 0,993 |
| 1125   | 2                    | 27               | 266                  | 2                | 0,5          | 0,908         | 0,069 | 0,993 |
| 1150   | 2                    | 27               | 266                  | 2                | 0,5          | 0,908         | 0,069 | 0,993 |
| 1175   | 2                    | 27               | 266                  | 2                | 0,5          | 0,908         | 0,069 | 0,993 |
| 1200   | 2                    | 26               | 267                  | 2                | 0,5          | 0,911         | 0,071 | 0,993 |
| 1225   | 2                    | 26               | 267                  | 2                | 0,5          | 0,911         | 0,071 | 0,993 |
| 1250   | 2                    | 26               | 267                  | 2                | 0,5          | 0,911         | 0,071 | 0,993 |
| 1275   | 2                    | 25               | 268                  | 2                | 0,5          | 0,915         | 0,074 | 0,993 |
| 1300   | 2                    | 25               | 268                  | 2                | 0,5          | 0,915         | 0,074 | 0,993 |
| 1325   | 2                    | 24               | 269                  | 2                | 0,5          | 0,918         | 0,077 | 0,993 |

|      |   |    |     |   |     |       |       |       |
|------|---|----|-----|---|-----|-------|-------|-------|
| 1350 | 2 | 23 | 270 | 2 | 0,5 | 0,922 | 0,080 | 0,993 |
| 1375 | 2 | 23 | 270 | 2 | 0,5 | 0,922 | 0,080 | 0,993 |
| 1400 | 2 | 22 | 271 | 2 | 0,5 | 0,925 | 0,083 | 0,993 |
| 1425 | 2 | 22 | 271 | 2 | 0,5 | 0,925 | 0,083 | 0,993 |
| 1450 | 2 | 22 | 271 | 2 | 0,5 | 0,925 | 0,083 | 0,993 |
| 1475 | 2 | 22 | 271 | 2 | 0,5 | 0,925 | 0,083 | 0,993 |
| 1500 | 2 | 22 | 271 | 2 | 0,5 | 0,925 | 0,083 | 0,993 |
| 1525 | 2 | 22 | 271 | 2 | 0,5 | 0,925 | 0,083 | 0,993 |
| 1550 | 2 | 21 | 272 | 2 | 0,5 | 0,928 | 0,087 | 0,993 |
| 1575 | 2 | 20 | 273 | 2 | 0,5 | 0,932 | 0,091 | 0,993 |
| 1600 | 2 | 19 | 274 | 2 | 0,5 | 0,935 | 0,095 | 0,993 |
| 1625 | 2 | 19 | 274 | 2 | 0,5 | 0,935 | 0,095 | 0,993 |
| 1650 | 2 | 18 | 275 | 2 | 0,5 | 0,939 | 0,100 | 0,993 |
| 1675 | 2 | 18 | 275 | 2 | 0,5 | 0,939 | 0,100 | 0,993 |
| 1700 | 2 | 17 | 276 | 2 | 0,5 | 0,942 | 0,105 | 0,993 |

Tabla 27. Capacidad diagnóstica de los niveles de CPK para mujeres en la detección de afectación muscular (mialgias, calambres, debilidad...) por estatinas analíticamente detectable. VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo.

| CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LOS NIVELES DE CPK PARA LA DETECCIÓN DE MIALGIAS POR ESTATINAS EN MUJERES |                      |                  |                      |                  |              |               |       |       |
|--|----------------------|------------------|----------------------|------------------|--------------|---------------|-------|-------|
| VALOR DE CPK (U/ml)  | VERDADEROS POSITIVOS | FALSOS POSITIVOS | VERDADEROS NEGATIVOS | FALSOS NEGATIVOS | SENSIBILIDAD | ESPECIFICIDAD | VPP   | VPN   |
| 255  | 3                    | 290              | 0                    | 0                | 1,000        | 0,000         | 0,010 | -     |
| 275  | 3                    | 262              | 28                   | 0                | 1,000        | 0,097         | 0,011 | 1     |
| 300  | 3                    | 229              | 61                   | 0                | 1,000        | 0,210         | 0,013 | 1     |
| 325  | 2                    | 200              | 90                   | 1                | 0,667        | 0,310         | 0,010 | 0,989 |
| 350  | 2                    | 170              | 120                  | 1                | 0,667        | 0,414         | 0,012 | 0,992 |
| 375  | 1                    | 157              | 133                  | 2                | 0,333        | 0,459         | 0,006 | 0,985 |
| 400  | 1                    | 146              | 144                  | 2                | 0,333        | 0,497         | 0,007 | 0,986 |
| 425  | 1                    | 136              | 154                  | 2                | 0,333        | 0,531         | 0,007 | 0,987 |
| 450  | 1                    | 126              | 164                  | 2                | 0,333        | 0,566         | 0,008 | 0,988 |
| 475  | 1                    | 108              | 182                  | 2                | 0,333        | 0,628         | 0,009 | 0,989 |
| 500  | 0                    | 99               | 191                  | 3                | 0            | 0,659         | 0     | 0,985 |
| 525  | 0                    | 90               | 200                  | 3                | 0            | 0,690         | 0     | 0,985 |
| 550  | 0                    | 85               | 205                  | 3                | 0            | 0,707         | 0     | 0,986 |
| 575  | 0                    | 78               | 212                  | 3                | 0            | 0,731         | 0     | 0,986 |
| 600  | 0                    | 73               | 217                  | 3                | 0            | 0,748         | 0     | 0,986 |
| 625  | 0                    | 66               | 224                  | 3                | 0            | 0,772         | 0     | 0,987 |
| 650  | 0                    | 64               | 226                  | 3                | 0            | 0,779         | 0     | 0,987 |
| 675  | 0                    | 58               | 232                  | 3                | 0            | 0,800         | 0     | 0,987 |
| 700  | 0                    | 53               | 237                  | 3                | 0            | 0,817         | 0     | 0,988 |
| 725  | 0                    | 48               | 242                  | 3                | 0            | 0,834         | 0     | 0,988 |
| 750  | 0                    | 46               | 244                  | 3                | 0            | 0,841         | 0     | 0,988 |
| 775  | 0                    | 44               | 246                  | 3                | 0            | 0,848         | 0     | 0,988 |
| 800  | 0                    | 41               | 249                  | 3                | 0            | 0,859         | 0     | 0,988 |
| 825  | 0                    | 39               | 251                  | 3                | 0            | 0,866         | 0     | 0,988 |
| 850  | 0                    | 37               | 253                  | 3                | 0            | 0,872         | 0     | 0,988 |
| 875  | 0                    | 37               | 253                  | 3                | 0            | 0,872         | 0     | 0,988 |
| 900  | 0                    | 37               | 253                  | 3                | 0            | 0,872         | 0     | 0,988 |
| 925  | 0                    | 36               | 254                  | 3                | 0            | 0,876         | 0     | 0,988 |
| 950  | 0                    | 32               | 258                  | 3                | 0            | 0,890         | 0     | 0,989 |
| 975  | 0                    | 31               | 259                  | 3                | 0            | 0,893         | 0     | 0,989 |
| 1000   | 0                    | 31               | 259                  | 3                | 0            | 0,893         | 0     | 0,989 |
| 1025   | 0                    | 31               | 259                  | 3                | 0            | 0,893         | 0     | 0,989 |
| 1050   | 0                    | 31               | 259                  | 3                | 0            | 0,893         | 0     | 0,989 |
| 1075   | 0                    | 29               | 261                  | 3                | 0            | 0,900         | 0     | 0,989 |
| 1100   | 0                    | 28               | 262                  | 3                | 0            | 0,903         | 0     | 0,989 |
| 1125   | 0                    | 27               | 263                  | 3                | 0            | 0,907         | 0     | 0,989 |
| 1150   | 0                    | 27               | 263                  | 3                | 0            | 0,907         | 0     | 0,989 |
| 1175   | 0                    | 27               | 263                  | 3                | 0            | 0,907         | 0     | 0,989 |
| 1200   | 0                    | 26               | 264                  | 3                | 0            | 0,910         | 0     | 0,989 |
| 1225   | 0                    | 26               | 264                  | 3                | 0            | 0,910         | 0     | 0,989 |
| 1250   | 0                    | 26               | 264                  | 3                | 0            | 0,910         | 0     | 0,989 |
| 1275   | 0                    | 25               | 265                  | 3                | 0            | 0,914         | 0     | 0,989 |
| 1300   | 0                    | 25               | 265                  | 3                | 0            | 0,914         | 0     | 0,989 |
| 1325   | 0                    | 24               | 266                  | 3                | 0            | 0,917         | 0     | 0,989 |
| 1350   | 0                    | 23               | 267                  | 3                | 0            | 0,921         | 0     | 0,989 |
| 1375   | 0                    | 23               | 267                  | 3                | 0            | 0,921         | 0     | 0,989 |

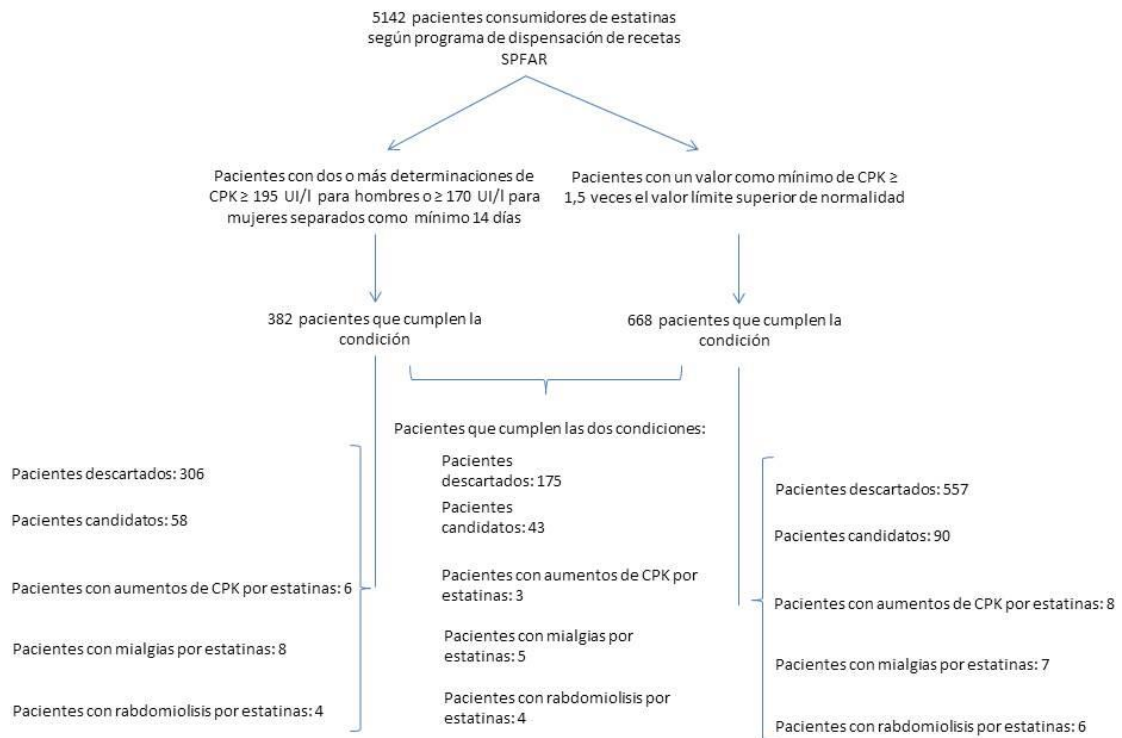
|      |   |    |     |   |   |       |   |       |
|------|---|----|-----|---|---|-------|---|-------|
| 1400 | 0 | 22 | 268 | 3 | 0 | 0,924 | 0 | 0,989 |
| 1425 | 0 | 22 | 268 | 3 | 0 | 0,924 | 0 | 0,989 |
| 1450 | 0 | 22 | 268 | 3 | 0 | 0,924 | 0 | 0,989 |
| 1475 | 0 | 22 | 268 | 3 | 0 | 0,924 | 0 | 0,989 |
| 1500 | 0 | 22 | 268 | 3 | 0 | 0,924 | 0 | 0,989 |
| 1525 | 0 | 22 | 268 | 3 | 0 | 0,924 | 0 | 0,989 |
| 1550 | 0 | 21 | 269 | 3 | 0 | 0,928 | 0 | 0,989 |
| 1575 | 0 | 20 | 270 | 3 | 0 | 0,931 | 0 | 0,989 |
| 1600 | 0 | 19 | 271 | 3 | 0 | 0,934 | 0 | 0,989 |
| 1625 | 0 | 19 | 271 | 3 | 0 | 0,934 | 0 | 0,989 |
| 1650 | 0 | 18 | 272 | 3 | 0 | 0,938 | 0 | 0,989 |
| 1675 | 0 | 18 | 272 | 3 | 0 | 0,938 | 0 | 0,989 |
| 1700 | 0 | 17 | 273 | 3 | 0 | 0,941 | 0 | 0,989 |

## PACIENTES DETECTADOS EN COMÚN POR LOS MÉTODOS DE SCREENING I Y II.

Al analizar los pacientes que cumplían las condiciones exigidas por los métodos de screening I y II, se puede ver como de un total de 230 pacientes que se ajustaban a los criterios exigidos por ambos screening, 43 pacientes aparecían en ambos métodos de screening como potenciales candidatos de sufrir una reacción adversa muscular por estatinas según la revisión de su historial médico, en donde estaba reflejado sintomatología muscular de etiología no filiada. 3 pacientes fueron detectados por ambos filtros en donde existía una elevación asintomática de su CPK causada por estatinas, 5 mialgias por estatinas fueron confirmadas por su HCl y 4 rabdomiolisis por estatinas fueron detectadas.

El resumen de los resultados se muestra en la figura 12.

Figura 12. Esquema resumen de la combinación de los métodos de screening I y II y pacientes detectados en común.



Para calcular el valor diagnóstico de la combinación de ambos métodos de screening se usó como “gold estándar” el total de rabdomiolisis detectadas en la población y periodo de estudio registradas en el Archivo de Historias Clínicas del Hospital de Mérida.

De un total de 3.652 pacientes con más de una determinación de CPK, únicamente 230 cumplían la condición de tener ambos valores patológicos separados 14 días o más entre ellos y al menos uno con un valor por encima de 1,5 veces el VLSN. Con estos datos se obtuvieron los siguientes resultados:

- Verdaderos positivos (VP): 4.
- Falsos negativos (FN): 2.
- Verdaderos negativos (VN): 3.420.
- Falsos positivos (FP): 226.

- Sensibilidad (S): 66,66%.
- Especificidad (E): 93,8%.
- Valor predictivo positivo (VPP): 1,73%.
- Valor predictivo negativo (VPP): 99,94%.

## COMPARACIÓN ENTRE LOS MÉTODOS DE SCREENING I Y II Y COMBINACIÓN DE AMBOS.

Comparando ambos métodos de screening y la combinación de ambos entre sí se obtiene los resultados de la tabla 28.

Tabla 28. Comparación de métodos de screening para detección de reacciones adversas musculares por estatinas.

|   | Método de screening I                  | Método de screening II                 | Combinación de los métodos de screening I y II |
|---|--|--|--|
| Rabdomiolisis por estatinas confirmadas en su HCl.                              | 1 por cada 95,5 sujetos estudiados     | 1 por cada 111,33 sujetos estudiados   | 1 por cada 57,5 sujetos estudiados             |
| Mialgias por estatinas confirmadas en su HCl.                                   | 1 por cada 48 sujetos estudiados       | 1 por cada 95 sujetos estudiados       | 1 por cada 46 sujetos estudiados               |
| Aumentos de CPK por estatinas confirmadas en su HCl.                            | 1 por cada 64 sujetos estudiados       | 1 por cada 84 sujetos estudiados       | 1 por cada 77 sujetos estudiados               |
| Potenciales candidatos a sufrir alguna reacción adversa muscular por estatinas. | 1 por cada 7 (6,58) sujetos estudiados | 1 por cada 7 (7,42) sujetos estudiados | 1 por cada 5 (5,34) sujetos estudiados         |



## DISEÑO Y EVALUACIÓN DE UNA METODOLOGÍA DE CONTACTO CON LOS MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA PARA UNA ANAMNESIS DIRIGIDA.

A efectos prácticos, elaborar un sistema de screening poblacional analítico-clínico para detectar reacciones adversas de medicamentos carece de utilidad si no es contrastada con una buena anamnesis dirigida del paciente. Por ello, una vez realizado el screening analítico de CPK a los pacientes en consumo crónico de estatinas, en aquellos que presentaron dos o más valores séricos de CPK por encima de su VLSN separados al menos 14 días y en los que en su historia clínica estuviera reflejada la existencia de dolores musculares compatibles con daño muscular por estatina de etiología desconocida (dolores musculares en miembros inferiores, dolores en extremidades simétricos etc...), se diseñó una metodología de contacto con los MAP asignados en ese momento.

Dicha metodología consistió en la elaboración de un cuestionario con preguntas dirigidas a detectar posibles efectos adversos en relación a la medicación hipolipemiente de los pacientes candidatos seleccionados por el método de screening I. Este cuestionario se formuló a los distintos facultativos en el momento de la entrevista bien de manera personal o vía telefónica (figura 13).

