



Retiro de la cerivastatina. Estatinas y rabdomiolisis

El 8 de agosto, Bayer retiró voluntariamente del mercado mundial la cerivastatina debido a las notificaciones de debilidad muscular, rabdomiolisis y muertes asociadas a ella.¹

Como otras agencias reguladoras, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina, por Disposición N° 4236 del 8 de Agosto de 2001, resolvió suspender la comercialización y el uso de todas las especialidades que contengan como principio activo cerivastatina, incluyendo otros productos no comercializados por Bayer, como el Braxan de Bagó.²

Situación en otros países

En Australia, hasta enero de 2001, el Comité de Reacciones Adversas a Medicamentos Australiano (ADRAC) había recibido un total de 95 notificaciones asociadas a cerivastatina de los cuales 17 (18%), describían rabdomiolisis³. Esta cifra puede compararse con las correspondientes a las otras estatinas, para las cuales el porcentaje varía entre 0,3 y 1,2%.

Los 17 casos de rabdomiolisis asociados a la cerivastatina se produjeron entre la primera semana y los 18 meses de tratamiento, aunque la mayoría ocurrieron durante el primer mes de tratamiento. En 7 de los 15 casos en los cuales constaban los datos de dosificación la reacción se produjo con dosis diarias de 400 mcg o mayores y en dos casos ocurrió poco después de aumentar la dosis a 800 mcg por día. De particular interés resulta el hecho que 10 de los 17 pacientes tomaban gemfibrozil concomitantemente.

En Estados Unidos, la Food and Drug Administration (FDA) revisó los informes de 31 muertes debidos a rabdomiolisis grave asociada con el uso de cerivastatina, 12 de las cuales involucraron el uso concomitante con gemfibrozil⁴. En EE UU ya se había realizado la recomendación de comenzar con dosis de 0,4 mg diarias y efectuar determinaciones de lípidos a las cuatro semanas, momento en que se debían ajustar las dosis en base a la respuesta del paciente, siendo el rango de dosis recomendado entre 0,2 a 0,8 mg⁶. En las precauciones se recordaba que comenzar las dosis por encima de 0,4 mg incrementaba el riesgo de miopatía y rabdomiolisis, lo que se informaba también en la sección dirigida al paciente.

No obstante, actualmente Bayer reconoce que a una dosis de 0.8 mg de Baycol solo, ya se observa un

incremento del porcentaje de reportes de rabdomiolisis.

En España, la Agencia Española del Medicamento, hasta el 30 de mayo de 2001 había registrado 34 casos de rabdomiolisis asociados a cerivastatina⁵. En el 65% de los casos, el paciente estaba en tratamiento concomitante con gemfibrozil.

Como se mencionó, el 26 de junio de 2001, en Estados Unidos se realizaron modificaciones de la información del prospecto donde se sugería comenzar con una dosificación de 400 mcg, con un rango terapéutico de 200 a 800 mcg⁶, mientras que en España, el 2 de julio de 2001, se sugería empezar con 100 mcg no sobrepasando nunca los 400 mcg diarios.⁷

RABDOMIOLISIS

La rabdomiolisis es una condición que resulta de la ruptura de las células musculares y de la liberación de su contenido al torrente sanguíneo.

La rabdomiolisis suele presentarse con dolor muscular agudo, calambres, inflamación muscular, náuseas, vómitos y orina oscura. Los músculos presentan dolor característico en el examen y pueden parecer «pastosos» al tacto. Los casos graves de miopatía y rabdomiolisis se caracterizan por una elevada concentración de creatinquinasa (CK) sérica, por lo general, equivalente a más del décuplo del límite máximo de lo normal, y una mayor concentración de mioglobina sérica. Se produce insuficiencia renal aguda en cerca de un tercio de los casos y suele guardar relación con hiperkalemia, hiperuricemia, hiperfosfatemia y en las etapas iniciales, hipocalcemia, alteraciones más pronunciadas que en otras clases de insuficiencia renal aguda. La hipercalcemia tardía puede ser también un rasgo distintivo en algunos casos⁸.



