

Prevalencia de alteraciones de la creatina-fosfoquinasa (CPK) sérica en pacientes que toman estatinas

Juan M. Toro Escobar¹, Clara M. Arango Toro², Germán Campuzano Maya³, Alberto Villegas Perrasse⁴, David A. Vélez Hurtado⁵, E. Mariana Correa Aguirre⁶

Resumen: Introducción: el uso de estatinas para combatir la dislipidemia se asocia con un espectro de síntomas musculares que van desde mialgias con o sin aumento de la creatina-fosfoquinasa (CPK), hasta rabdomiólisis fatal. **Objetivo:** determinar la prevalencia de la elevación de la CPK en pacientes que toman estatinas y determinar los posibles factores de riesgo asociados al aumento de la CPK en estos pacientes. **Métodos:** estudio observacional de corte transversal en el que se evaluaron las alteraciones de la CPK en una población de 503 pacientes con tratamiento con estatinas para el control de la dislipidemia, y que asisten al Laboratorio Clínico Hematológico en Medellín, Colombia por razones diferentes a la medición de la CPK. Mediante un cuestionario aplicado a los pacientes se obtuvieron los datos demográficos, los antecedentes personales y el tipo de estatina utilizada. **Resultados:** 56 (11,1%) pacientes presentaron aumento de la CPK por encima del rango de referencia normal; 7 pacientes (1,4%) tenían un aumento dos veces por encima del valor superior normal, y de ellos 3 (0,6%) tenían un aumento tres veces por encima del valor superior normal. Se encontró asociación significativa entre niveles altos de la CPK con el sexo masculino y con el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). No se encontró asociación con otros factores de riesgo previamente descritos en otros estudios como son el ejercicio, el consumo de alcohol, el hipotiroidismo y la dosis de estatinas, entre otros. En cuanto a síntomas musculares, el 28,4% relató dolor muscular con el uso de estatinas, 26% cansancio y 15,9% debilidad muscular. **Conclusión:** los hallazgos de este estudio demuestran que el aumento asintomático de la CPK en pacientes que toman estatinas para la reducción del colesterol, es mayor al previamente reportado y confirma que el sexo masculino y el uso de fármacos tipo ISRS se relacionan con un aumento de la CPK. También se encontró que el porcentaje de pacientes con síntomas musculares, especialmente dolor y cansancio, es mucho mayor a lo reportado en la literatura mundial. Desde el punto de vista clínico se desconocen las repercusiones que pueda tener el aumento asintomático de la CPK, lo que requeriría estudios de seguimiento a largo plazo.

Palabras clave: estatinas, creatina-fosfoquinasa, CPK, factores de riesgo, miopatía.

¹ Médico especialista en Medicina Interna. Universidad de Antioquia. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia. E-mail: mailto:jmtoro@une.net.co

² Médica especialista en Medicina Interna y Endocrinología. Docente Asociada, Departamento de Medicina Interna, Sección Endocrinología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia. E-mail: clara.arango@gmail.com

³ Médico especialista en Hematología y Patología Clínica. Docente, *Ad Honorem*, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Director, Laboratorio Clínico Hematológico. Medellín, Colombia. E-mail: gcampuzano@hematologico.com

⁴ Médico especialista en Medicina Interna y Diabetes. Docente Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. E-mail: avillegas5@hotmail.com

⁵ Médico, Residente Medicina Interna, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. E-mail: davidveles@hotmail.com

⁶ Médica, Residente Medicina Interna, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. Email: marianaca21@yahoo.com

Toro-Escobar JM, Arango-Toro CM, Campuzano-Maya G, Villegas-Perrasse A, Vélez-Hurtado DA, Correa-Aguirre EM. Prevalencia de alteraciones de la creatina-fosfoquinasa (CPK) sérica en pacientes que toman estatinas. *Medicina & Laboratorio* 2010; 16: 141-152.

Módulo 19 (Investigación), número 6. Editora Médica Colombiana S.A., 2010®

Recibido el 12 de enero de 2010; aceptado el 15 de febrero de 2010.