Figura 13. Cuestionario de contacto con los MAP.

Valentín Moreno Carbonell. Dto. de Terapéutica Médico Quirúrgica. Facultad de Medicina, UNEX.

**Cuestionario de contacto con los Médicos de Atención Primaria (MAP).**

**Primera Fase.**

1. NOMBRE Y APELLIDOS DEL PACIENTE.
2. ¿HA CAMBIADO EL PACIENTE RECIENTEMENTE DE ESTATINA? ¿A CUÁL?
3. SI LA PREGUNTA ANTERIOR FUE AFIRMATIVA. ¿POR QUÉ EL CAMBIO DE ESTATINA?
4. SI LA PREGUNTA 2 FUE AFIRMATIVA ¿CUÁNDO FUE ESE CAMBIO?
5. A SU JUICIO CLÍNICO, ¿HA HABIDO MIOPATÍA YATROGÉNICA SABIENDO QUE EL PACIENTE POR EL QUE SE LE PREGUNTA A TENIDO NIVELES ELEVADOS DE CPK?
6. ¿CUÁL FUE LA EVOLUCIÓN DEL CASO?

DÍA DE LA CONSULTA:

MÉDICO QUE INFORMA:

Se realizaron un total de 73 encuestas sobre pacientes que durante el periodo de estudio habían tenido 2 o más valores de CPK patológicos que distaban al menos 14 días entre ambos y en los que en su HCl estuviera reflejada la existencia de dolores musculares compatibles con los producidos por consumo de estatinas.

Para determinar la efectividad de cada consulta se estableció una clasificación de las mismas en función del grado de conocimiento sobre el paciente en el momento de la entrevista por parte del MAP consultado, la disponibilidad a cooperar y el tiempo dedicado a la misma a juicio del entrevistador (tabla 29).

Tabla 29. Criterios de clasificación de las encuestas en el momento de la consulta al MAP.

| Categoría de la encuesta | Criterio de clasificación  |
|--------------------------|--|
| A                        | Tiempo suficiente dedicado en la entrevista a juicio del entrevistador y conocimiento del paciente, su evolución y síntomas actuales.            |
| B                        | Tiempo suficiente dedicado a la entrevista y conocimiento del paciente pero desconocimiento tanto de los síntomas actuales como de su evolución. |
| C                        | Tiempo insuficiente dedicado a la entrevista, no cooperación o desconocimiento tanto del paciente como de su evolución.                          |

Los resultados de la calidad de las encuestas realizadas se muestran en la tabla 30.

Tabla 30. Resultados de la calidad de las encuestas realizadas a los MAP.

| Clasificación de las encuestas | Nº de encuestas | Porcentaje con respecto al total |
|--------------------------------|-----------------|----------------------------------|
| A                              | 42              | 57,53%                           |
| B                              | 16              | 21,92%                           |
| C                              | 15              | 20,55%                           |

De los datos de la tabla 30 se desprende que cerca uno de cada cinco MAP consultados no dedicó el tiempo suficiente a la entrevista a juicio del entrevistador, no se mostró cooperante o desconocía tanto al paciente como su evolución. Por otro lado, más de la mitad de los MAP consultados (57,53%) conocían tanto al paciente como su evolución, mostrándose cooperantes y dedicando el suficiente tiempo a la entrevista.

Del total de entrevistas realizadas, en un 56,16% (41 casos) el MAP descartó la posibilidad de reacción adversa muscular por estatina, un 13,69% (10 casos) el MAP refirió que el paciente sufría dolores musculares de etiología desconocida en ese momento, en un 13,69% (10 casos) el MAP reconoció la intolerancia a estatinas y en un 16,46% (12 casos) el MAP no supo decantarse por ninguna opción.

# DISCUSIÓN

## DISCUSIÓN

El presente trabajo se diseñó con la intención de crear una metodología de detección precoz de reacciones adversas musculares por estatinas, usando como población de estudio la perteneciente al Área de Salud de Mérida. Se incluyeron 10.281 pacientes en tratamiento con estatinas en el periodo comprendido entre el 1 de Enero del 2.010 y el 31 de Octubre del 2.012, de los cuales 5.142 tenían al menos un valor analizado de CPK en suero o plasma sanguíneo.

También se estudió la evolución de la prescripción de estatinas en dicha área de salud con los datos reportados entre los años 2.011 y 2.014; así como la incidencia de rabdomiolisis causadas por estas y los diferentes factores de riesgo asociados.

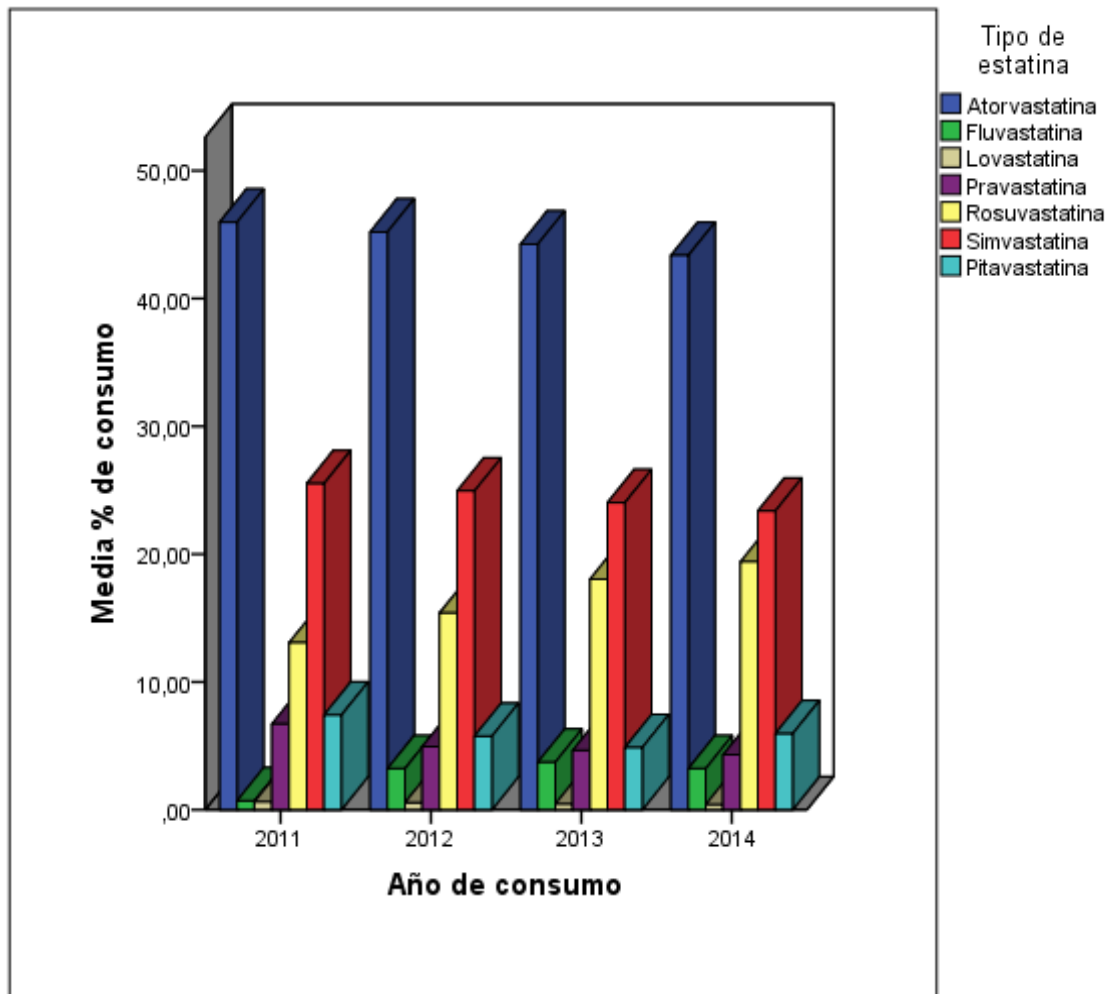
### **Consumo de estatinas en el Área de Salud de Mérida.**

En general, el consumo de estatinas se ha visto aumentado en los últimos años. Según la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), el consumo medio de hipolipemiantes tipo estatinas en España ha pasado de 14,72 DDD por mil habitantes y día (DHD) en el año 2.000 a 91,65 DHD en el año 2.012; lo que supone un incremento del 622,62% (123). En nuestro estudio, gracias al análisis de los datos aportados por la base de datos DIGITALIS, observamos también una tendencia creciente en la prescripción de estatinas en el Área de Salud de Mérida, aumentándose en un 22,5% entre los años 2.011 y 2.014.

En la gráfica 5, se expone cómo ha sido entre los años 2.011 y 2.014 la evolución del consumo de estatinas en DDD en el Área de Salud de Mérida. Como se puede apreciar, tanto Atorvastatina como Simvastatina van decayendo año tras año en cuanto a su consumo. Lo contrario ocurre con la Rosuvastatina, cuyo consumo aumenta gradualmente en los 4 años comparados, al igual que en el informe de consumo de hipolipemiantes de la AEMPS (123). El resto de estatinas estudiadas incluida Pitavastatina presentan un consumo anecdótico frente a las 3 últimas mencionadas. El orden de consumo en los 4 años estudiados es de más a menos consumida: Atorvastatina, Simvastatina, Rosuvastatina, Pitavastatina, Pravastatina, Fluvastatina y

Lovastatina; datos que concuerdan con los de la media nacional publicada por la AEMPS (123), a excepción de Pitavastatina, que en el año 2.012 era la 4ª estatina consumida en el Área de Salud de Mérida, mientras que en España era la 6ª.

Gráfica 5. DDD consumidas por estatina y año en el Área de Mérida.



Por otro lado, cuando se compara el consumo medio nacional de estatinas publicado por la AEMPS con el consumo del Área de Salud de Mérida en el mismo periodo, se objetiva aproximadamente un 10% (9,98%) más de consumo de estatinas en esta área de salud con respecto a la media del resto de España. Estudios ecológicos como los de Nilsson et al. (131), muestran que a nivel poblacional puede que no exista una relación clara entre sobreprescribir estatinas y una mayor protección frente a eventos isquémicos como el IAM. En este sentido, y de acuerdo con otros autores como

Ciapponi et al. (132), es probable que las estatinas se estén administrando masivamente solo para modificar un valor del colesterol (resultado de la presión de laboratorios sobre pacientes y profesionales) y no para bajar el riesgo cardiovascular, como recomiendan la mayoría de las guías, incluso las más terapéuticamente agresivas (4). Además, esta masificación de su prescripción probablemente esté diluyendo sus beneficios a nivel poblacional.

Por último, otro aspecto que merece la pena destacar es la distribución del porcentaje de consumo entre los diferentes centros de salud del Área de Salud de Mérida. Llama la atención en el análisis de la prescripción de estatinas que en Cordobilla de Lácara se recetó entre Enero del 2.010 y Diciembre del 2.012 proporcionalmente más del doble de Pravastatina que la media de prescripción del resto de centros de salud estudiados (30,2% vs 13,2%); lo que supone una sobreexposición de este fármaco en esta población por algún motivo que nosotros desconocemos (tabla 22).

### **Aspectos epidemiológicos del daño muscular por estatinas en nuestra población de estudio.**

Según Stroes et al. (18), la elevación de la CPK sérica por encima de 10 veces el VLSN en individuos en tratamiento con una dosis estándar de estatinas presenta una incidencia de aproximadamente de 1/1.000 a 1/10.000 pacientes/año (la incidencia varía según la dosis y los posibles factores de riesgo asociados); hecho que ocurre en menos del 0,5% de los sujetos tratados según diferentes ensayos clínicos (133)(134)(135)(136). Estos datos coinciden con los de nuestro estudio, en el que con un seguimiento de 5 años, 5 pacientes de un total de 10.281 consumidores de estatinas presentaron cifras superiores a 10 veces el valor límite superior de normalidad (VLSN) de CPK, lo que permite calcular una tasa de incidencia para elevaciones de este tipo de 0,97 pacientes por cada 10.000 consumidores y año.

En cuanto a las rabdomiolisis clínicas (según las definiciones de Rosenson et al.(20)), en nuestro trabajo en un total de 5 años estudiados (2.010-2.014), 9 de los 10.281 consumidores reclutados sufrieron un evento de este tipo, lo que permite calcular una tasa de incidencia de 17,51 rabdomiolisis por cada 100.000 consumidores de estatinas

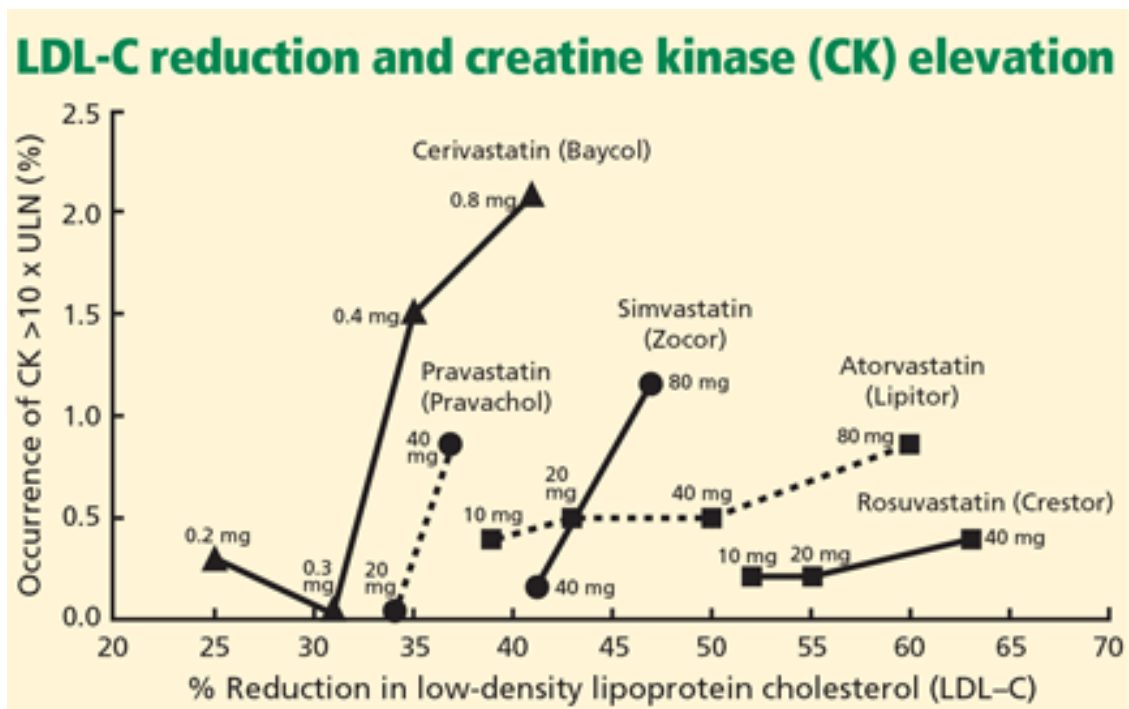


y año. Estos datos contrastan con los de la literatura publicada por estudios de cohortes, ensayos clínicos aleatorizados, notificaciones voluntarias a las autoridades nacionales y casos aislados publicados, donde se ha llegado a estimar la incidencia de rabdomiolisis en 3,4 (1,6 a 6,5) por 100.000 pacientes tratados/año, presentando el 10% de los casos de rabdomiolisis un desenlace mortal (70)(78). Estas discrepancias probablemente se deban a que la definición de rabdomiolisis por estatinas seguida por la literatura no siempre ha sido la misma, considerándose en la mayoría de los casos como aquella situación en la que se alcanzan valores de CPK de más de 10 veces el VLSN. La definición seguida por Rosenson et al. (20) usada en este trabajo es del año 2.014, mientras que la literatura publicada que sostiene dicha cifra es anterior al mismo. Prueba de la veracidad de nuestros datos y del problema semántico que encierra la definición de rabdomiolisis por estatinas es la concordancia de la incidencia existente entre la publicada por Stroes et al. (18) para elevaciones superiores a 10 veces el VLSN de CPK en consumidores de estatinas y la obtenida en este trabajo. Además si se usa la definición propuesta por este autor de identificar a las rabdomiolisis por estatinas como aquellas con síntomas musculares junto con una elevación superior a 40 veces el VLSN, nuestra incidencia de rabdomiolisis calculada es de 5,83 pacientes por cada 100.000 consumidores y año, cifra que también concuerda con la otros estudios (70)(78).

En nuestra serie también se comprobaron las diferentes incidencias de rabdomiolisis clínicas en función del tipo de estatina consumida. No obstante, resulta obligado mencionar que el diseño de este trabajo no fue concebido para este fin, y nuestro tamaño muestral y periodo de estudio no nos permitió recoger suficientes casos de rabdomiolisis por estatina para arrojar una evidencia clara sobre este tema. Lo que sí parece apreciarse es que tanto para el caso de Pravastatina como de Fluvastatina, las tasas de incidencias de rabdomiolisis registradas en nuestra serie parecen ser más altas en comparación con el resto de estatinas estudiadas. Este hecho contrasta con los datos publicados por otros autores como Farnier et al. (137) o Carratalá et al. (138). Por su parte, las estatinas de mayor potencia hipolipemiente estudiadas a las que se les pudo medir la tasa de incidencia de rabdomiolisis (Atorvastatina y Simvastatina) aglutinan mayor número de casos, aunque según otros autores como Fernández et al.