La mioglobina reacciona como la hemoglobina en el análisis de orina realizado con tira reactiva y la presencia de «sangre» en el análisis de orina sin un número importante de eritrocitos en el examen microscópico, es una importante pista para el diagnóstico. Es posible confirmar la mioglobinuria con la búsqueda de mayores concentraciones urinarias de mioglobina. Una vez que un paciente con rhabdomiólisis presente oliguria, suele necesitarse un período de diálisis antes de recuperar la función renal⁹. Otras complicaciones de la rhabdomiólisis aguda pueden guardar relación con los efectos locales de la lesión muscular, como el síndrome del compartimiento; o con los efectos sistémicos de la liberación de elementos musculares a la circulación, por ejemplo, arritmias cardíacas causadas por hiperkalemia y coagulación intravascular generalizada.

Entre los factores que predisponen a una mayor posibilidad de rhabdomiólisis caben citarse la deshidratación, fiebre, aumento de la masa muscular, acidosis e inanición, que agota las reservas de energía muscular.

Los informes publicados indican que hasta 150 medicamentos distintos pueden causar lesiones musculares graves¹⁰.

En algunas series publicadas se indica que los fármacos han causado más de 80% de los casos de rhabdomiólisis¹¹. Es dudoso si todos los informes de rhabdomiólisis de origen medicamentoso realmente guardan relación con los fármacos. Muchos informes de casos provocados por medicamentos, particularmente en los que se toman en dosis excesivas, van acompañados de circunstancias que en sí pueden causar necrosis muscular aguda (por ejemplo, traumatismos, convulsiones y coma prolongado con inmovilización) o ser factores contribuyentes.

Además, la identificación de una sola causa puede dificultarse si la ingestión ha ido acompañada de consumo excesivo de alcohol (causa común de rhabdomiólisis) o de abuso de drogas ilícitas contaminadas con impurezas o diluyentes.

Rhabdomiólisis y estatinas

En los ensayos clínicos con inhibidores de la reductasa de la hidroximetil-glutaril-coenzima A (HMG CoA), las estatinas, se han notificado dolores musculares, junto con la elevación de las concentraciones de CK. La miopatía de importancia clínica, definida como una concentración de CK equivalente a más del décuplo de la normal acompañada de síntomas musculares, ocurrió en menos de 0,5% de los pacientes¹²⁻¹⁵ y no se observó rhabdomiólisis masiva con insuficiencia renal aguda en estos ensayos clíni-

cos realizados en pacientes sin otros factores de riesgo. Por lo tanto, esta complicación terapéutica debe considerarse como un acontecimiento raro, que ocurre en menos de 1 de cada 1000 pacientes. El riesgo de lesiones musculares es mayor si el paciente tiene insuficiencia renal o hipotiroidismo o toma ciertos otros agentes. Estos incluyen ciclosporina¹⁵⁻¹⁸, fibratos¹⁹⁻²⁰, derivados del ácido nicotínico²¹, agentes antimicóticos (por ejemplo, itraconazol)²², antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina, claritromicina y azitromicina)²³⁻²⁴ y mibefradil²⁵.

El mayor riesgo de rhabdomiólisis resultante del uso de ciertas combinaciones medicamentosas puede deberse en parte a interacciones farmacocinéticas. Varios de los medicamentos relacionados inhiben las enzimas del citocromo P450 que interviene en el metabolismo de algunos inhibidores de la reductasa de la HMG CoA y elevan las concentraciones séricas de los medicamentos. Por ejemplo, la disfunción hepática y renal causada por ciclosporina puede aumentar la concentración medicamentosa y predisponer al paciente a lesiones musculares²⁷. Los síntomas musculares pueden manifestarse a los pocos días o después de varios meses de comenzar a administrar el agente causal. La mialgia y la debilidad suelen desaparecer y la CK se normaliza bastante rápido una vez discontinuado el medicamento. El tratamiento es sobre todo de apoyo, pero en los casos graves puede necesitarse diálisis.