Introducción

Las estatinas son unos de los medicamentos más prescritos en el mundo [1] y hasta ahora, son el grupo farmacológico más potente y eficaz para reducir el colesterol LDL, desde su aprobación por la FDA (Food and Drug Administration) en 1987. Constituyen la piedra angular del tratamiento farmacológico de la dislipidemia, ya que disminuyen de manera importante los niveles del colesterol LDL y presentan posibles efectos pleiotrópicos antiinflamatorios y de estabilización de placa aterosclerótica [2]. Numerosos estudios confirman su utilidad en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardio-cerebro-vascular [3-7].

En general son fármacos bien tolerados, pero entre el 3% y el 10% [8-9] de los pacientes pueden desarrollar mialgias. La rabdomiólisis ocurre en 1,5 de 10 millones de prescripciones de estatinas [10]. Estos medicamentos pueden producir una variedad de síntomas miopáticos que incluyen mialgias, debilidad muscular, calambres y niveles elevados de CPK. Las características fenotípicas de los pacientes, las propiedades de clase de las distintas estatinas y la interacción metabólica con otros medicamentos son algunos de los factores relacionados con el riesgo de miopatía por estatinas [9]. La mayoría de la información que se tiene de los factores de riesgo para el desarrollo de miopatía por estatinas se deriva de estudios que evalúan la incidencia de rabdomiólisis y miositis clínicamente importante, y muy pocos estudios han evaluado la incidencia que tienen los factores de riesgo en el desarrollo de síntomas miopáticos menores como mialgias, calambres e incremento de la CPK menor de 10 veces el valor normal y se asume que los mismos factores de riesgo contribuyen a todos los síntomas musculares [11]. Los factores que incrementan el riesgo de miopatía por estatinas incluyen las condiciones que aumenten la concentración de estatinas en plasma y músculo, y fármacos que incrementen la susceptibilidad muscular al daño. Esta miopatía es un efecto de clase y puede ocurrir con todas las estatinas disponibles; sin embargo, la experiencia de la cerivastatina puede indicar que un tipo de estatina *per se* puede también influir en la frecuencia de esta entidad [9, 11-13]. Los pacientes con disminución de la reserva funcional hepática, renal y con hipotiroidismo también parecen tener un incremento en el riesgo de miopatía por estatinas [8]. La edad mayor de 65 años, se ha relacionado también con miopatía, pero no es claro si la edad avanzada aumenta el riesgo de miopatía o más bien se trata de interacciones farmacológicas en pacientes polimedcados como correspondería a un número importante de pacientes en este grupo etario, principalmente por sus comorbilidades [14]. Tradicionalmente la dosis de estatinas también se ha relacionado de manera directa con efectos adversos tipo miopatía y hepatopatía [15]; sin embargo, en los estudios donde se utilizan dosis altas de estatinas la incidencia de efectos adversos musculares y hepáticos no es muy alta (toxicidad muscular menor al 0,6% y hepática menor al 1,3%). Otros factores de riesgo que se han asociado a la toxicidad por estatinas incluyen la polifarmacia, el tratamiento con altas dosis de estatinas y la diabetes [16].

La terminología general usada para describir la toxicidad muscular fue unificada por la ACC/AHA/NHLBI (*American College of Cardiology/American Heart Association/National*

Heart, Lung and Blood Institute) en la división clínica para el uso y seguridad de las estatinas, en donde definen **miopatía** como cualquier enfermedad muscular; **mialgia** como dolor muscular o debilidad sin incremento en los niveles de CPK; **miositis** como síntomas musculares con CPK elevada y **rabdomiólisis** como síntomas musculares con un aumento de la CPK 10 veces por encima del límite superior de lo normal, acompañado de elevación de la creatinina sérica [17]. Tanto la FDA [18] como el panel de expertos para la seguridad muscular de la NLA (*Nacional Lipid Association*) [8] han propuesto clasificar la rabdomiólisis basados en la presencia y la magnitud de la elevación de la CPK; sin embargo, este enfoque no ha sido adoptado por la mayoría de clínicos.

El uso de otros medicamentos, la susceptibilidad y el consumo de alcohol también incrementan el riesgo de miopatía inducida por estatinas [19]. Las variantes genéticas en el metabolismo muscular también pueden incrementar el riesgo [19-21]; por ejemplo, se ha demostrado que los polimorfismos en la enzima CYP2D6 disminuyen el catabolismo de las estatinas [22]. También se han involucrado las variantes genéticas de la coenzima Q2, las cuales reducen la producción de coenzima Q10 (CoQ10), una proteína de transporte mitocondrial [23] y las variantes genéticas de los receptores de serotonina HTR38 y HTR7, los cuales causan diferencias individuales en la percepción del dolor [24]. La actividad física también se ha asociado con el incremento en los niveles de la CPK y síntomas durante el tratamiento con estatinas. En el estudio PRIMO los pacientes que tenían antecedentes de deporte intenso reportaron síntomas musculares durante la terapia con estatinas 38% más frecuentemente que los pacientes que hicieron ejercicio menos vigoroso [9].