(139) la miotoxicidad de las estatinas no está en relación con su poder liporreductor, si no con la dosis consumida (figura 14). Si nos centramos en este último aspecto, en los casos de rabdomiolisis por estatinas registrados en nuestra serie, sólo 2 de los 15 casos registrados en el Archivo de Historias Clínicas del Hospital de Mérida consumían la dosis más potente comercializada en el mercado para su tipo de estatina, lo que nos inclina a pensar que en nuestro trabajo el desarrollo de rabdomiolisis está más relacionado con factores de riesgo que hagan vulnerable al paciente que con la dosis de estatina consumida.

Figura 14. Potencial miotóxico de las estatinas en función de su poder liporreductor. Figura tomada de Fernández et al. (139).



Por su parte, la frecuencia relativa de las diferentes etiologías entre los pacientes con rabdomiolisis se ha registrado en grandes series de pacientes hospitalizados (140)(141). En un estudio que incluyó 2.371 pacientes con rabdomiolisis, las condiciones clínicas que se asociaban con mayor frecuencia incluían: trauma (26%), inmovilización (18%), sepsis (10%), cirugía vascular (8%) y cirugía cardíaca (6%) (141). En otra serie de 475 pacientes, las causas más comunes fueron las toxinas exógenas (46%), incluyendo el alcohol y las drogas ilícitas (34%) y la medicación (11%)(142). En

nuestro estudio, del total de causas de rabdomiolisis registradas entre los años 2.010 y 2.014, 15 rabdomiolisis clínicamente manifiestas fueron atribuidas a estatinas, representando un 8,24% de los casos y constituyéndose como la 4ª causa del total de las mismas por orden de frecuencia. Si se contempla el total de rabdomiolisis de etiología medicamentosa (incluyéndose en estas las causadas por estatinas), la tasa asciende a un 12,09%. Ambos resultados son acordes con los obtenidos por Melli et al. (142).

Al igual que en la serie de Marzoa (82), un aspecto relevante en nuestro estudio es que la presencia de toxicidad muscular grave fue excepcional. Ningún paciente falleció en relación con el uso de estatinas y aunque un paciente presentó una insuficiencia renal aguda asociada que le llevó a ingresar en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), no precisó terapia de sustitución renal y finalmente se resolvió con medidas conservadoras.

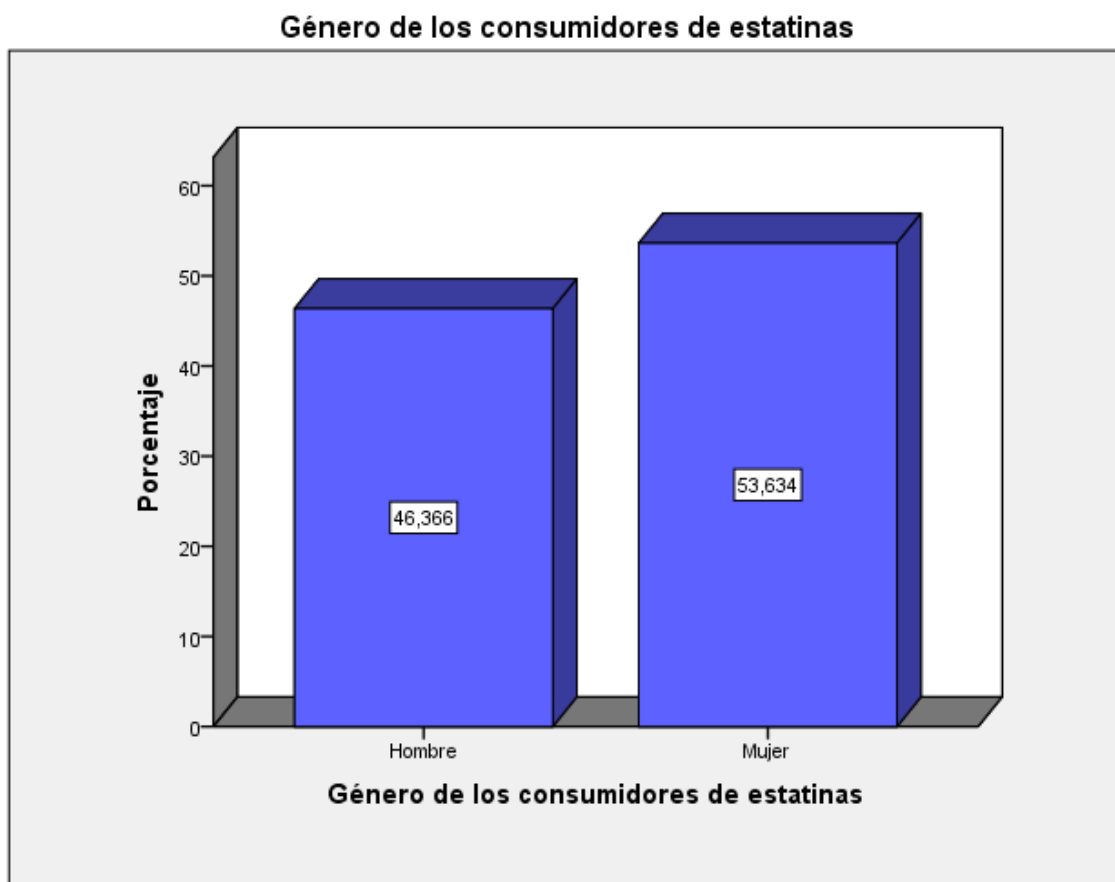
### **Factores de riesgo para el desarrollo de rabdomiolisis asociados al uso de estatinas en nuestra población de estudio.**

Dentro de los factores de riesgo que aumentan susceptibilidad al desarrollo de daño muscular por estatinas se encuentran diferentes variables que operan antes o durante el tratamiento con este tipo de medicación, entre los que se engloban: características propias del paciente (edad avanzada, complexión corporal delgada, género femenino, hipotiroidismo, alcoholismo...), 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 mionecrosis (124).

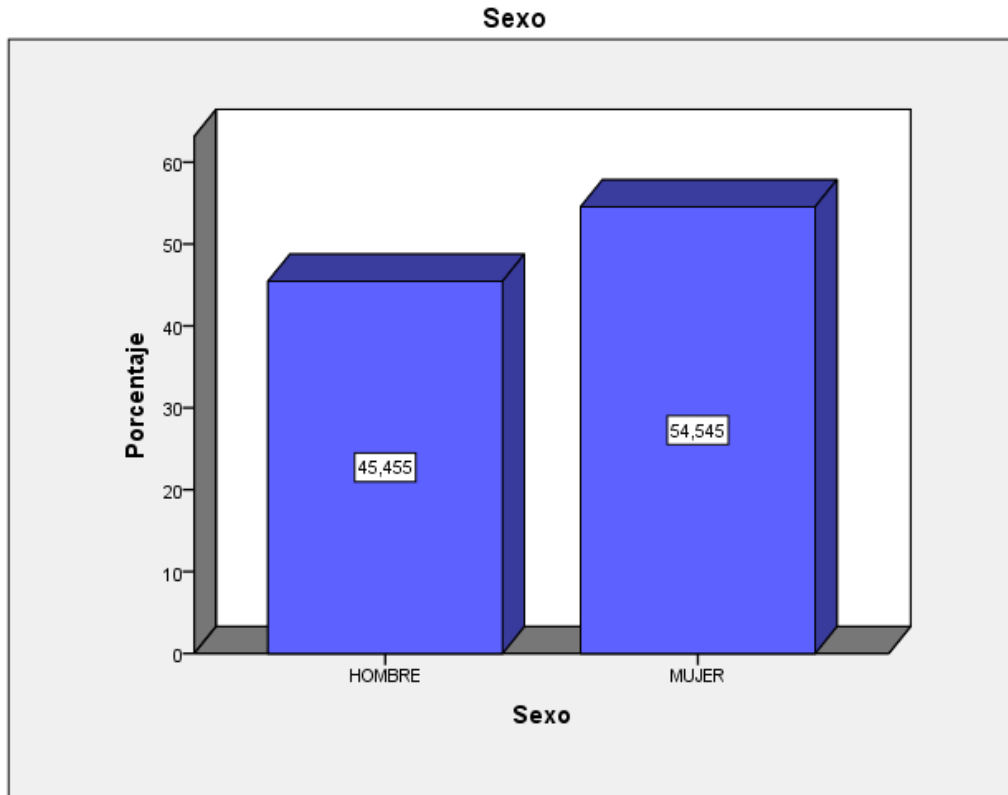
Los factores de riesgo estudiados en nuestro trabajo fueron la edad avanzada (>70 años), el sexo femenino, la insuficiencia renal, el hipotiroidismo, la polimedicación, la falta de actividad física (vida de cama-sillón), la obesidad, el estado de cirugía reciente, la HTA, la DM y el enolismo.

Para el caso concreto del género como factor de riesgo para desarrollar una rabdomiolisis por estatinas, en nuestra serie de casos se puede apreciar que tanto la distribución por sexo de consumidores de estatinas como la que sigue el total de rabdomiolisis por estatinas son prácticamente idénticas (gráficas 7 y 15).

Gráfica 7. Distribución por sexo de los consumidores de estatinas según programa SPFAR entre Enero del 2.010 y Octubre del 2.012. Duplicada para poder apreciar la comparación con la gráfica 15.



Gráfica 15. Distribución por sexo de las rabdomiolisis por estatinas entre Enero del 2.010 y Octubre del 2.012. Duplicada para poder apreciar la comparación con la gráfica 7.



Por tanto, llama la atención que la distribución del género entre los consumidores de estatinas y las rabdomiolisis causada por las mismas en nuestra población de estudio sean prácticamente la misma; no siendo así cuando se aprecia la distribución que siguen las rabdomiolisis por cualquier etiología, donde apreciamos que 2 de cada 3 casos son generados en hombres.

Para el caso de la edad avanzada, el 80% de los pacientes con rabdomiolisis por estatinas tenían 70 años o más, frente al 45,8% de los pacientes con rabdomiolisis por cualquier otra etiología. Con la hipertensión ocurre algo similar, el 73,3% de los pacientes con rabdomiolisis por estatinas eran hipertensos frente al 42,5% de los pacientes con rabdomiolisis por cualquier etiología diferente. Ambos factores pueden estar relacionados, puesto que la presión arterial tiende a aumentar con la edad (143).

Lo que sí parece obvio en nuestra serie es una mayor tendencia de rabdomiolisis por estatinas en personas de edad avanzada (> 70 años).

La polimedicación por su parte (considerada como 4 fármacos o más), parece jugar un papel importante en el desarrollo de una rabdomiolisis por estatinas, puesto que se instaure como denominador común en prácticamente todos los sujetos que sufrieron un evento de este tipo. Un 93,3% de los casos de rabdomiolisis por estatinas estaban asociados con polifarmacia, con una media de consumo habitual de 10 fármacos; dato que contrasta con la prevalencia de la polifarmacia en los pacientes con rabdomiolisis por cualquier otra etiología, donde solo alcanza el 53,3% de ellos.

Por tanto, parece definirse un perfil de paciente más vulnerable al desarrollo de una rabdomiolisis por estatinas, que son aquellos con edades superiores a los 70 años y en tratamiento simultáneo con 4 fármacos o más. No obstante, se sabe que tanto la edad avanzada como la polifarmacia son factores que están relacionados, por lo que no es de extrañar que ambos factores de riesgo aparezcan asociados a un mismo paciente (144). Según Hovstadius et al, se estima que la prevalencia de polimedicación en la población mayor de 70 años en un país desarrollado como Suecia oscila entre el 62,4% y el 77,7% de los individuos, con una media de consumo simultáneo de fármacos de 7,9 para los mayores de 70 años, 9,3 para los que son mayores de 80 años y 9,7 para los mayores de 90 años (144). Aunque no parece existir diferencias en cuanto al número medio de fármacos consumidos por los pacientes que desarrollaron una rabdomiolisis por estatinas cuando se comparan con los consumidos por otros grupos poblacionales con su misma edad, lo que sí llama la atención es que estas rabdomiolisis se producen principalmente en aquellos individuos que más número de fármacos consumen.

El resto de factores estudiados se encuentran presentes en menos de la mitad de los casos de rabdomiolisis por estatinas.

## **Elaboración de un método de screening de reacciones adversas musculares por estatinas y su detección precoz.**

Aunque los efectos adversos de las estatinas en el ámbito neuromuscular son poco frecuentes y generalmente leves, es recomendable mantener un adecuado nivel de alerta. Por ello, en el seguimiento de un paciente en tratamiento con estatinas se debe realizar una anamnesis dirigida y controles analíticos periódicos, puesto que es poco probable que el paciente refiera dichos síntomas de modo espontáneo (53).

Al no estar recomendada la monitorización rutinaria de la CPK en pacientes asintomáticos tratados con estatinas (20), en nuestro trabajo se aprovecharon las determinaciones de CPK solicitadas por cualquier otra causa diferente (analíticas de urgencia, analíticas de control de los especialistas en cardiología, reumatología etc...) para elaborar un sistema de screening de daño muscular por este tipo de medicación. Gracias a la base de datos del SIL del Hospital de Mérida sabemos que aproximadamente dos terceras partes (64,96%) de las solicitudes de determinación de CPK usadas en este trabajo tenían una prioridad urgente y el 57,65% de ellas provenían del Servicio de Urgencia y Medicina Interna.

Aquellos consumidores sin determinaciones de CPK no fueron detectados por nuestro screening. No obstante, entendimos que no presentaban manifestaciones musculares evidentes relacionadas con su consumo de estatinas, porque de haberlas presentado habrían acudido a su MAP, especialista o Servicio de Urgencias donde se le habrían solicitado determinaciones de CPK en el momento de su consulta o durante su ingreso.

Por otro lado, aunque existen algoritmos para el manejo de las reacciones adversas musculares por estatinas consensuados por entidades de prestigio (18), una metodología para detectar pacientes sospechosos de daño muscular aún no está bien definida ni consensuada. Algunos autores como Carr et al.(145) u O'Meara et al.(146) han aprovechado las virtudes de las bases de datos informatizadas de historiales médicos de pacientes para detectar casos de rabdomiolisis por estatinas. Sin embargo sus métodos no aportan ninguna capacidad de detección precoz, ni tampoco se acompañan de unas medidas de validez diagnóstica como la especificidad o

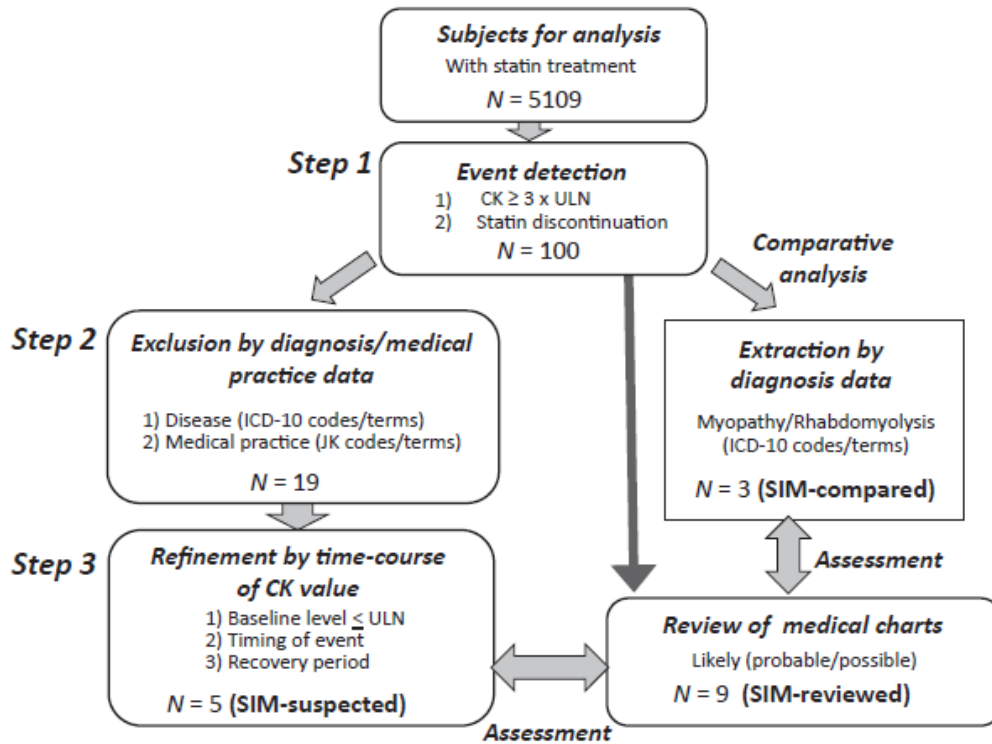
sensibilidad de sus búsquedas, ya que simplemente se basan en la detección de casos ya ocurridos.