Metabolismo diferencial de las estatinas

Lovastatina, simvastatina y pravastatina derivan del hongo *Aspergillus terreus* mientras que fluvastatina, atorvastatina y cerivastatina son compuestos sintéticos. Aunque la absorción gastrointestinal varía desde el 12% para atorvastatina hasta el 90% para fluvastatina, todas las estatinas excepto la cerivastatina sufren un extensivo primer paso hepático.

La pravastatina es la única estatina hidrofílica. Su capacidad de unión a las proteínas es mucho menor (alrededor del 50%) que la del resto (> 95%)

La familia CYP3A es responsable del metabolismo de lovastatina, simvastatina, atorvastatina y cerivastatina; mientras que la CYP2C9 metaboliza a la fluvastatina. La cerivastatina también es metabolizada por la enzima CYP2C8. A diferencia de las otras, la pravastatina no es metabolizada por el sistema P450 y se elimina prácticamente sin modificaciones mediante reacciones de fase II. En la práctica, el riesgo de miopatía es mayor cuando el metabolismo de las estatinas es inhibido, aumentando así sus concentraciones plasmáticas y prolongando la exposición al fármaco.

Tabla 1. Vías metabólicas y dosis de las estatinas²⁸

Estatinas	simvastatina	pravastatina	fluvastatina	cerivastatina	atorvastatina
Isoenzimas hepáticas	CYP450 3A4		CYP450 2C9	CYP450 3C4 CYP450 2C8	CYP450 3C4
Dosis	10-80 mg.	20-40 mg.	20-80 mg.	0,1-0,4 mg.	10-80 mg.

En la siguiente tabla se presentan los medicamentos que pueden tener interacciones con las

estatinas y las medidas recomendadas en cada caso.

Tabla 2. Medicamentos que pueden interactuar con las estatinas²⁹

Inhibidores del CYP3A4	Medidas recomendadas
Antifúngicos: itraconazol, ketoconazol	Utilizar pravastatina y monitorizar al paciente o bien usar fluconazol
Macrólidos: eritromicina, claritromicina	Utilizar azitromicina
Inmunosupresores: ciclosporina	Utilizar otros inmunosupresores si es posible
Antidepresivos: nafazodona, fluoxetina, bupropión, fluvoxamina, paroxetina	Utilizar otros antidepresivos con potencia inhibidora más débil.
Antiretrovirales: ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, lopinavir + ritonavir, efavirenz	Utilizar pravastatina y monitorizar al paciente
Jugo de pomelo	Es posible minimizar la interacción si se ingiere el jugo por la mañana y la estatina a la noche
Hipolipemiantes: gemfibrozil y otros fibratos, ácido nicotínico	Si no hay alternativa, monitorizar al paciente dado que aumenta el riesgo de miopatía.
Antiulcerosos: omeprazol	Utilizar pantoprazol y monitorizar al paciente
Antagonistas del calcio: diltiazem, verapamilo	Utilizar pravastatina y monitorizar al paciente

Informes recientes de reacciones adversas de otras estatinas

En los siguientes cuadros se resumen las notificaciones de reacciones sobre músculo esquelético asociadas con otras estatinas en el Sistema Internacional de Información de Medicamentos de la OMS (tabla 3) y los casos informados al Comité de Reacciones Adversas a Medicamentos Australiano (ADRAC) (tabla 4).

Al analizar estos gráficos debe tenerse en cuenta que:

1. Las notificaciones voluntarias no pueden usarse para calcular incidencia ya que existen incertidumbres

considerables tanto en el numerador como en el denominador

- Existen algunas imprecisiones para definir rhabdomiolisis. Por ejemplo, en el informe del ADRAC se incluyeron algunas notificaciones de elevación de los niveles de CPK (ante lo cual podemos preguntarnos cuán altos deben ser los niveles de CPK para considerarlos como manifestaciones de una rhabdomiolisis?), miopatía y miositis y también mialgia (en los cuales no se midió la CPK).
- Existen sesgos en los datos. Hay una tendencia a notificar más sobre nuevos fármacos (comparado con su uso) que sobre los viejos.