La causa de la miopatía inducida por estatinas no es clara. Las estatinas bloquean la síntesis del colesterol en sus primeros pasos y no solo se disminuye su síntesis, sino también la producción de otros metabolitos importantes incluyendo la ubiquinona o coenzima Q10 y otros isoprenoides prenilados que se requieren para el funcionamiento normal del miocito. La mayoría de las teorías sobre las causas de la miopatía inducida por estatinas involucran cambios en estos productos finales [8, 25].

En nuestro país no existen estudios sobre toxicidad muscular por estatinas y la valoración del riesgo se extrapola de estudios grandes realizados en otros países e incluso continentes. Como se mencionó, factores raciales y genéticos pueden tener mucha importancia no sólo en la predisposición a las alteraciones musculares, sino también a valores de CPK diferentes. Es importante que existan datos de poblaciones distintas a la norteamericana y europea en cuanto al comportamiento de estos aspectos, y adicionalmente datos que complementen el estudio PRIMO [9] que sugiere que los síntomas musculares más leves producidos por las estatinas son mucho más frecuentes de lo que los estudios previos han planteado. El objetivo del presente estudio preliminar fue determinar la prevalencia de valores elevados de CPK total, asociados o no a síntomas, en pacientes que toman estatinas y asisten al Laboratorio Clínico Hematológico de la ciudad de Medellín, Colombia.

Materiales y métodos

Estudio de corte transversal para evaluar la prevalencia de las alteraciones de la CPK en pacientes que usan estatinas. Las muestras se recogieron de pacientes que se atendieron en la sede del Laboratorio Clínico Hematológico, en la ciudad de Medellín, Colombia, en las fechas comprendidas entre enero y marzo de 2009. El criterio de elegibilidad fue pacientes que estuvieran tomando estatinas y que su médico tratante les hubiese solicitado por lo menos un perfil lipídico. Los pacientes se seleccionaron de forma continua. Un representante del laboratorio tomó el consentimiento informado de los pacientes con criterios de elegibilidad para ser incluidos en el estudio. Posteriormente se procedió a completar el formulario con cada

uno de los participantes, y se tomaron las muestras de sangre para los exámenes solicitados por el médico tratante y para la CPK del estudio. En el formulario los pacientes reportaban además de sus datos personales, los fármacos y el tipo de estatina que tomaban, la presencia de comorbilidades, si realizaban ejercicio, y si tenían hábitos de cigarrillo y licor. La edad se registró en años cumplidos y la talla en metros. Los antecedentes de diabetes, hipertensión, enfermedad renal crónica, enfermedad coronaria, hipotiroidismo, enfermedad cerebrovascular, enfermedad hepática y enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC) que requiriera O₂ se obtuvieron también en el formulario de los pacientes. En cuanto a los hábitos se definió ejercicio físico intenso en los últimos 7 días, como una actividad física realizada en la última semana que superara lo usual para el paciente; tabaquismo activo como cualquier número de cigarrillos o tabaco que el paciente consumiera en el día; y el consumo diario de alcohol como cualquier cantidad de alcohol ingerido de manera diaria.

Con relación al tipo de estatina, se registró la que el paciente estaba utilizando al momento del ingreso al estudio, en dosis en mg por día, y el tiempo de uso se definió en semanas.

En el formulario se registraron los síntomas musculares asociados con el uso de estatinas como de tres tipos: 1) dolor: definido como sensación subjetiva de dolor asociado o no a ejercicio o actividades de la vida diaria, y que esté relacionado con el inicio o con el uso de estatinas; 2) fatiga o cansancio: relatada por el paciente y no asociada con pérdida de la fuerza muscular, con asocio o no a ejercicio o actividades de la vida diaria; 3) debilidad muscular: relatada por el paciente como disminución de la fuerza muscular. Se excluyeron del estudio los pacientes que presentaran cualquiera de estos síntomas antes del inicio de la toma del medicamento.