Otros estudios, como los del Haerian et al. (147) aprovechan la información aportada por las bases de datos de historias clínicas junto con las alteraciones de laboratorio para detectar reacciones adversas graves como rabdomiolisis medicamentosa (considerándola como  $> 5$  VLSN), pero no desde el caso particular de las estatinas ni considerando otras alteraciones musculares, enfocando de esta manera su metodología como una forma de recuento de casos de reacciones adversas para su farmacovigilancia, no como un sistema de screening de sujetos potencialmente candidatos a sufrir una de ellas. Además su metodología no detecta el 100% de las rabdomiolisis medicamentosas estudiadas y tampoco indica la sensibilidad y especificidad que tiene aplicar en su población de estudio un filtro de 5 veces el VLSN para detectar rabdomiolisis.

Sai et al. (148) por su parte, recogieron los registros médicos electrónicos en las recetas, exámenes de laboratorio, diagnósticos y prácticas médicas del sistema de información hospitalaria del Hospital de la Universidad de Kobe (Japón) para un total de 5.109 pacientes que recibieron una prescripción de estatinas a partir de Abril de 2.006 hasta Marzo de 2.009. En dicho estudio, tuvieron como objetivo desarrollar un algoritmo de detección altamente selectivo para reacciones adversas musculares usando los registros médicos electrónicos, cuya propuesta para detectar los pacientes sospechosos de reacción adversas musculares por estatinas se muestra a continuación (figura 15).



Figura 15. Metodología seguida por Sai et al. (148) para detectar reacciones adversas musculares por estatinas.



Sai et al. (148) detectaron 5 sujetos con sospecha de sufrir una reacción adversa muscular por estatinas usando su algoritmo propuesto, pero utilizando un valor de corte de CPK arbitrariamente seleccionado sin diferenciar por sexo y buscando detectar exclusivamente rhabdomiolisis, no adelantarse a las mismas. Tampoco investigó otras maneras de detectar los eventos de daño muscular por estatinas más allá del analizar pacientes por encima de un determinado valor, como sí se ha hecho en este trabajo.

En nuestro estudio se han desarrollado dos metodologías para detectar reacciones adversas por estatinas a nivel muscular. Por un lado se describe la capacidad de detección que tiene utilizar como criterio de screening la combinación de dos determinaciones patológicas separadas más de 14 días una de otra en pacientes consumidores de estatinas. Por otro, se investiga la utilidad de aplicar un valor de corte de CPK a partir del cual investigar la posible asociación con el consumo de estatinas. Para este último caso, se calculó la sensibilidad y especificidad diagnóstica para cada valor de CPK usado como cut-off, de manera que puedan aplicarse en la

práctica clínica habitual para la detección precoz de rabdomiolisis y mialgias analíticamente manifiestas por consumo de estatinas, tanto para hombre como para mujeres.

### **Método de screening I: combinación de dos o más determinaciones patológicas separadas más de 14 días en pacientes consumidores de estatinas.**

La hipótesis de la que partimos para diseñar el método de screening I era la posibilidad de encontrar muchas elevaciones de CPK de origen distinto a las potencialmente causadas por estatinas. Por esta razón y sabiendo que la CPK en la práctica clínica habitual se usa como marcador cardíaco (128), se estudiaron solamente aquellos pacientes que presentaban como condición analítica dos o más cifras patológicas de CPK separadas un mínimo de 14 días (intervalo en el cual según la literatura se depura del plasma la práctica totalidad de los marcadores cardíacos en caso de evento isquémico (128)(111)). Aquellas elevaciones persistente de CPK serían consideradas como indicativas de que el paciente estuviera sufriendo un potencial daño muscular mantenido (149), por lo que tras una revisión de su historial médico, analítico y farmacológico podría llegar a señalarse pacientes susceptibles de sufrir daño muscular por estatinas.

Los resultados obtenidos a partir de la aplicación del método de screening I en nuestra población de estudio permiten afirmar que pacientes en tratamiento con estatinas con dos o más determinaciones de CPK por debajo de límites patológicos sea cual fuere el objetivo de esta determinación (descartar infartos, valorar golpes, calambres etc...) presenta un VPN cercano al 100% (99,92%) de sufrir una rabdomiolisis por su tratamiento con estatinas.

No obstante, la sensibilidad del método de screening I en la detección de las mismas se ve comprometida (66,66%), ya que exigimos 2 determinaciones de CPK distanciadas 14 días o más y en nuestra serie existen pacientes con rabdomiolisis por estatinas que no cumplen esa condición. Por esta razón, la aplicación a la población de esta metodología de screening tendría gran utilidad a la hora de descartar casos potenciales

de sufrir una rabdomiolisis por su medicación por estatinas más si cabe si no se disponen de un valor basal del paciente antes de iniciar la terapia con las mismas, tal y como ocurre con otras pruebas diagnósticas usadas en la práctica clínica habitual para descartar ciertas patologías. Sin embargo, su utilidad a la hora de detectar casos potenciales de sufrir una rabdomiolisis por estatinas queda discutida al presentar valores bajos de sensibilidad y valor pronóstico positivo.

### **Método de screening II: niveles de CPK para predecir y detectar precozmente rabdomiolisis y mialgias analíticamente detectables causadas por estatinas.**

Aunque han sido propuestos varios valores de CPK para definir una rabdomiolisis por estatinas, no existe en la literatura un valor de corte concluyente para su diagnóstico. Algunos autores hablan de concentraciones superiores a 5 veces el VLSN, siempre en ausencia de enfermedad cardíaca y cerebral (150). En el año 2014 un comité de expertos definió la rabdomiolisis clínica como una mionecrosis con mioglobinuria y/o fracaso renal agudo (aumento de la creatinina sérica de al menos 0,5 mg / dl [44  $\mu$ mol / L]) (20). Desgraciadamente, la aplicación de estos valores no permite adelantarse al desarrollo de la misma. Recientemente Saeed et al. (151) en un metaanálisis de 5.997 estudios donde 143 se consideraron relevantes, demostró una correlación significativa entre el nivel de CPK medio y el riesgo de lesión renal aguda inducida por aplastamiento. No obstante hasta donde alcanza nuestro conocimiento, no existe literatura al respecto que especifique con valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos la capacidad de detectar la aparición de una rabdomiolisis clínica por consumo de estatina en función del valor sérico de CPK alcanzado en el paciente, tal y como se expone en nuestro trabajo. La utilización de estos valores de sensibilidad y especificidad así como los valores predictivos positivo y negativo pueden llegar a ser de gran utilidad a la hora de interpretar niveles séricos de CPK en pacientes consumidores de estatinas en la práctica clínica diaria, poniendo sobreaviso al profesional responsable del seguimiento del paciente (152).

Por otro lado, en los pacientes que durante el tratamiento con estatinas presentan mialgias se recomienda realizar una determinación de su CPK y descartar la presencia de hipotiroidismo con una determinación de la tirotropina (81). Sin embargo la literatura no indica cómo interpretar dicho valor de CPK (152). Para el caso de las mialgias, en nuestro trabajo también establecemos unos valores de sensibilidad y especificidad, así como valores predictivos para cada valor de CPK que permitan su interpretación adecuada y el establecimiento de medidas precoces para el manejo de las mismas.

En nuestra serie existen diagnósticos clínicos de rabdomiolisis por estatinas con cifras comprendidas entre los 540 y los 17.060 U/ml, probablemente por la variación interindividual en los niveles de CPK (153) y sobretodo porque no todas las rabdomiolisis son ingresadas en el mismo estadio, detectándose unas en fases avanzadas y otras de manera precoz con un grado de mionecrosis leve. Este hecho nos hace ser cuidadosos a la hora de seleccionar un nivel de corte de CPK de utilidad para detectar rabdomiolisis y mialgias por estatinas en fases iniciales.

Con este objetivo se diseñaron las tablas 24-27, estableciéndose de esta manera la validez analítica de un determinado valor de CPK para descartar o detectar la aparición de rabdomiolisis o mialgias por estatinas en la práctica clínica habitual. Para ello, se revisó el total de pacientes consumidores de nuestra población de estudio que cumplieran la condición de presentar al menos un valor mayor o igual a 1,5 veces el VLSN.

Llama la atención que los valores de CPK que permiten detectar el total de casos de mialgias o rabdomiolisis por estatinas en el género femenino son inferiores a los que presenta el género masculino. Ocurre lo mismo cuando se comparan de forma relativa con su VLSN. De esta manera, en nuestro estudio para obtener una sensibilidad del 100% y la máxima especificidad posible en la detección de casos de mialgias por estatinas en mujeres, es necesario establecer un valor de corte de CPK de 1,76 veces el VLSN (300 U/ml), mientras que en el caso de los hombres el valor de corte debemos establecerlo en 2,3 veces el VLSN (450 U/ml). Para el caso de las rabdomiolisis la diferencia es aún más acusada. En estos casos, el valor de corte en mujeres se sitúa en

3,08 veces el VLSN (525 U/ml) mientras que en los hombres lo encontramos en 10 veces el VLSN (1950 U/ml) (cifras en donde la literatura recomienda suspender la estatina (81)(107)(129)).

Esta diferencia encontrada en los niveles de corte calculados para hombres y mujeres puede tener una causa multifactorial. Por un lado se sabe que las mujeres presentan cifras basales de CPK inferiores a las de los hombres, puesto que se encuentran en relación directa con la masa muscular (107). De igual manera, de acuerdo con Apple et al, en las mujeres se produce un menor daño muscular y una consecuente menor elevación de CPK que en los hombres cuando ambos son sometidos a una idéntica carga de ejercicio, como por ejemplo una maratón (154). Por su parte, Wolf et al. (155) también señala la diferencia existente entre hombres y mujeres en cuanto a sus concentraciones de CPK tras estar sometidos a un estrés muscular como el ejercicio. En su estudio, los hombres presentan concentraciones de CPK significativamente más altas en 24 h post-ejercicio que las mujeres. De esta manera, no sería descabellado pensar que ante un mismo daño muscular por estatinas, los hombres presenten cifras superiores de CPK.

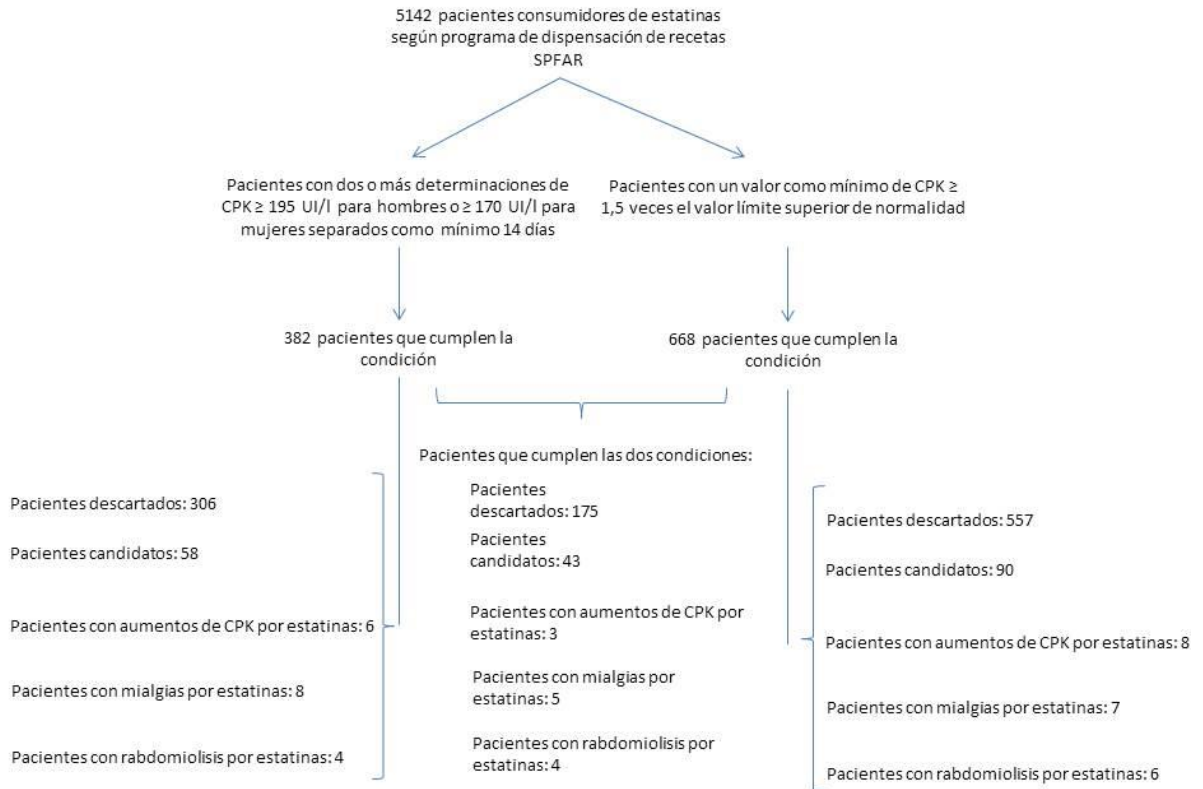
Por otro lado, algunos autores apuntan que los niveles basales de CPK en el género femenino van disminuyendo a lo largo de la vida adulta, relacionándose con su estado hormonal y su ciclo menstrual (156)(157). Conceição et al. (158) no encontró diferencias estadísticamente significativas en los marcadores de daño muscular entre mujeres jóvenes y postmenopáusicas cuando se sometían a ejercicio excéntrico, aunque sí demuestra una mayor respuesta antiinflamatoria frente al estrés muscular en las primeras frente a las segundas y una mejor tolerancia a los síntomas del mismo. Todo ello, unido a que los valores de CPK presentan una gran variabilidad interindividual (153), hace que los niveles de corte de CPK para detectar mialgias o rabdomiolisis en nuestro trabajo no deban de ser necesariamente iguales para ambos géneros.

### **Combinación de los métodos de screening I y II.**

Como cabe esperar, la combinación de ambos métodos de screening también guarda interés en la detección de sujetos que potencialmente presenten problemas

musculares por su tratamiento con estatinas. El hecho de exigir una doble condición como es la presencia de dos o más valores patológicos de CPK separados al menos 14 días junto con que alguno de ellos fuera mayor o igual a 1,5 veces su VLSN nos hace ser aún más exigentes a la hora de seleccionar candidatos para revisar su historial médico. Concretamente, cuando se combinan ambos métodos en nuestra serie, el número de sujetos a evaluar se ve reducido de 382 con el screening I y 668 con el screening II (considerándose como límite de revisión 1,5 veces el VLSN) a 230 sujetos. El hecho de ser más restrictivos por tanto, reduce notablemente el número de sujetos a los que revisar su historial médico, simplificando y reduciéndose de esta manera el tiempo que resulta necesario invertir en llevarlo a cabo. No obstante, como contrapartida, el número de consumidores de estatinas detectados con mialgias, rabdomiolisis y aumentos de CPK resulta también igual o inferior a la cifra detectada por cualquiera de los dos métodos de screening por separado (figura 12). De hecho, la sensibilidad en la combinación de ambos métodos de screening para la detección de rabdomiolisis por estatinas es la misma que la del método de screening I, con una especificidad y un valor predictivo negativo que no resulta notoriamente superior (87,83% y 99,92% respectivamente para el método de screening I vs 93,8% y 99,94% respectivamente para la combinación de ambos métodos de screening). Por todo ello, debemos tener en cuenta que el interés de la aplicación combinada de ambos filtros no reside tanto en una mejora en la capacidad de detección de eventos musculares por estatinas, sino en la utilidad de reducir el número sujetos a los que revisar su historial médico, disminuyéndose de esta manera el tiempo en llevarlo a cabo y simplificándose técnicamente el proceso.

Figura 12. Esquema resumen de la combinación de los métodos de screening I y II y pacientes detectados en común.



### Diseño y evaluación de una metodología de contacto con los médicos de atención primaria para una anamnesis dirigida.

A efectos prácticos, elaborar un screening poblacional analítico-clínico para detectar reacciones adversas de medicamentos carece de utilidad si no es refutada con una buena anamnesis dirigida del paciente.

De los datos resultantes de la metodología de contacto con los MAP llevada a cabo en este trabajo, se desprende que más de la mitad de los MAP consultados (57,53%) conocían tanto al paciente como su evolución, mostrándose cooperantes y dedicando el suficiente tiempo a la consulta; mientras que cerca de uno de cada cinco MAP consultados (20,54%) no dedicó el tiempo suficiente a la entrevista a juicio del entrevistador, no se mostró cooperante o desconocía tanto al paciente como su

evolución. Estos resultados resultan de gran interés a la hora de implementar medidas de farmacovigilancia proactiva, haciéndose extensible no sólo al caso de las estatinas sino al resto de tratamientos farmacológicos, y ponen de manifiesto el grado de seguimiento y aceptación de futuras medidas que se implementen en este sentido.

Además, en el momento de la realización de la consulta, en un 13,69% de los casos (10) el paciente en ese momento se quejaba de dolores musculares de etiología desconocida y en otro 13,69% de los casos (10) el MAP reconoció una intolerancia a estatinas que no venía reflejada en su HCl. Este último dato refleja la escasa correlación con la realidad que a veces se da en las bases de datos informatizadas y la trivialidad con la que en ocasiones se trata a las RAMs, no dejando constancia de ellas y haciendo que acaben siendo en última instancia infradetectadas.