Tabla 3. Reacciones adversas de otras estatinas sobre el músculo esquelético (% sobre el número total) comunicadas al Sistema Internacional de información de medicamentos de la OMS.²⁸

Tipo de reacciones adversas	Número de reacciones adversas (%)				
	Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Simvastatina
Total de reacciones	3188	2661	21541	6208	15149
Músculo esquelético	312 (10)	266 (13)	2148 (10)	591 (10)	1829 (12)
Artralgia	42 (1.3)	35 (1.6)	281 (1.3)	91 (1.4)	261 (1.7)
Mialgia	243 (7.6)	188 (9.1)	1350(6.2)	403 (6.4)	1286 (8.4)
Miopatía	3 (0.1)	25 (1.2)	395 (1.8)	63 (1.0)	148 (0.9)
Neuropatía periférica	4 (0.1)	2 (0.0)	Nc	Nc	11 (0.0)
Neuropatía	4 (0.1)	4 (0.1)	66 (0.3)	14 (0.2)	48 (0.3)
Rabdomiolisis	16 (0.5)	12 (0.5)	56 (0.2)	20 (0.3)	75 (0.4)

Nc = no comunicado

En un informe a la prensa Bayer habría reconocido la producción de más de 1.100 casos de rabdomiolisis y

52 muertes en todo el mundo asociados al uso de cerivastatina³⁰.

Tabla 4. Trastornos musculares con estatinas. Informe del Comité de Reacciones Adversas a Medicamentos Australiano (ADRAC)³¹

Estatina	Nº Total de Notificaciones	Mialgia, Miopatía y Miositis (%)	Notificaciones de Rabdomiolisis (%)
Cerivastatina	148	68 (45.9%)	27 (18.2%)
- como monoterapia			7 (4.7%)
- con gemfibrozil			20 (13.5%)
Simvastatina	2248	427 (19.0%)	32 (1.4%)
Atorvastatina	679	130 (19.1%)	3 (0.4%)
Pravastatina	339	85 (25.1%)	3 (0.9%)
Fluvastatina	242	62 (25.6%)	1 (0.4%)

Conclusiones

Aunque el exacto mecanismo de producción de rabdomiolisis aún no ha sido dilucidado, las diferencias en el metabolismo de las distintas estatinas son

particularmente importantes debido a que indican un mayor riesgo de efectos secundarios por interacciones farmacológicas con las estatinas diferentes a la pravastatina.



La trágica tasa de rabdomiolisis con cerivastatina, pone de manifiesto la debilidad de los estudios de precomercialización de agentes farmacológicos con efectos adversos, que aunque raros son potencialmente letales.

Aunque la Agencia Europea del Medicamento (EMA) se encuentra realizando una revisión integral de todas las estatinas para establecer qué enmiendas a

la rotulación, restricciones de dosis u otras medidas más estrictas deben tomarse, las medidas apropiadas para disminuir el riesgo de efectos adversos deben incluir esfuerzos por describir los mecanismos fisiopatológicos por los cuales se producen los efectos tóxicos.