Todas las muestras para la determinación de la CPK fueron refrigeradas a -20°C y una vez se completó el número de muestras requeridas, se procesaron en conjunto utilizando el mismo lote de reactivo y el mismo equipo. Las muestras se procesaron en un equipo ARCHITECT ci 8200 con reactivos Clinical Chemistry de Abbott®. Los valores de referencia de normalidad de CPK fueron 0-195 UI/L para hombres y 0-170 UI/L para mujeres.

Análisis estadístico

La población de estudio se definió previamente. Para el tamaño muestral se trabajó con una prevalencia estimada del 5%, un error previsto para la significancia clínica del hallazgo de +/- 2% y una confianza del 95%, lo cual arrojó un tamaño de muestra de 500 pacientes.

El objetivo principal se estimó como la proporción de pacientes con cualquier elevación de la CPK por encima del valor de referencia normal. Las variables cualitativas se describieron en frecuencias. Para las variables cuantitativas se obtuvo la media, mediana, desviación estándar y los rangos intercuartiles.

Teniendo dos grupos, los pacientes con y sin elevación de la CPK, se buscó asociación entre la elevación de la enzima y las variables edad, sexo, tiempo de tomar estatina, tipo de estatina y enfermedades concomitantes, estimándose el OR y su significancia estadística en un análisis univariado.

Para describir las posibles asociaciones en el análisis univariado se utilizó la prueba del chi-cuadrado para las variables cualitativas y las pruebas de t-student o Mann-Whitney para las cuantitativas. Todos los resultados se expresaron en el valor puntual con el respectivo intervalo de confianza del 95%. Un valor *p* inferior de 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

Características basales y demográficas

Las características basales y demográficas de los 503 pacientes evaluados se presentan en la **tabla 1**. De los 503 pacientes, 308 (61,3%) tomaban adicionalmente otros medicamentos diferentes a las estatinas, como se describe en la **tabla 2**. En la **tabla 3** se presenta el número y porcentaje respectivo de pacientes que consumían adicionalmente uno o más medicamentos diferentes a las estatinas.

Elevación de los niveles de CPK

Los valores de CPK tuvieron un valor mínimo de 7 UI/L y un valor máximo de 2371 UI/L. Cincuenta y seis (11,1%) de los 503 pacientes presentaron un aumento de la CPK por encima del rango de referencia establecido por el laboratorio. Siete pacientes (1,4%) mostraron un aumento de más de 2 veces del límite superior de referencia; de ellos, 3 (0,6%) tuvieron un aumento de más de 3 veces por encima del límite superior de referencia.

Tabla 1. Características demográficas y basales de los pacientes incluidos en el estudio

Variable	Promedio	Número de pacientes (n)	Porcentaje (%)	Desviación estándar (mínimo- máximo)
Edad	58,9			10,9 (14-88)
Sexo masculino		244	48,5	
Raza				
■ Mestizo		353	70,2	
■ Blanco		123	24,5	
■ Negro		1	0,2	
Peso en kg	70,6			13 (20-131)
Talla en metros	1,66			0,9 (1,40-1,90)
Tabaquismo		39	7,8	
Consumo diario de alcohol		12	2,4	
Antecedentes				
■ Diabetes mellitus		50	9,9	
■ Hipertensión arterial		207	41,2	
■ Enfermedad renal		16	3,2	
■ Enfermedad coronaria		51	10,1	
■ Hipotiroidismo		96	19,1	
■ Enfermedad hepática		8	1,6	
■ Enfermedad pulmonar obstructiva crónica		3	0,6	
Estatinas				
■ Lovastatina		191	38	
■ Atorvastatina		170	33,8	
■ Rosuvastatina		27	5,4	
■ Simvastatina		107	21,3	
■ Otras		8	1,6	
Otros medicamentos		308	61,3	

Tabla 2. Medicamentos diferentes a las estatinas consumidos por los pacientes del estudio