### **Utilización combinada de las bases de datos como metodología para establecer una farmacovigilancia proactiva.**

De acuerdo con Sai et al. (148), el uso combinado de unos criterios de exclusión para enfermedades que cursen con elevaciones de CPK, los datos de la práctica médica y la evolución en el tiempo de los valores séricos de CPK de un determinado paciente contribuyen a una mejor predicción de las posibles reacciones adversas musculares por estatinas.

La farmacovigilancia por su parte constituye el pilar principal para evitar la toxicidad de los medicamentos y en la actualidad, un sistema de detección precoz de eventos adversos por medicación puede constituir una herramienta muy útil para su prevención, causando una buena acogida entre los profesionales sanitarios. De hecho, tal y como mostramos en este trabajo, más de la mitad (57,53%) de los MAP consultados por el estado general de los pacientes candidatos a sufrir una reacción adversa muscular por estatinas conocían tanto al paciente como su evolución, mostrándose cooperantes y dedicando el suficiente tiempo a la consulta.

La farmacovigilancia proactiva (utilizando convenientemente las historias clínicas informatizadas previamente seleccionadas como se ha llevado a cabo en este trabajo),



puede proporcionar una estimación precisa de la frecuencia de los eventos adversos por medicamentos y facilitar la toma de acciones adecuadas para su prevención (159).

De esta manera, para utilizar los registros médicos electrónicos dirigidos a la toma de acciones de farmacovigilancia eficaces, es particularmente importante desarrollar y validar metodologías científicas para la detección de eventos adversos que fueran aplicables a la práctica clínica rutinaria (148). En este sentido, en los Estados Unidos, la FDA ha desarrollado la iniciativa “Sentinel” para la realización de una farmacovigilancia proactiva, creándose así una base de datos con información clínica de más de 100 millones pacientes (160). Por su parte, en Japón, está prevista la implantación de una base de datos de información médica con 10 millones de pacientes (148).

Actualmente los expertos desaconsejan la monitorización continuada con CPK en los pacientes consumidores de estatinas, siendo partidarios únicamente de obtener un valor basal antes del inicio del tratamiento hipolipemiante y la determinación de otro valor de CPK sólo ante sujetos con sospecha de mionecrosis (20)(18). A pesar de todo, la interpretación de los valores analíticos de esta enzima en pacientes en tratamiento con estatinas continúa siendo un reto debido a la alta tasa de elevaciones inespecíficas, más si cabe cuando se carece de un valor basal en el individuo antes del inicio del tratamiento, por lo que trabajos como este pueden llegar a mejorar el manejo de estos pacientes. Por su parte, la utilización de valores séricos de CPK analizados con otro interés diferente al de monitorizar el tratamiento en pacientes consumidores de estatinas encierra una alta utilidad para detectar y llegar a predecir reacciones adversas musculares por estas últimas, tal y como se ha expuesto en esta tesis.

Más allá de la notificación espontánea de casos y de los factores que influyen en ella, en nuestro estudio se usaron de manera combinada y dirigida diferentes bases de datos para llevar a cabo una farmacovigilancia proactiva, identificándose así pacientes potencialmente susceptibles a sufrir una reacción adversa muscular por estatinas y permitiendo de esta manera adelantarse al evento. No obstante, esta metodología de trabajo expuesta puede hacerse extensible a otros tratamientos farmacológicos, contribuyendo así a una mejora en la seguridad del paciente, especialmente cuando

las herramientas para llevarla a cabo se encuentran disponibles en la actualidad (161)(162). En esta tesis se utilizó la base de datos JARA como fuente de información clínica junto con el histórico de tratamientos farmacológicos al que tienen acceso los Farmacéuticos de Atención Primaria, la base de datos CORNALVO como histórico de analíticas, el SIL del Hospital de Mérida y el archivo de historias clínicas del mismo hospital. Desgraciadamente no todas estas bases de datos son accesibles en la práctica clínica rutinaria, encontrándose restringidas y constituyendo un obstáculo a salvar por los profesionales sanitarios. De esta manera, ponemos de manifiesto el enorme potencial que encierran las bases de datos de información clínica de pacientes en el campo de la farmacovigilancia y la gran utilidad que pueden llegar a tener si se utilizan de una manera dirigida, meditada y responsable.

# CONCLUSIONES

## CONCLUSIONES

1. En Enero del 2.012, 1 de cada 10 personas que pertenecían al Área de Salud de Mérida estaba en tratamiento con estatinas (13,05%), lo que supone un 10% más de consumo que la media nacional para ese periodo. Además, esta proporción probablemente esté aumentando en la actualidad, puesto que encontramos una tendencia creciente a la prescripción de este tipo de medicación. Todas las estatinas estudiadas disminuyen o mantienen su porcentaje de consumo, a excepción de Rosuvastatina que aumenta gradualmente hasta en un 82% en los 4 años comparados.
2. El consumo de estatinas en nuestro estudio representa la 4ª causa de aparición de rabdomiolisis por orden de frecuencia, provocando por si solas más casos que las causadas por el resto de tratamientos farmacológicos; con una tasa de incidencia de 1 por cada 5.711 consumidores de estatinas y una media de 3 rabdomiolisis por año en el Área de Salud de Mérida.
3. Los pacientes mayores de 70 años en polimedicación constituyen el perfil de paciente más vulnerable al desarrollo de una rabdomiolisis por estatinas. De los eventos registrados, la polifarmacia estaba presente en un 93,3% de los casos, con una media de consumo de 10 fármacos por paciente. El sexo no parece jugar un papel importante en el desarrollo de la misma.
4. Para el caso del género masculino, cuando un consumidor de estatinas alcanza una cifra de CPK sérica de 450 U/ml, este valor tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 49% para detectar una afectación muscular (mialgias, calambres, debilidad...) por este tipo de medicación; conforme va aumentando esa cifra la especificidad también aumenta, llegando a alcanzar el 90% cuando su valor es de 1000 U/ml. Si su nivel CPK continúa elevándose, un valor de 1.950 U/ml presenta una sensibilidad del 100% y una especificidad del 80% para detectar precozmente una rabdomiolisis causada por consumo de estatinas. La aplicación de estos valores en la práctica clínica habitual contribuiría al manejo y control de estos pacientes.
5. Para el caso del género femenino, cuando una consumidora de estatinas alcanza una cifra de CPK sérica de 300 U/ml, este valor tiene una sensibilidad del 100% y

una especificidad del 21% para detectar una afectación muscular (mialgias, calambres, debilidad...) por este tipo de medicación; conforme va aumentando esa cifra la especificidad también aumenta, llegando a alcanzar el 63% cuando su valor es de 475 U/ml. Si su CPK continua elevándose, un valor de 525 U/ml presenta una sensibilidad del 100% y una especificidad del 70% para detectar precozmente una rabdomiolisis causada por consumo de estatinas. La aplicación de estos valores en la práctica clínica habitual contribuiría al manejo y control de estos pacientes.

6. Más de la mitad de los médicos consultados por un paciente potencialmente candidato a sufrir un daño muscular por estatinas (57,53%) conocían tanto al paciente como su evolución, mostrándose cooperantes y dedicando el tiempo suficiente a la consulta; uno de cada cinco (21,92%) dedicó el tiempo suficiente y conocía el paciente, pero no sus síntomas ni su evolución; y una quinta parte restante (20,55%) no pudo dedicarle el tiempo suficiente a la entrevista, no se mostró cooperante o desconocía el caso en cuestión. Estos datos ponen de manifiesto el buen grado de aceptación que tendría implementar futuras medidas de farmacovigilancia extensibles no sólo al caso de las estatinas, sino también a otros tratamientos farmacológicos.
7. El tratamiento con estatinas no está exento de riesgos, por lo que un seguimiento adecuado de los pacientes que las consumen se hace indispensable. La aplicación de medidas de farmacovigilancia proactiva como las descritas en este trabajo, basadas en la utilización dirigida de determinaciones de CPK para detectar precozmente sujetos potencialmente candidatos a sufrir una reacción adversa muscular, contribuye a una mayor seguridad en su tratamiento. Además, esta metodología de trabajo utiliza una combinación de bases de datos actualmente disponibles en la práctica clínica rutinaria, por lo que su implementación en otras terapias farmacológicas tendría un impacto positivo a un bajo coste de desarrollo.



# **POTENCIALES LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

## POTENCIALES LIMITACIONES DEL ESTUDIO

1. Con la aplicación de cualquier método de screening poblacional basado en niveles de CPK en consumidores de estatinas, sólo se podrán llegar a detectar aquella sintomatología muscular que sea analíticamente manifiesta. Aquellas mialgias por estatinas que no cursen con elevaciones de CPK como se ha descrito anteriormente en este trabajo no podrán ser estudiadas, sin embargo éstas no constituyen por sí solas una situación de riesgo (18).
2. Se ha usado como límite de revisión de historiales médicos en el método de screening II un valor de 1,5 veces el VLSN. Esto supone un valor de corte un tanto superior al valor límite de normalidad de CPK, por lo que cabe la posibilidad de infradetectar ciertas reacciones adversas musculares por estatinas que se manifiesten con valores inferiores a dicha cifra. No obstante, cifras tan bajas no son potencialmente peligrosas y en el caso de que evolucionarán hacia una mionecrosis, en ese momento sí serían susceptibles a ser estudiadas al presentar niveles de CPK superiores.
3. En la base de datos de consumidores SPFAR, usada en la parte analítica para aplicar los diferentes métodos de screening expuestos, se encuentran recogidos en nuestro periodo de estudio un total de 11.156 pacientes; dato que no constituye el total de consumidores del área de Mérida. De todos ellos, un total de 875 se encontraban recogidos con varias estatinas prescritas.
4. Pitavastatina no fue incluida en el estudio por no estar comercializada a fecha del 1 de Enero del 2.010.
5. La distribución del género obtenida para la población que atienden el Área de Salud de Mérida tuvo que ser extrapolada a la de la provincia de Badajoz extraída de las fuentes del INE.
6. El diagnóstico y recuento de casos de rabdomiolisis y miotoxicidad siempre está sujeta a cierta variabilidad semántica cuando se utilizan bases de datos manejadas en la práctica clínica habitual.



# ANEXOS

## ANEXO I: VALORES DE REFERENCIA.

Tabla 31. Valores de referencia para los diferentes analitos referidos o utilizados en este trabajo.

|                            |  |
|----------------------------|--|
| <i>Glucosa</i>             | <i>65 – 110 mg/dl</i>                                    |
| <i>Urea</i>                | <i>10 – 50 mg7dl</i>                                     |
| <i>Creatinina</i>          | <i>0.60 – 140 mg/dl hombres y 0.5 – 110mg/dl mujeres</i> |
| <i>Sodio</i>               | <i>135 – 153 mEq/l</i>                                   |
| <i>Potasio</i>             | <i>3.5 – 5.7 mEq/l</i>                                   |
| <i>CPK</i>                 | <i>24 – 195 UI/l hombres y 24 – 170 UI/l mujeres</i>     |
| <i>GOT</i>                 | <i>5 – 40 UI/l</i>                                       |
| <i>GPT</i>                 | <i>5 – 40 UI/l</i>                                       |
| <i>LDH</i>                 | <i>135 – 225 UI/l</i>                                    |
| <i>Colesterol*</i>         | <i>50 – 200 mg/dl</i>                                    |
| <i>Troponina</i>           | <i>0 – 0.01 µg/ml</i>                                    |
| <i>Triglicéridos*</i>      | <i>35 – 150 mg/dl</i>                                    |
| <i>Proteína C Reactiva</i> | <i>0 – 6 mg/l</i>  |

\*Según la política del Laboratorio del Hospital de Mérida, las determinaciones de Colesterol y Triglicéridos corresponde únicamente al petitorio de analíticas de rutina, quedando injustificada su determinación en analíticas de Urgencias como son la mayoría de valores expuestos. El resto de determinaciones aquí expresadas corresponden a determinaciones incluidas tanto en el petitorio de urgencias como en el de rutina.

# ANEXO II: VOLANTES DE PETICIÓN.

Figura 16. Volante de petición de analítica de Urgencia.


Etiqueta identificativa del paciente (rellenar en ausencia de la misma)

CIP: \_\_\_\_\_

Apellidos: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_



**SERVICIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS**  
**SERVICIO DE HEMATOLOGÍA**

**URGENCIAS**

**JUNTA DE EXTREMADURA**  
*Consejería de Sanidad y Consumo*

Etiqueta  
Número  
de  
Petición

**FORMA DE CUMPLIMENTACIÓN**

Este volante se lee mediante un sistema de lectura automatizada. Un uso incorrecto puede suponer retrasos y errores de interpretación.

\* ESCRIBA CADA INFORMACIÓN EN EL ÁREA RESERVADA PARA ELLA.

\* UTILIZAR BÓLGRAFO O ROTULADOR NEGRO O AZUL. NO ESCRIBIR EN TINTA ROJA.

\* NO GRAPE NI ENROLLE ESTE VOLANTE

\* NO DOBLAR EL VOLANTE. EL PLEGUE EN LA ZONA DE MARCAS PUEDE CONFUNDIRSE CON PRUEBAS SOLICITADAS.

\* MARQUE LAS CASILLAS INTENSAMENTE.

**NÚMERO COLEG.**

|   |                          |                          |                          |                          |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 0 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 1 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**CAMA**

|   |                          |                          |                          |   |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---|
| 0 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A |
| 1 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | B |
| 2 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | C |
| 3 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | X |
| 4 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |   |
| 5 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |   |
| 6 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |   |
| 7 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |   |
| 8 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |   |
| 9 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |   |

**SERVICIO**

|   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Anest. y Resn.     | <input type="checkbox"/> Pediatría        |
| <input type="checkbox"/> Cirugía            | <input type="checkbox"/> Pnemodialisis    |
| <input type="checkbox"/> Ginecol. y Obstet. | <input type="checkbox"/> Rehabilitación   |
| <input type="checkbox"/> Hematología        | <input type="checkbox"/> Traumatología    |
| <input type="checkbox"/> Hosp. Domic.       | <input type="checkbox"/> U.C.I.           |
| <input type="checkbox"/> Hosp. Psiquiátrico | <input type="checkbox"/> Unidad Investig. |
| <input type="checkbox"/> Med. Interna       | <input type="checkbox"/> Urgencias        |
| <input type="checkbox"/> Med. Preventiva    | <input type="checkbox"/> Urología         |
| <input type="checkbox"/> Oftalmología       | <input type="checkbox"/>                  |
| <input type="checkbox"/> O.R.L.             | <input type="checkbox"/>                  |

**DESTINOS HOSPITALIZACIÓN**

|                                       |  |   |
|---------------------------------------|--|---|
| <input type="checkbox"/> 1ª Derecha   | <input type="checkbox"/> Quirófano 2º      | <input type="checkbox"/> 4ª Izquierda             |
| <input type="checkbox"/> 1ª Izquierda | <input type="checkbox"/> Hemodialisis      | <input type="checkbox"/> Reanimación              |
| <input type="checkbox"/> Neonatología | <input type="checkbox"/> Hemodinámica      | <input type="checkbox"/> Quirófanos 4º            |
| <input type="checkbox"/> Penitorio    | <input type="checkbox"/> 3ª Derecha        | <input type="checkbox"/> Preestesia               |
| <input type="checkbox"/> Oncología    | <input type="checkbox"/> 3ª Izquierda      | <input type="checkbox"/> 5ª Derecha               |
| <input type="checkbox"/> Hosp. de día | <input type="checkbox"/> UCI               | <input type="checkbox"/> 5ª Izquierda             |
| <input type="checkbox"/> Quirófano 1  | <input type="checkbox"/> Cuidad. Paliativ. | <input type="checkbox"/> Banco de sangre regional |
| <input type="checkbox"/> 2ª Derecha   | <input type="checkbox"/> Quirófano 3º      | <input type="checkbox"/> Radioterapia             |
| <input type="checkbox"/> 2ª Izquierda | <input type="checkbox"/> 4ª Derecha        |   |

**DIAGNÓSTICO**

|   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Angor            | <input type="checkbox"/> Insuf. Cardíaca  |
| <input type="checkbox"/> Cardiop. isquém. | <input type="checkbox"/> Insuf. Respirat. |
| <input type="checkbox"/> Disonías         | <input type="checkbox"/> Insuf. Renal     |
| <input type="checkbox"/> Dolor abdominal  | <input type="checkbox"/> Preoperatorio    |
| <input type="checkbox"/> Dolor torácico   | <input type="checkbox"/> Síndrome febril  |
| <input type="checkbox"/> EPOC             | <input type="checkbox"/> Traumatismo      |

**PLASMA**  
TUBO 5 ML TAPÓN VERDE

|   |                                    |
|---|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Perfil urgencias     | <input type="checkbox"/> LDH       |
| <input type="checkbox"/> Perfil cardíaco      | <input type="checkbox"/> CPK       |
| <input type="checkbox"/> Perfil general       | <input type="checkbox"/> GOT       |
| <input type="checkbox"/> Perfil preoperatorio | <input type="checkbox"/> GPT       |
| <input type="checkbox"/> Glucosa              | <input type="checkbox"/> CHE       |
| <input type="checkbox"/> Urea                 | <input type="checkbox"/> Troponina |
| <input type="checkbox"/> Creatinina           | <input type="checkbox"/> Digoxina  |
| <input type="checkbox"/> Iones (Na y K)       | <input type="checkbox"/> BNP       |
| <input type="checkbox"/> Calcio               | <input type="checkbox"/> Albúmina  |
| <input type="checkbox"/> Bilirrubina total    | <input type="checkbox"/> PCR       |
| <input type="checkbox"/> Proteínas totales    | <input type="checkbox"/> β-HCG     |
| <input type="checkbox"/> Amilasa              |                                    |

**SUERO**  
TUBO 10 ML TAPÓN AMARILLO

**ORINA**  
TUBO JERINGA AMARILLO

|  |
|--|
| <input type="checkbox"/> Rosa de Bengala         |
| <input type="checkbox"/> Proteinuria y sedimento |
| <input type="checkbox"/> Test de gestación       |
| <input type="checkbox"/> Iones (Na+K)            |
| <input type="checkbox"/> Creatinina              |
| <input type="checkbox"/> Urea                    |
| <input type="checkbox"/> Amilasa                 |

**HEMATIMETRÍA**  
TUBO TAPÓN LILA

**HEMOSTASIA**  
TUBO TAPÓN CELESTE

|                                      |
|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Hemograma   |
| <input type="checkbox"/> Coagulación |
| <input type="checkbox"/> I.N.R.      |

**LÍQUIDOS BIOLÓGICOS**  
TUBOS SECOS SIN VACÍO

|   |
|---|
| <input type="checkbox"/> Ascítico         |
| <input type="checkbox"/> Cefaloraquídeo   |
| <input type="checkbox"/> Pleural          |
| <input type="checkbox"/> Sinovial         |
| <input type="checkbox"/> ADA Líq. Pleural |

**SANGRE TOTAL**  
JERINGA HEPARINIZADA

|                                      |
|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> EAB y gases |
| <input type="checkbox"/> Cooximetría |

Otros diagnósticos

Otras Peticiones.