Martín Cañas

Bibliografía

- 1- FDA Talk Paper August 8, 2001
- 2- ANMAT. Disposición N° 4236 Ministerio De Salud. 8 de Agosto 2001.
- 3- Anón. Cerivastatin and Rhabdomyolysis—Avoid Gemfibrozil Aust Adverse Drug React Bull, 20, 1, P 3, 2001
- 4- Agencia Española del Medicamento Comunicación sobre riesgos de Medicamentos Ref: 2001/07. 8 de Agosto de 2001 Nota Informativa Cerivastatina: Suspensión Temporal de la cerivastatina
- 5- MedWatch - The FDA Medical Products Reporting Program August 8, 2001
- 6- Ministerio de Sanidad y Consumo - Agencia Española del Medicamento. Comunicación sobre riesgos de medicamentos: cerivastatina. Ref: 2001/06 del 2 de julio de 2001
- 7- Thomas MAB, Ibels LS. Rhabdomyolysis and acute renal failure. Australian and New Zealand Journal of Medicine 1985;15:623-8.
- 8- Curry SC, Chang D, Connor D. Drug-and toxin-induced rhabdomyolysis. Annals of Emergency Medicine 1989;18:1068-84.
- 9- Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP. The spectrum of rhabdomyolysis. Medicine 1982;61:141-52.
- 10- Lane RJM, Mastaglia FL. Drug-induced myopathies in man. Lancet 1978;2:562-66.
- 11- Pederson TR, Berg K, Cook TJ, et al. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian simvastatin survival study. Arch Intern Med 1996; 156: 2085-92.
- 12- Boccuzzi TR, Bocanegra TS, Walker JF, Shapiro DR, Keegan ME. Long term safety and efficacy profile of simvastatin. Am Jour Cardiol 1991;68:1127-31.
- 13- Torbert JA. Efficacy and long-term adverse effect pattern of lovastatin Am Jour Cardiol 1988;62:28J-34J.
- 14- Dujovne CA, Chremos AN, Pool JL, et al. Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study results: IV. Additional perspectives on the tolerability of lovastatin. American Journal of Medicine 1991;91 (suppl. 1B):25S-30S.
- 15- Anon. Management of Hyperlipidaemia. Drug and Therapeutics Bulletin 1996;34:89-93.
- 16- Corpier CL, Jones PH, Suki WN, et al. Rhabdomyolysis and renal injury with lovastatin use. Report of two cases in cardiac transplant recipients. JAMA 1988; 260:239-41.
- 17- East C, Alivizatos PA, Grundy SM, Jones PH, Farmer JA. Rhabdomyolysis in patients receiving lovastatin after cardiac transplantation. N Eng J Med 1988;318:47-8.
- 18- Norman DJ, Illingworth DR, Munson J, Hosenpud J. Myolysis and acute renal failure in a heart-transplant recipient receiving lovastatin. N Eng J Med 1988;318:46-7.
- 19- Pierce LR, Wysowski DK, Gross TP. Myopathy and rhabdomyolysis associated with lovastatin-gemfibrozil combination therapy. JAMA 1990;264:71-5.
- 20- Berland Y, Vacher Coponat HV, Durand C, Baz M, Laugier R, Musso JL. Rhabdomyolysis with simvastatin use. Nephron 1991;57:365-6.
- 21- Reaven P, Witztum JL. Lovastatin, nicotinic acid and rhabdomyolysis. Ann Intern Med 1988;109:597-8.
- 22- Lees RS, Lees AM. Rhabdomyolysis from the coadministration of lovastatin and the antifungal agent itraconazole. N Eng J Med 1995; 333:664-5.
- 23- Ayanian JZ, Fuchs CS, Stone RM. Lovastatin and rhabdomyolysis. Ann Intern Med 1988;109:682-3.
- 24- Grunden JW, Fisher KA. Lovastatin-induced rhabdomyolysis possibly associated with clarithromycin and azithromycin. Ann Pharmacother 1997;31:859-63.
- 25- Schmassmann-Suhijar D, Bullingham R, Gasser R, Schmutz J, Haefeli WE. Rhabdomyolysis due to interaction of simvastatin with mibefradil. Lancet 1998;351:1929-30.
- 26- Cheung AK, De Vault GA Jr, Gregory MC. A prospective study on the treatment of hypercholesterolemia with lovastatin in renal transplant recipients receiving cyclosporine. Jour Am Soc Nephrol 1993;3:1884-91.
- 27- Gorriz JL, Sancho A, Alcoy E, García-Ramose JL, Pallardo LM. Rhabdomyolysis and acute renal failure associated with bezafibrate treatment. Nephrology, Dialysis, Transplantation 1995;10:2371-2.
- 28- Ucar M, Mjorndal T, Dahlqvist R. HMG-CoA reductase inhibitors and myotoxicity. Drug Saf 2000 Jun;22:441-57
- 29- Bonafont X, Costa J, Salvà P. Seguretat dels inhibidors de la HMG-CoA reductasa Butl Medic 2001:3
- 30- Anon. Más de mil casos de rabdomiolisis asociados con Lipobay. Diario La Prensa, Panamá, 23-08-01
- 31- Shamilton-Craig I, Miller D. Statins-fibrate combination therapy. Aust Presc 2001;24:109-110