Medicamentos	Total
Antihipertensivos	242
Betabloqueadores	77
ARA II	54
Diuréticos	46
IECAS	39
Calcio antagonistas	38
Omeprazol	32
ISRS	23
Fibratos	12
Sulfonilureas	6
Glucocorticoides	6
Antihistamínicos	6
Warfarina	5
Estrógenos	5
Antidepresivos tricíclicos	5
Amiodarona	4
Bloqueadores alfa	3
AINES	3
Rituximab	1
Antibióticos	2
Quiolonas	1
Macrólidos	1
Niacina	1
Citotóxicos	1
Antipsicóticos	1

Convenciones: ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; IECAS: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ISRS: inhibidores de la recaptación de serotonina; AINES: antiinflamatorios no esteroideos

Tabla 3. Número y porcentaje de pacientes que tomaban otros medicamentos además de las estatinas

Número de medicamentos	Número pacientes (n)	Porcentaje (%)
Sólo estatinas	195	38,8 %
Estatinas + 1 medicamento	107	21,3%
Estatinas + 2 medicamentos	68	13,5%
Estatinas + 3 medicamentos	57	11,3%
Estatinas + 4 medicamentos	43	8,5%
Estatinas + 5 medicamentos	16	3,2%
Estatinas + 6 medicamentos	8	1,6%
Estatinas + 7 medicamentos	5	1,0%
Estatinas + 8 medicamentos	8	0,6%
Estatinas + 9 medicamentos	1	0,2%
Total	503	100%

Alteración de la CPK y su relación con otras variables

Se encontró asociación estadísticamente significativa entre niveles aumentados de CPK y el sexo masculino ($p=0,026$); igualmente sucedió con el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) ($p=0,00$). No se encontró asociación significativa con ejercicio, tabaquismo, ingesta de alcohol, diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad renal, enfermedad coronaria, hipotiroidismo, enfermedad hepática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tipo de estatina usada ni con la presencia de síntomas como mialgia, cansancio o debilidad, como se observa en la **tabla 4**.

Síntomas

En relación con los síntomas, se encontró que entre los 503 pacientes incluidos en el estudio 143 (28,4%) presentaban dolor muscular, 131 (26%) relataban cansancio muscular y 80 (15,9%) debilidad, como se observa en la **tabla 5**. No se encontró asociación significativa entre niveles altos de CPK y la presencia de síntomas.

Discusión

La prevalencia de niveles altos de CPK en el presente estudio fue del 11,1%, sólo se encontró asociación significativa entre un aumento de CPK con el sexo masculino y con el uso de ISRS. No se encontró asociación significativa con otras variables como edad mayor de 65 años, ingesta de alcohol, diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad renal, enfermedad coronaria, hipotiroidismo controlado, enfermedad hepática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tipo de estatina consumida por el paciente ni tampoco con la presencia de síntomas musculares como mialgias, cansancio y debilidad. Llama la atención que los síntomas musculares no se corre-

Tabla 4. Asociación entre los valores altos de CPK y las diferentes variables

Variable	OR (IC 95%)	Valor de p
Sexo masculino	1.87 (1,06 – 3,32)	0,026
Uso de ISRS	16.8 (6,8 – 41,5)	0.000
Ejercicio	1.21 (0,65-2,24)	0,544
Tabaquismo	0.64 (0,19-2,17)	0,477
Consumo de alcohol	0.72 (0,09-5,6)	0,755
Diabetes mellitus	0.3 (0,07-1,3)	0,091
Hipertensión arterial	1.26 (0.72-2.22)	0,828
Enfermedad renal	0,69 (0,13-3,71)	0,150
Enfermedad coronaria	0,92 (0,36-2,34)	0,750
Hipotiroidismo	0.71 (0,33-1,53)	0,332
Enfermedad vascular	1,22 (0,22-7,01)	0,284
Enfermedad hepática	1,58 (0,27-9,32)	0,901
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	3,36 (0,48-18,9)	0,505
Dolor muscular	1.03 (0.55-1.93)	0,052
Cansancio	0.86 (0.45-1.67)	0,288
Debilidad	1.4 (0.7-2.8)	0,754
Edad mayor de 65 años	0.55 (0.28-1.09)	0,72

Tabla 5. Frecuencia de aparición de síntomas entre 503 pacientes que toman estatinas

Síntomas	Frecuencia
Dolor muscular	143 (28,4%)
Cansancio	131 (26%)
Debilidad	80 (15,9%)

lacionaron con el aumento de la CPK, ni variaron con el tipo de estatina ni con la dosis utilizada, a diferencia de lo reportado en otros estudios [8].