Tecnología Sistemas S.L. Tel 914.875.942

13108

Figura 17. Volante de petición de analítica de Rutina.


Etiqueta identificativa del paciente (rellenar en ausencia de la misma)

CIP: \_\_\_\_\_

Apellidos: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_



**SES** Hospital de Mérida  
Servicio de Análisis Clínicos  
Servicio de Hematología  
**AT. PRIMARIA**

**JUNTA DE EXTREMADURA**  
Consejería de Sanidad y Consumo

Etiqueta  
Número  
de  
Petición

| NÚMERO | COLEGIADO                | CENTRO DE SALUD                               | POBLACIÓN  |
|--------|--------------------------|---|--|
| 0      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Aceuchal             | <input type="checkbox"/> Aceuchal                |
| 1      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Almodrelejo          | <input type="checkbox"/> Alange                  |
| 2      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Calamonte            | <input type="checkbox"/> Aljucén                 |
| 3      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Cordobilla de Lácara | <input type="checkbox"/> Almodrelejo             |
| 4      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Guareña              | <input type="checkbox"/> Arroyo de S. Serván     |
| 5      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Homachos             | <input type="checkbox"/> C.O.F. Mérida Sur       |
| 6      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> La Zanja             | <input type="checkbox"/> Calamonte               |
| 7      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Mérida Norte         | <input type="checkbox"/> Carmonilla              |
| 8      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Mérida Sur           | <input type="checkbox"/> Carroscabejo            |
| 9      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Mérida Urbano 1      | <input type="checkbox"/> Cedex Mérida            |
|        |                          | <input type="checkbox"/> Mérida Urbano 2      | <input type="checkbox"/> Cedex Voz de los Barros |
|        |                          | <input type="checkbox"/> Mérida Urbano 3      | <input type="checkbox"/> Cordobilla de L.        |
|        |                          | <input type="checkbox"/> Voz de los Barros    | <input type="checkbox"/> Crólina                 |
|        |                          |   | <input type="checkbox"/> Don Álvaro              |
|        |                          |   | <input type="checkbox"/> Espanegalejo            |
|        |                          |   | <input type="checkbox"/> Guareña                 |
|        |                          |   | <input type="checkbox"/> Hinojosa del V.         |
|        |                          |   | <input type="checkbox"/> Homachos                |
|        |                          |   | <input type="checkbox"/> La Gamovilla            |
|        |                          |   | <input type="checkbox"/> La Nava de Santiago     |
|        |                          |   | <input type="checkbox"/> La Zanja                |
|        |                          |   | <input type="checkbox"/> Manchilla               |
|        |                          |   | <input type="checkbox"/> Mirandilla              |
|        |                          |   | <input type="checkbox"/> Olive de Mérida         |
|        |                          |   | <input type="checkbox"/> Palomas                 |
|        |                          |   | <input type="checkbox"/> Pueblo de la Reina      |
|        |                          |   | <input type="checkbox"/> Pueblo del Prior        |
|        |                          |   | <input type="checkbox"/> Res. Terceza Edad       |
|        |                          |   | <input type="checkbox"/> Ribera del Fresno       |
|        |                          |   | <input type="checkbox"/> S. Pedro de Mérida      |
|        |                          |   | <input type="checkbox"/> Solana de los Barros    |
|        |                          |   | <input type="checkbox"/> Torremejías             |
|        |                          |   | <input type="checkbox"/> Trujillos               |
|        |                          |   | <input type="checkbox"/> Urbano-1                |
|        |                          |   | <input type="checkbox"/> Urbano3-Ctra D. Alvaro  |
|        |                          |   | <input type="checkbox"/> Urbano 2-San Luis       |
|        |                          |   | <input type="checkbox"/> Valdeleones             |
|        |                          |   | <input type="checkbox"/> Valverde de Mérida      |
|        |                          |   | <input type="checkbox"/> Vico. de los Barros     |
|        |                          |   | <input type="checkbox"/> Villegonzalo            |
|        |                          |   | <input type="checkbox"/> Villalba de los Barros  |

Diagnóstico:

---

Diía de la última regla:

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
|     |  |     |  |
| -   |  | /   |  |
| día |  | mes |  |

**FORMA DE CUMPLIMENTACIÓN**

Este volante es leido mediante un sistema de lectura automatizada. Un uso incorrecto puede suponer serios y graves errores de interpretación.

- \* ESCRIBIR CADA INFORMACIÓN EN EL ÁREA RESERVADA PARA ELLA.
- \* UTILIZAR BOLÍGRAFO O ROTULADOR NEGRO O AZUL, NO ESCRIBIR EN TINTA ROJA.
- \* NO GRABAR NI ENROLLAR ESTE VOLANTE.
- \* NO DOBLAR EL VOLANTE. EL PLEGUE EN LA ZONA DE MARCAS PUEDE CONFUNDIRSE CON PRUEBAS SOLICITADAS.
- \* MARQUE LAS CASILLAS INDICADAMENTE.

**PRESCRIPCIÓN POR PRUEBAS**

|  |   |   |  |  |  |  |  |
|--|---|---|--|--|--|--|--|
| <p style="text-align: center; font-size: small;"><b>BIOQUÍMICA</b></p> <p><input type="checkbox"/> 2545 Ácido Úrico</p> <p><input type="checkbox"/> 250 Albúmina</p> <p><input type="checkbox"/> 750 Bilirrubina total</p> <p><input type="checkbox"/> 950 Colesterol</p> <p><input type="checkbox"/> 955 Colesterol HDL</p> <p><input type="checkbox"/> 1060 Creatinina</p> <p><input type="checkbox"/> 1315 Fosfat. alcalin.</p> <p><input type="checkbox"/> 1375 CGT</p> <p><input type="checkbox"/> 1430 Glucosa</p> | <p style="text-align: center; font-size: small;"><b>HEMATOLOGÍA</b></p> <p><input type="checkbox"/> 8001 Hemograma</p> <p><input type="checkbox"/> 8004 V.S.G.</p> <p><input type="checkbox"/> 8005 Coagulación</p> <p><input type="checkbox"/> 8007 IM.R.</p> <p><input type="checkbox"/> 8025 Grupo y Rh</p> <p><input type="checkbox"/> 8028 Combo Directo</p> <p><input type="checkbox"/> 8027 Combo Indir.</p> <p><input type="checkbox"/> 8010 Antitrombina III</p> | <p style="text-align: center; font-size: small;"><b>SEROLOGÍA</b></p> <p><input type="checkbox"/> 770 Brucelosis</p> <p><input type="checkbox"/> 1207 Epstein-Barr</p> <p><input type="checkbox"/> 2510 Lues</p> <p><input type="checkbox"/> 2610 HIV</p> <p style="text-align: center; font-size: x-small;"><b>HEMOGLOBINAS</b></p> <p><input type="checkbox"/> 1545 Hemoglobina glicosilada</p> | <p style="text-align: center; font-size: small;"><b>ORINAS</b></p> <p><input type="checkbox"/> 32 Anomales y sedimento</p> <p><input type="checkbox"/> 2425 Test de Gestación</p> <p style="text-align: center; font-size: x-small;">Diuresis:</p> <table style="margin: auto; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"> <tr> <td style="width: 10px;"></td> <td style="width: 10px;"></td> <td style="width: 10px;"></td> <td style="width: 10px;"></td> </tr> </table> <p style="text-align: right; font-size: x-small;">c.c.</p> <p style="text-align: center; font-size: x-small;"><b>VARIOS</b></p> <p style="text-align: center; font-size: x-small;">SISTEMAS DE RECOGIDA EN LABO.</p> <p><input type="checkbox"/> 1550 Hemorragias ocultas</p> |  |  |  |  |
|  |   |   |  |  |  |  |  |

Otras determinaciones: (Indicar en el interior del recuadro)

Fecha y Firma:

TUBOS

- Tubo 10 ml. Tapón amarillo
- Tubo 3 ml. Tapón verde
- Tubo 3 ml. Tapón lila
- Tubo 3 ml. Tapón celeste
- Orina micción única
- Orina de 24 horas

34327



## ANEXO III: SIGLAS Y ABREVIATURAS UTILIZADAS.

- ACC: american college of cardiology.
- ACV: accidente cerebro-vascular.
- ADP: adenosina difosfato.
- ADP: adenosina difosfato.
- AEMPS: agencia española del medicamento y productos sanitarios.
- AHA: american heart association.
- ALT: alanina-aminotransferasa.
- AST: aspartato-aminotransferasa.
- ATP: adenosina trifosfato.
- AUC: área bajo la curva.
- ASO: antisenseolnucleotide.
- CA III: anhidrasa carbónica III.
- CIP: código de identificación al paciente.
- COX: ciclo-oxigenasa.
- CPK o CK: creatinfosfoquinasa.
- CT: colesterol total.
- CTT: cholesterol treatment trialist.
- CV: cardiovascular.
- CYP-P450: citrocromo P-450.
- CPR: computer-based patient record.
- DDD: dosis diaria definida.
- DHD: dosis diaria definida por mil habitantes y día.
- dl: decilitro.
- DM: diabetes mellitus.
- EAP: equipo de atención primaria.
- EAS: european atherosclerosis society.
- ECA: ensayos clínicos ramdomizados.
- EEG: electroencefalograma.
- ESC: european society of cardiology.

- EZE: ezetimiba.
- FDA: food and drug administration.
- FN: falsos negativos.
- FP: falsos positivos.
- GDL: guía para el manejo de la dislipemia.
- GGT: gammaglutamiltranspeptidasa.
- HCl o HCE: historia clínica informatizada.
- HDL: high density lipoprotein.
- HMG-CoA: hidroximetilglutaril-coA-reductasa.
- HTG: Hipertrigliceridemia.
- IAM: infarto agudo de miocardio.
- IC: intervalo de confianza.
- INE: instituto nacional de estadística.
- kD o kDa: kiloDalton.
- LCAT: lecitincolesterolaciltransferasa.
- LDH: lactato deshidrogenasa.
- LDL: low density lipoprotein.
- LDLr: receptor de ldl.
- Lp (a): lipoproteína lipasa A.
- ml: mililitro.
- MTP: proteína microsomal de transferencia de triglicéridos.
- Mmol: minimol.
- N-3: omega 3.
- N-GAL: lipocalina asociada a la gelatinasa de los neutrófilos.
- NHLBI: national heart, lung and blood institute.
- NIA: niacina.
- NLA: national lipid association.
- NNT: número de pacientes necesarios a tratar.
- OD: odds ratio.
- PCR: proteína C reactiva.
- PCSK9: subtilisina tipo 9 / kexinaconvertasa de proproteína.

- PPAR: receptor activado por proliferadores peroxisomales.
- PT: tiempo de protrombina.
- RAM: reacción adversa al medicamento.
- RCV: riesgo cardiovascular.
- REM: registro médico electrónico.
- RR: riesgo relativo.
- S: sensibilidad.
- SCA: síndrome coronario agudo.
- SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.
- SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.
- SES: Servicio Extremeño de Salud.
- SIL: sistema informático de laboratorio.
- SM: síndrome metabólico.
- SNC: sistema nervioso central.
- TG: triglicéridos.
- Tn I: troponina I.
- TP: tiempo de protrombina.
- TSH: hormona estimulante del tiroides.
- U/l: unidades internacionales por litro.
- UCI: unidad de cuidados intensivos.
- µg: microgramos.
- VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.
- VLDL: very low density lipoprotein.
- VLSN o LMN: valor límite superior de normalidad.
- VN: verdadero negativo.
- VP: verdadero positivo.
- VPN: valor predictivo negativo.
- VPP: valor predictivo positivo.

## **ANEXO IV: RELACIÓN DE TABLAS, GRÁFICAS Y FIGURAS.**

- Figura 1. Grupos de riesgo y objetivos de c-LDL. Tabla tomada de Luengo et al (5).
- Figura 2. Ruta metabólica del colesterol y mecanismo de acción de las estatinas. Tabla tomada de Mazón et al (7).
- Figura 3. Distribución geográfica de los diferentes E.A.P. incluidos en el estudio.
- Figura 4. Ejemplo de visualización del total de historias Clínicas de un paciente en la base de datos JARA.
- Figura 5. Ejemplo de visualización de una historia clínica informatizada en la base de datos JARA.
- Figura 6. Ejemplo de visualización de la historia clínica informatizada de paciente a través de la base de datos JARA.
- Figura 7. Visualización del histórico de tratamiento de un paciente a través de la base de datos JARA.
- Figura 8. Analíticas de un paciente en la base de datos CORNALVO ordenadas cronológicamente.
- Figura 9. Visualización de los valores analíticos de un paciente a través de la base de datos CORNALVO.
- Figura 10. Seguimiento de las valores de CPK de un pacientes consumidor de estatinas en la base de datos analítica CORNALVO.
- Figura 11. Esquema - resumen de los resultados obtenidos en la aplicación del método de screening I: separación de días interanalíticas mayores o igual a 14 con valor de CPK.



- Figura 12. Esquema resumen de la combinación de los métodos I y II y pacientes detectados en común.
- Figura 13. Cuestionario de contacto con los MAP.
- Figura 14. Potencial miotóxico de las estatinas en función de su poder reductor. Figura tomada de Fernández et al (139).
- Figura 15. Metodología seguida por Sai et al. (148) para detectar reacciones adversas musculares por estatinas.
- Figura 16. Volante de petición de analítica de Urgencia.
- Figura 17. Volante de petición de analítica de Rutina.
- Gráfica 1. Distribución por género de la provincia de Badajoz en el año 2.012 según los datos publicados del INE.
- Gráfica 2. Distribución por género en la ciudad de Mérida en el año 2.012 según los datos publicados del INE.
- Gráfica 3. Distribución por edad en España y la provincia de Badajoz en el año 2.012 según los datos publicados en el INE.
- Gráfica 4. DDD consumidas de estatinas (Subgrupo C10AA y C10AB) en el Área de Mérida por año.
- Gráfica 5. DDD consumidas por estatina y año en el Área de Mérida.
- Gráfica 6. Distribución por edad de los consumidores de estatinas.
- Gráfica 7. Distribución por sexo de los consumidores de estatinas según programa SPFAR entre Enero 2.010 y Octubre 2.012.
- Gráfica 8. Causas de rabdomiolisis en el Área de Salud de Mérida entre los años 2.010-2.014.
- Gráfica 9. Distribución por edad del total de rabdomiolisis de cualquier etiología entre 2.010 - 2.014 en el Área de Salud de Mérida.

- Gráfica 10. Sexo del total de rabiomiolisis de cualquier etiología en el periodo 2.010 - 2.014.
- Gráfica 11. Incidencia por sexo y año de las rabiomiolisis por estatinas entre 2.010 y 2.014.
- Gráfica 12. Distribución por sexo de las rabiomiolisis por estatinas entre los años 2.010-14.
- Gráfica 13. Franja etaria de las rabiomiolisis por estatinas entre 2.010-14.
- Gráfica 14. Porcentaje comparado de consumidores de estatinas por edad frente al de rabiomiolisis por estatinas y la distribución etaria de la población de la Provincia de Badajoz entre 2.010-14.
- Gráfica 15. Distribución por sexo de las rabiomiolisis por estatinas entre Enero 2.010 y Octubre 2.012.
- Gráfica 16. Prioridad de las solicitudes de determinaciones de CPK entre el 1 de Enero del 2.010 y 31 de Octubre del 2.012 en el Área de Salud de Mérida.
- Gráfica 17. Distribución en porcentaje de las determinaciones de CPK solicitadas en el periodo de estudio.
- Gráfica 18. Nº de pacientes consumidores por tipo de estatinas y centro de salud en Enero 2.010 según SPFAR.
- Tabla 1. Porcentaje de descenso de c-LDL para cada dosis de estatinas. Tabla tomada de García-Sabina et al (15).
- Tabla 2. Propiedades farmacocinéticas de las estatinas. Tabla tomada de Nieto et al. (39)

- Tabla 3. Sistema de puntuación en función de una serie de indicadores clínicos para establecer una categoría de certeza de daño muscular por medicación con estatinas. Tabla tomada de Rosenson et al. (20)
- Tabla 4. Subgrupos terapéuticos utilizados para el cálculo del consumo en DDD de estatinas en el Área de Salud de Mérida entre los años 2.011-2.014.
- Tabla 5. Base de datos utilizadas en la extracción de información de consumo de estatinas y demográficos de consumidores.
- Tabla 6. Base de datos de manejo de información clínica, analítica y farmacológica utilizadas.
- Tabla 7. Distribución por género de la provincia de Badajoz y ciudad de Mérida en el año 2.012 según los datos publicados por el INE.
- Tabla 8. Distribución por edad de España y de la provincia de Badajoz en el año 2.012 según los datos publicados por el INE.
- Tabla 9. Porcentaje de consumo de diferentes estatinas (subgrupo C10AA 'Inhibidores de la HMG-CoA reductasa') en Enero 2.012 en el Área de Salud de Mérida.
- Tabla 10. Porcentaje de pacientes con diferentes estatinas más asociados (subgrupo C10AA y subgrupo C10AB) (Medicina General del Área de Mérida en Enero 2.012).
- Tabla 11. Evolución del consumo de las diferentes estatinas estudiadas entre los años 2.011 y 2.014 en el Área de Salud de Mérida.
- Tabla 12. Extraída del informe de utilización de medicamentos hipolipemiantes en España durante el periodo 2.000-2.012 de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS)
- Tabla 13. Etiología y frecuencia de las rabdomiolisis registradas entre los años 2.010 y 2.014 en el Área de Salud de Mérida.

- Tabla 14. Descripción del número de casos por edad, sexo fecha y comorbilidades entre Enero 2.010 y Diciembre 2.014 en el Área de Salud de Mérida.
- Tabla 15. Factores de riesgo presentes en los casos de rabdomiolisis por estatinas estudiados en este trabajo.
- Tabla 16. Factores de riesgo estudiados en el resto de rabdomiolisis distintas a las causadas por estatinas registradas entre 2.010 y 2.014 en el Área de Salud de Mérida.
- Tabla 17. Pacientes de la base de datos SPFAR que sufrieron rabdomiolisis por estatinas según el archivo de historias clínicas entre 2.010 y 2.014.
- Tabla 18. Incidencias calculadas de las diferentes estatinas estudiadas en este trabajo.
- Tabla 19. Cálculo del riesgo de rabdomiolisis por DDD consumidas.
- Tabla 20. Rango de prioridad de las solicitudes de determinación de CPK entre el 1 de Enero del 2.010 y 31 de Octubre del 2.012 en el Área de Salud de Mérida.
- Tabla 21. Porcentaje de determinaciones de CPK solicitadas por servicio entre Enero 2.010 y Octubre 2.012.
- Tabla 22. Resumen del total de CIP con prescripción de estatinas según EAP.
- Tabla 23. Resultados de la aplicación de un screening poblacional de CPK basado en un punto de corte superior a 1,5 veces su VLSN.
- Tabla 24. Nivel de utilidad de un punto de corte de CPK para hombres en la detección de rabdomiolisis por estatinas.
- Tabla 25. Nivel de utilidad de un punto de corte de CPK para hombres en la detección de mialgias por estatinas analíticamente detectables.

- Tabla 26. Nivel de utilidad de un punto de corte de CPK para mujeres en la detección de rabdomiolisis por estatinas.
- Tabla 27. Nivel de utilidad de un punto de corte de CPK para mujeres en la detección de mialgias por estatinas analíticamente detectables.
- Tabla 28. Comparación de métodos de screening para detección de reacciones adversas musculares por estatinas.
- Tabla 29. Criterios de clasificación de las encuestas en el momento de la consulta al Médico de Atención Primaria.
- Tabla 30. Resultados de la calidad de las encuestas realizadas a los Médicos de Atención Primaria de los pacientes consultados.
- Tabla 31. Valores de referencia.



# CONFLICTO DE INTERESES

## **CONFLICTO DE INTERESES.**

Los autores niegan la existencia de conflicto de intereses en la elaboración de esta tesis.



# BIBLIOGRAFÍA

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lobos Bejarano J.M, Galve E, Royo-Bordonada M.A, Alegría Ezquerra E, Armario P, Brotons Cuixart C, et al. Posicionamiento del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular y la Sociedad Española de Cardiología en el tratamiento de las dislipemias. Divergencia entre las guías europea y estadounidense. *Rev Esp Cardiol*. 2014; 67 (11): 913 - 9
2. Millán Núñez-Cortés J, Alegría E, Alvarez-Sala Walther L, Ascaso Gimilio J, Lahoz Rallo C, Mantilla Morató T, et al. Documento Abordaje de la dislipidemia. Sociedad Española de Arteriosclerosis (parte I). *Clin Invest Arterioscl*. 2011; 23 (6): 278 - 88.
3. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2011;32 (14): 1769 - 818.
4. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2014; 29: S1 - S45
5. Luengo-Fernández E. Tratamiento lipídico en la guía europea de dislipemias. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2012; 12 (C): 19 - 25
6. Alberts AW, Chen J, Kuron G, Hunt V, Huff J, Hoffman C, et al. Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent. *Proc. Natl Acad Sci*. 1980; 77 (7): 3957 - 61.
7. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res*. 1992; 6 (2): 98 - 110.
8. Marzón Ramos P. Del concepto de estatinas de alta potencia a los efectos extralipídicos de las estatinas. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2015; 15(A): 22 -27.
9. Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet*. 1996; 348: 1079 - 82.

10. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA*. 1998; 279 (20): 1643 - 50.
11. Kobashigawa J, Katznelson S, Laks H, Johnson J a, Yeatman L, Wang XM, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med*. 1995; 333(10):621 - 7.
12. Maiques Galán A, Franch Taix M, Fluixa CarrascosaC. Estatinas: eficacia, seguridad e indicaciones. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2004; 28: 89 - 100.
13. Singh IM, Shishehbor MH AB. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA*. 2007; 298: 786 - 98.
14. Davidson MH, Stein EA, Dujovne CA, Hunninghake DB, Weiss SR, Knopp RH, et al. The efficacy and six-week tolerability of simvastatin 80 and 160 mg/day. *Am J Cardiol*; 1997; 79 (1): 38 - 42.
15. García-Sabina A, Gulín-Dávila J, Sempere-Serrano P, González-Juanatey C, Martínez Pacheco R. Consideraciones específicas en la prescripción e intercambio terapéutico de estatinas. *Farm Hosp*. 2012; 36 (2): 97 - 108.
16. Bottorff M. "Fire and forget?" — pharmacological considerations in coronary care. *Atherosclerosis* 1999; 147: S23 - 30.
17. Bays HE DC. Drug interactions of lipid-altering drugs. *Drug Saf*. 1998; 19: 355 - 71.
18. 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 (17): 1012 - 22.
19. Rosenson RS. Current overview of statin-induced myopathy. *Am J Med*. 2004; 116 (6):408 - 16.
20. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson T a., Kopecky SL, Parker B. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014; 8 (3): S58 - 71.

21. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005; 19 (6): 403 - 14.
22. 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 (25): 2788 - 97.
23. Álvarez Gutiérrez J, López-Torres Hidalgo J, Galdón Blesa P, García Ruiz E, Naharro de Mora F. Interacciones farmacológicas de las estatinas. *Aten Primaria.* 2003; 31 (4): 222 - 6.
24. Galindo-Ocaña J, Gil-Navarro M V, García-Morillo JS, Bernabeu-Wittel M, Ollero-Baturone M, Ortiz-Camuñez MA. Drug-drug interactions in multicentre polypathological polymedicated patients. *Rev clínica española.* 210 (6): 270 - 8.
25. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA.* 274 (1): 29 - 34.
26. Herman RJ. Drug interactions and the statins. *CMAJ.* 1999; 161 (10): 1281 - 6.
27. Martin J, Fay M. Cytochrome P450 drug interactions: are they clinically relevant? *Aust Prescr* 2001; 24: 10 - 2.
28. Choice of lipid-regulating drugs. *Med Lett.* 2001; 43: 43 - 8.
29. Brodie MJ, Feely J. Adverse drug interactions. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1988; 296 (6625): 845 - 9.
30. Wacher VJ, Wu CY, Bennet LZ. Overlapping substrate specificities and tissue distribution of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein: implications for drug delivery and activity in cancer chemotherapy. *Mol Carcinog.* 1995; 13 (3): 129 - 34.
31. Nakai D, Nakagomi R, Furuta Y, Tokui T, Abe T, Ikeda T, et al. Human liver-specific organic anion transporter, LST-1, mediates uptake of pravastatin by human hepatocytes. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001; 297 (3): 861 - 7.

32. Franco D, Henao Y, Monsalve M, Gutiérrez F, Hincapie J, Amariles P. Hypolipidemic agents drug interactions: approach to establish and assess its clinical significance. *Farm Hosp.* 2013; 37 (6): 539 - 557
33. De Andrés S, Lucena A, de Juana P. Interacciones entre los alimentos y las estatinas. *Nutr. Hosp.* 2004; 19 (4): 195 - 201.
34. Plosker GL, Wagstaff AJ. Fluvastatin, a review of its pharmacology and use in the management of hypercholesterolaemia. *Drugs.* 1996; 51 (3): 433 - 59.
35. Rogers J, Zhao J, Liu L, Amin RD, Gagliano KD, Porras AG et al. Grapefruit juice has minimal effects on plasma concentrations of lovastatin-derived 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Clin Pharmacol.* 1999; 66: 358 - 66.
36. Capone D, Stanziale P, Gentile A et al. Effects of simvastatin and pravastatin on hyperlipidaemia and cyclosporin blood levels in renal transplant recipients. *Am J Nephrol.* 1999; 19: 411 - 5.
37. Quion JA, Jones PH. Clinical pharmacokinetics of pravastatin. *Clin Pharmacokinet.* 1994; 27 (2): 94 -103.
38. Akhlaghi F, McLachlan AJ, Keogh AM, Brown KF. Effect of simvastatin on cyclosporine unbound fraction and apparent blood clearance in heart transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol.* 1997; 44 (6): 537 - 42.
39. Nieto-Ramirez IJ, Chegwin-Angarita C, Atehortúa L, Liuda J, Sepúlveda A. Statins: chemistry, analytical techniques, biosynthesis and pharmacokinetics. *Vitae.* 2013; 20 (1): 49 - 63.
40. Lennernäs H, Fager G. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors. Similarities and differences. *Clin Pharmacokinet.* 1997;32 (5): 403 - 25.
41. Bertz RJ, Granneman GR. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin Pharmacokinet.* 1997; 32 (3): 210 - 58.
42. Horsmans Y. Differential metabolism of statins : importance in drug-drug

- interactions. *Eur Heart J*. 1999; 1:7 -12.
43. Backman JT, Kyrklund C, Neuvomen M NP. Gemfibrozil greatly increases plasma concentrations of cerivastatin. *Clin Pharmacol*. 2002; 72: 682 - 91.
  44. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med*. 1999; 341 - 410.
  45. Wiklund O, Angelin B, Bergman M, Berglund L, Bondjers G, Carlsson A, et al. Pravastatin and gemfibrozil alone and in combination for the treatment of hypercholesterolemia. *Am J Med*. 1993; 94 (1): 13 - 20.
  46. Pierce LR, Wysowski DK, Gross TP. Myopathy and rhabdomyolysis associated with lovastatin-gemfibrozil therapy. *JAMA*. 1990; 264 (1): 71 - 5.
  47. Rosensen R, Frauenheim WA. Safety of combined pravastatin-gemfibrozil therapy. *Am J Cardiol*. 1995; 74 (5): 499 - 500.
  48. Alonso Karlezi RA, Mata Pariente N, Mata López P. Control de las hiperlipemias en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2006; 6 (G): 24 - 35.
  49. Girona Brumós L. Interacciones farmacológicas: descripción y mecanismos y actitud clínica ante las interacciones farmacológicas. In: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, editor. *Introducción a las interacciones Farmacológicas*, 1ª ed. 2013, pág 26.
  50. Norman DJ, Illngworth DR, Munson J, Hosenpud J. Myolysis and acute renal failure in a heart-transplant recipient receiving lovastatin. *Engl J Med*. 1998; 318 (1): 46 - 7.
  51. Reaven P, Witztum JL. Lovastatin, nicotinic acid and rhabdomyolysis. *Ann Intern Med*. 1988; 109 (7): 597 - 8.
  52. Gharavi AG, Diamond JA, Smith DA, Phillips RA. Niacin-induced myopathy. *Am J Cardiol*. 1994;74 (8): 841 - 2.
  53. Guyton JR, Capuzzi DM. Treatment of hyperlipidemia with combined niacin-statin regimens. *Am J Cardiol*. 1998; 82 (12A): 82 - 6.
  54. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled

- trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J.* 2013; 34 (17): 1279 - 91.
55. González Santos P. Combinaciones de estatinas y fibratos: implicaciones farmacocinéticas y clínicas. *Clin Invest Arterioscl.* 2014; 26 (1): 7 - 11.
  56. Kirk JK, Dupuis RE. Approaches to the treatment of hyperlipidaemia in the solid organ transplant recipient. *An Pharmacother.* 1995; 29 (9): 879 - 91.
  57. Goldberg RB, Roth D. A preliminary report of the safety and efficacy of fluvastatin for hypercholesterolaemia in renal transplant patients receiving cyclosporine. *Am J Cardiol.* 1995; 76 (2): 107 - 9.
  58. Southworth MR, Mauro VF. The use of HMG-CoA reductase inhibitors to prevent accelerated graft atherosclerosis in heart transplant patients. *Ann Pharmacother.* 1997; 31 (4): 489 - 91.
  59. Kasiske B, de Mattos A, Flechner SM, Gallon L, Meier-Kriesche HU, Weir MR et al. Mammalian target of rapamycin inhibitors dislipemia in kidney transplant recipients. *Am J Transpl.* 2008; 8: 1384 - 92.
  60. Heras M, Pedro García-Cosmes P, Fernández-Reyes MJ, Sánchez R. Evolución natural de la función renal en el anciano: análisis de factores de mal pronóstico asociados a la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2013; 33 (3): 462 - 9.
  61. Woodle ES, First MR, Pirsch J, Shihab F, Gaber AO V, P. V. A prospective randomised double-blind, placebocontrolled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low dose corticosteroid therapy. *Ann Surg.* 2008; 248: 564 - 77.
  62. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, et al. Discontinuation of Statins in Routine Care Settings. *Ann Intern Med.* 2013; 158 (7): 526.
  63. Russo MW, Hoofnagle JH, Gu J, Fontana RJ, Barnhart H, Kleiner DE, et al. Spectrum of statin hepatotoxicity: experience of the drug-induced liver injury network. *Hepatology.* 2014; 60 (2): 679 -86.

64. Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol.* 2012; 56 (2): 374 - 80.
65. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin across doses (STELLAR\* Trial). *Am J Cardiol.* 2003; 92 (2): 152 - 60.
66. Sidaway JE, Davidson RG, McTaggart F, Orton TC, Scott RC, Smith GJ, et al. Inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in opossum kidney cells. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15 (9): 2258 - 65.
67. Dormuth CR, Hemmelgarn BR, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, et al. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ.* 2013; 346: 880.
68. Richardson K, Schoen M, French B, Umscheid CA, Mitchell MD, Arnold SE, et al. Statins and cognitive function: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2013; 159 (10): 688 - 97.
69. Rojas-Fernandez CH, Cameron J-CF. Is statin-associated cognitive impairment clinically relevant? A narrative review and clinical recommendations. *Ann Pharmacother.* 2012; 46 (4): 549 - 57.
70. Dale KM, Coleman CI, Henyan NN, Kluger J, White CM. Statins and cancer risk: a meta-analysis. *JAMA.* 2006; 295 (1): 74 - 80.
71. Strandberg TE, Pyörälä K, Cook TJ, Wilhelmsen L, Faergeman O, Thorgeirsson G, et al. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* ; 364 (9436): 771 - 7.
72. West of Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with. 1995; 333 (20): 1301 - 7.
73. Ford I, Murray H, Packard CJ, Shepherd J, Macfarlane PW, Cobbe SM. Long-term follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. *N Engl J Med.*



- 2007; 357 (15): 1477 - 86.
74. Yamakawa T, Takano T, Tanaka S, Kadonosono K, Terauchi Y. Influence of pitavastatin on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb.* 2008; 15 (5): 269 - 75.
  75. JUPITER study group. Rosuvastatin to prevent vascular event in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008; 359 (24): 2195 - 206.
  76. Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ.* 2013; 346: 2610.
  77. Harris ML, Bron AJ, Brown NA, Keech AC, Wallendszus KR, Armitage JM, et al. Absence of effect of simvastatin on the progression of lens opacities in a randomised placebo controlled study. *Br J Ophthalmol.* 1995; 79 (11): 996 - 1002.
  78. Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, García Rodríguez LA, Hallas J, Sindrup SH. Statins and risk of polyneuropathy: a case-control study. *Neurology.* 2002; 58 (9): 1333 - 7.
  79. León Vázquez F, Llanes de Torres R, Morón Merchante I. La miopatía por estatinas, un efecto dependiente de la dosis y ¿de clase?. *Aten Primaria.* 2002; 30 (3): 188.
  80. Olivé A. Miopatías farmacógenas. *Reumatol Clínica.* 2010; 6: 25 - 7.
  81. Martínez Matos JA. Aumento de la actividad de la creatinasa y miopatía por estatinas. *Clin Invest Arter.* 2003; 15 (4): 164 - 8.
  82. Marzoa Rivas R. Miotoxicidad por estatinas en pacientes transplantados cardiacos. Universidade da Coruña, Departamento de Medicina. 2012.
  83. T. K. Drug-induced myopathies. *Curr Opin Neurol.* 2008; 21: 590 - 5.
  84. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA.* 2003; 289 (13): 1681 - 90.
  85. Smals AG, Beex LV, Kloppenborg PW. Clofibrate-induced muscle damage with myoglobinuria and cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1977; 296 (16): 942.

86. Phillips PS, Haas RH, Bannykh S, Hathaway S, Gray NL, Kimura BJ, et al. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med.* 2002; 137 (7): 581 - 5.
87. Flint OP, Masters BA, Gregg RE, Durham SK. HMG CoA reductase inhibitor-induced myotoxicity: pravastatin and lovastatin inhibit the geranylgeranylation of low-molecular-weight proteins in neonatal rat muscle cell culture. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1994; 145 (1): 99 - 110.
88. Guijarro C, Blanco-Colio LM, Ortego M, Alonso C, Ortiz A, Plaza JJ, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase and isoprenylation inhibitors induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture. *Circ Res.* 1998; 83 (5): 490 - 500.
89. Nakagawa H, Mutoh T, Kumano T et al. HMG CoA reductase inhibitor induced L6 myoblast cell death: involvement of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Febs Lett.* 1998; 438 (3): 289 - 92.
90. Watts GF, Castelluccio C, Rice-Evans C, Taub NA, Baum H, Quinn PJ. Plasma coenzyme Q (ubiquinone) concentrations in patients treated with simvastatin. *J Clin Pathol.* 1993; 46 (11): 1055 - 7.
91. De Pinieux G, Chariot P, Ammi-Saïd M, Louarn F, Lejonc JL, Astier A, et al. Lipid-lowering drugs and mitochondrial function: effects of HMG-CoA reductase inhibitors on serum ubiquinone and blood lactate/pyruvate ratio. *Br J Clin Pharmacol.* 1996; 42 (3): 333 - 7.
92. Laaksonen R, Jokelainen K, Sahi T, Tikkanen MJ, Himberg JJ. Decreases in serum ubiquinone concentrations do not result in reduced levels in muscle tissue during short-term simvastatin treatment in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1995; 57 (1): 62 - 6.
93. La Guardia PG, Alberici LC, Ravagnani FG, Catharino RR, Vercesi AE. Protection of rat skeletal muscle fibers by either L-carnitine or coenzyme Q10 against statins toxicity mediated by mitochondrial reactive oxygen generation. *Front Physiol.* 2013; 4: 103.
94. Turpín-Fenoll L, Millán-Pascual J, Martín-Estefanía C. Estatinas y patología

- neuromuscular. *Rev Neurol*. 2008; 47: 46 - 51.
95. Ganga HV, Slim HB, Thompson PD. A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. *Am Heart J*. 2014; 168 (1): 6 - 15.
  96. Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med*. 2009; 150 (12): 858 - 68.
  97. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA*. 2004; 292 (21): 2585 - 90.
  98. Parker B, Capizzi J, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation*. 2013; 127 (1): 96 - 103.
  99. Christopher-Stine L. Statin myopathy: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2006; 18: 647 - 53.
  100. Shanahan RL, Kerzee JA, Sandhoff BG, Carroll NM, Merenich JA. 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 - 51.
  101. Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ TG. Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Ther*. 2006; 28 (1): 26 - 35.
  102. Osakidetza. Los lípidos como factor de riesgo cardiovascular: tratamiento farmacológico. *INFAC*. 2014; 22 (7): 1 - 7.
  103. Oh J, Ban MR, Miskie BA, Pollex RL, Hegele RA. Genetic determinants of statin intolerance. *Lipids Heal Dis*. 2007; 6: 7.
  104. Nogueira P, Rodríguez T, Pino M. El papel del laboratorio en la rabdomiólisis. In: *Taller del Laboratorio Clínico*, editor: AEBM. 1 ed. 2011. 559 - 69.
  105. Kasaoka S, Todani M, Kaneko T, Kawamura Y, Oda Y, Tsuruta R, et al. Peak value of blood myoglobin predicts acute renal failure induced by rhabdomyolysis. *J Crit Care*. 2010; 25 (4): 601 - 4.
  106. Rostagno A, Ghiso J. Análisis bioquímico de mioglobinuria asociada con rabdomiolisis. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2013; 47 (1): 7 - 15.

107. D'Ottavio GE, Parodi R, Montero JE, Egri N, Carlson D, Greca A. Creatinfosfoquinasa y su aplicación clínica. *Fund. Dr. J. R. Villavicencio*. 2008; 16 (1): 156 - 9.
108. Brancaccio P GL. Biochemical markers of muscular damage. *Clin Chem Lab Med*. 2010; 48: 757 - 67.
109. Mamczur P, Dzugaj A. Aldolase A is present in smooth muscle cell nuclei. *Acta Biochim Pol*. 2008; 55 (4): 799 - 805.
110. Allen DG. Skeletal muscle function: role of ionic changes in fatigue, damage and disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2004; 31 (8): 485 - 93.
111. López-Sendón J. Troponinas y otros marcadores de daño miocárdico. Mitos y realidades. *Rev Española Cardiol*. 2003; 56 (1): 16 - 9.
112. Darren JM. Crush injury and rhabdomyolysis. *Crit Care Clin*. 2004; 20: 171 - 92.
113. Suaret JM, Marinides G. Rhabdomyolysis. *Am Fam Physician*. 2002; 65: 907 - 12.
114. Ortega Morales A. Actualización en rabdomiolisis. *Bol SPAO*. 2011; 5 (2): 63 - 70.
115. Fernandez G, Spatz ES, Jablecki C, Phillips PS. Statin myopathy: a common dilemma not reflected in clinical trials. *Cleve Clin J Med*. 2011; 78: 393 - 403.
116. Cuneo CA. Nuevas drogas y mecanismos hipolipemiantes. La era post-estatinas. *Rev Fed Argentina Cardiol*. 2013; 42 (3) :174 - 81.
117. Visser ME, Wagener G, Baker BF, Geary RS, Donovan JM, Beuers UHW, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, lowers low-density lipoprotein cholesterol in high-risk statin-intolerant patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2012; 33 (9): 1142 - 9.
118. Samaha FF, McKenney J, Bloedon LT, Sasiela WJ, Rader DJ. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein alone or with ezetimibe in patients with moderate hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008; 5 (8): 497 - 505.
119. Labonté P, Begley S, Guévin C, Asselin M-C, Nassoury N, Mayer G, et al. PCSK9 impedes hepatitis C virus infection in vitro and modulates liver CD81 expression. *Hepatology*. 2009; 50 (1): 17 - 24.

120. González de Zárate Catón S. La historial clínica electrónica como herramienta de investigación. Universidad de Valladolid; Departamento de Biología Celular, Histología y Farmacología, 2012.
121. Ortega García A, Berriochoa Martínez de Pisón C, Sierra Santos L, Ortega García M. La historia clínica: herramienta fundamental en atención primaria. *Aten Primaria*. 1999; 24 (10): 620 - 1.
122. González Cocina E, Pérez Torres F. La historia clínica electrónica. Revisión y análisis de la actualidad. *Diraya: la historia de salud electrónica de Andalucía. Rev Esp Cardiol Supl*. 2007; 7 (C): 37 - 46.
123. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de medicamentos hipolipemiantes en España durante el periodo 2000-2012. 2014; 1 - 4.
124. Forcadell-Peris MJ, de Diego-Cabanes C. Rhabdomyolysis secondary to simvastatin and phenofibrate. *Semergen*. 2014; 40 (4): 91 - 4.
125. Sakaeda T, Kadoyama K, Okuno Y. Statin-associated muscular and renal adverse events: Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system. *PLoS One*. 2011; 6 (12): 1 - 5.
126. Capella D, Laporte J. Métodos aplicados en estudios descriptivos de utilización de medicamentos. *Principios Epidemiología de Medicamentos*. 1993;82. Disponible en: <http://www.icf.uab.es/pem/libro.htm>
127. Valsecia M. Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos. *Farmacología*. 2008; 135 - 50.
128. Santaló Bel M, Guindo Soldevila J, Ordóñez Llanos J. Marcadores biológicos de necrosis miocárdica. *Rev Española Cardiol*. 2003; 56 (7): 703 - 20.
129. Baena JM, Barcelo Colomer E, Ciurana Mison R, Franzi Sisó A, García Cerdán MR., Ríos Rodríguez MA, Solanas Saura P, Vilaseca Canals J. Colesterol i risc coronari. *Guies de pràctica clínica*. 2009
130. Tres Belzunegui JC, Escribano Sánchez FJ. Rabdomiólisis probablemente debida a interacción entre fluconazol y simvastatina. *Semergen*. 2007; 33: 108 - 10.

131. Nilsson S, Mölstedt S, Karlberg C, Karlsson J-E, Persson L-G. No connection between the level of exposition to statins in the population and the incidence/mortality of acute myocardial infarction: an ecological study based on Sweden's municipalities. *J Negat Results Biomed*. 2011; 10 (6): 1 - 8.
132. Ciapponi A HA. El nivel de exposición a las estatinas no se asoció con la incidencia ni con la mortalidad por infarto agudo de miocardio: estudio ecológico. *Evid Act Pr Ambul*. 2014; 14 (4): 127 - 8.
133. Tobert JA. Efficacy and long-term adverse effect pattern of lovastatin. *Am J Cardiol*. 1988; 62 (15): 28J – 34J.
134. Dujovne CA, Chremos AN, Pool JL, Schnaper H, Bradford RH, Shear CL, et al. Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study results: IV. Additional perspectives on the tolerability of lovastatin. *Am J Med*. 1991; 91 (1B): 25S – 30S.
135. Boccuzzi SJ, Bocanegra TS, Walker JF, Shapiro DR, Keegan ME. Long-term safety and efficacy profile of simvastatin. *Am J Cardiol*. 1991; 68 (11): 1127 - 31.
136. Pedersen TR, Berg K, Cook TJ, Faergeman O, Haghfelt T, Kjekshus J, et al. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med*. 1996; 156 (18): 2085 - 92.
137. Farnier M, Bortolini M, Salko T, Freudenreich MO, Isaacsohn JL, Troendle AJ, et al. Frequency of creatinekinase elevation during treatment with fluvastatin in combination with fibrates (bezafibrate, fenofibrate, or gemfibrozil). *Am J Cardiol*. 2003; 91 (2): 238 - 40.
138. Carratalá MJ, Senabre JM, Santos-Soler G, Santos-Ramírez C, Rosas J. ¿Cuál es el manejo de la miopatía por estatinas?. *Soc Val Reuma*. 2009; 3 (2): 53 - 4.
139. Fernandez G, Spatz ES, Jablecki C, Phillips PS. Statin myopathy: a common dilemma not reflected in clinical trials. *Cleve Clin J Med*. 2011; 78 (6): 393 - 403.
140. Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine (Baltimore)*. 1982; 61 (3): 141 - 52.

141. McMahon GM, Zeng X, Waikar SS. A risk prediction score for kidney failure or mortality in rhabdomyolysis. *JAMA*. 2013; 173 (19): 1821 - 8.
142. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84 (6): 377 - 85.
143. Banegas Banegas JR. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Situación actual y perspectivas. *Hipertensión*. 2005; 22 (9): 353 - 62.
144. Hovstadius B, Astrand B, Petersson G. Dispensed drugs and multiple medications in the Swedish population: an individual-based register study. *BMC Clin Pharmacol*. 2009;9:11.
145. Carr DF, O'Meara H, Jorgensen a L, Campbell J, Hobbs M, McCann G, et al. SLCO1B1 Genetic Variant Associated With Statin-Induced Myopathy: A Proof-of-Concept Study Using the Clinical Practice Research Datalink. *Clin Pharmacol Ther*. 2013; 94 (6): 695 - 701.
146. O'Meara H, Carr DF, Evely J, Hobbs M, McCann G, Van Staa T, et al. Electronic health records for biological sample collection: feasibility study of statin-induced myopathy using the Clinical Practice Research Datalink. *Br J Clin Pharmacol*. 2014; 77 (5): 831 - 8.
147. Haerian K, Varn D, Vaidya S, Ena L, Chase H, Friedman C. Detection of Pharmacovigilance-Related adverse Events Using Electronic Health Records and automated Methods. *Clin Pharmacol Ther*. 2013; 92 (2): 228 - 34.
148. Sai K, Hanatani T, Azuma Y, Segawa K, Tohkin M, Omatsu H, et al. Development of a detection algorithm for statin-induced myopathy using electronic medical records. *J Clin Pharm Ther*. 2013; 38 (3): 230 - 5.
149. Khan FY. Rhabdomyolysis: a review of the literature. *Neth J Med*. 2009; 67 (9): 272 - 83.
150. Russell TA. Acute renal failure related to rhabdomyolysis: pathophysiology, diagnosis, and collaborative management. *Nephrol Nurs J*. 2005; 32 (4): 409 - 19.
151. Safari S, Yousefifard M, Hashemi B, Baratloo A, Forouzanfar MM, Rahmati F, et al. The value of serum creatine kinase in predicting the risk of rhabdomyolysis-

- induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Nephrol.* 2016;(Pendiente de publicación). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26801932>
152. Vanegas AL, Jaramillo N. Intolerance to statins: a challenge in clinical practice. *Rev Colomb Cardiol.* 2008; 15 (2): 75 - 83.
  153. Brancaccio P, Maffulli N, Limongelli FM. Creatine kinase monitoring in sport medicine. *Br Med Bull.* 2007; 81-82: 209 - 30.
  154. Apple FS, Rhodes M. Enzymatic estimation of skeletal muscle damage by analysis of changes in serum creatine kinase. *J Appl Physiol.* 1988; 65 (6): 2598 - 600.
  155. Wolf MR, Fragala MS, Volek JS, Denegar CR, Anderson JM, Comstock BA, et al. Sex differences in creatinekinase after acute heavy resistance exercise on circulating granulocyte estradiol receptors. *Eur J Appl Physiol.* 2012; 112 (9): 3335 - 40.
  156. Lane RJM, Roses AD. Variation of serum creatine kinase levels with age in normal females: implications for genetic counselling in Duchenne muscular dystrophy. *Clin Chim Acta.* 1981; 113 (1): 75 - 86.
  157. Markofski MM, Braun WA. Influence of menstrual cycle on indices of contraction-induced muscle damage. *J Strength Cond Res.* 2014; 28 (9): 2649 - 56.
  158. Conceição MS, Libardi CA, Nogueira FRD, Bonganha V, Gáspari AF, Chacon-Mikahil MPT, et al. Effects of eccentric exercise on systemic concentrations of pro- and anti-inflammatory cytokines and prostaglandin (E2): comparison between young and postmenopausal women. *Eur J Appl Physiol.* 2012; 112 (9): 3205 - 13.
  159. Tomlin A, Reith D, Dovey S, Tilyard M. Methods for retrospective detection of drug safety signals and adverse events in electronic general practice records. *Drug Saf.* 2012; 35 (9):733 - 43.
  160. Behrman RE, Benner JS, Brown JS, McClellan M, Woodcock J, Platt R. Developing the Sentinel System--a national resource for evidence development. *N Engl J*



Med. 2011; 364 (6): 498 - 9.

161. Irujo Lizaur M. Análisis de los factores que influyen en la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en farmacia comunitaria en Navarra. Implementación y evaluación de una estrategia de mejora. Universidad de Pamplona; 2008.
162. Huerta JE, Villar CA. Instituto de Información Sanitaria Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud (SNS). El sistema de Historia Clínica Digital del SNS. 2009.