La literatura médica coincide en describir que la concentración de estatinas en el suero aumenta con la dosis del medicamento, la edad avanzada, la presencia de una alteración de la función renal o hepática, el hipotiroidismo y en los pacientes que reciben otros medicamentos concomitantes [26]. También las concentraciones séricas pueden estar afectadas por otros compuestos que alteren el catabolismo hepático o intestinal de las estatinas [11].

La edad y el sexo se habían descrito inicialmente como factores de riesgo en el desarrollo de miopatía por estatinas; sin embargo, se ha cuestionado en varias oportunidades si la edad mayor de 65 años representa un verdadero factor de riesgo o más bien se trata de un grupo poblacional con variables de confusión como comorbilidades y polifarmacia [13,27]. En el presente estudio sólo se encontró asociación con el sexo masculino, contrario a lo reportado en otros estudios [26].

También se encontró que los pacientes que utilizaban inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tenían una mayor probabilidad de tener niveles altos de la CPK. Esto concuerda con diversos estudios que habían establecido que estos pacientes tienen mayor riesgo de hacer miopatía [11,16,19,28-29]. El sistema citocromo P-450 es responsable de la conversión de compuestos liposolubles a hidrosolubles para su depuración. La enzima CYP3A4, que hace parte de este sistema, es la principal isoenzima en el hígado y la pared intestinal. La lovastatina, simvastatina y atorvastatina son catabolizadas principalmente por esta isoenzima; por lo tanto, otros medicamentos que también sean metabolizados por esta misma vía pueden ocupar sitios catalíticos e incrementar la concentración de estatinas. Dentro de estos fármacos se incluyen itraconazole, verapamilo, ciclosporina, macrólidos, diltiazem,

amiodarona, inhibidores de proteasa y antidepresivos como tricíclicos, nefazodone, venlafaxina, fluvoxamina, fluoxetina y sertralina [11]

En cuanto a la presencia de síntomas musculares, se encontró que 28,4% de los pacientes presentaban dolor muscular, 26% cansancio muscular y 15,9% debilidad muscular. Las mialgias se presentaron en mayor proporción que lo reportado en la literatura médica; sin embargo, los síntomas musculares no se asociaron en forma significativa con aumento de la concentración de CPK. Las mialgias asociadas con estatinas pueden comprometer la calidad de vida de los pacientes, la adherencia a la medicación y el desenlace del tratamiento. La prevalencia de mialgias en los estudios varía entre el 6% y el 25% de todos los efectos secundarios reportados con el uso de estatinas [28]. Las mialgias asociadas con estatinas fue la razón más frecuente para que los pacientes descontinuaran la rosuvastatina (13,6% de todas las causas de suspensión) [30]. En una revisión sistemática de estudios aleatorizados controlados, que incluyó información de 180.000 personas-año con pacientes tratados con estatinas o placebo, las mialgias afectaron sólo 190 pacientes por 100.000 personas-año [31]. Otras informaciones sobre síntomas musculares provienen del estudio observacional PRIMO [9], que incluyó 7.924 pacientes adultos provenientes de Francia con edades comprendidas entre 18 y 75 años con hipercolesterolemia, quienes venían tomando dosis altas de estatinas por 3 o más meses antes del inicio del estudio. Un total de 832 pacientes (10,5%) reportaron síntomas musculares, esta proporción fue por lo menos dos veces más alta que la observada en estudios previos [8]. También encontraron que los pacientes que recibían fluvastatina XL tenían menor incidencia de síntomas musculares [9].

Es difícil calcular la incidencia de miopatía, aunque se sabe que afortunadamente la rabdomiólisis severa es extremadamente rara [32-33]. El aumento leve en los niveles de CPK no se reporta en la mayoría de los estudios; pocos estudios evalúan las quejas musculares en ausencia de un incremento significativo de la CPK, y es aún más difícil comparar la incidencia de miopatía entre las diferentes estatinas porque hay pocos estudios que usen 2 o más estatinas por un periodo prolongado y que evalúen al mismo tiempo los efectos musculares y las concentraciones de CPK [11]. Contrario a la importante cantidad de estudios que reportan la miopatía con el uso de estatinas, los estudios que evalúan niveles altos de CPK asociados o no a síntomas musculares son escasos, en especial cuando el aumento de la CPK no es mayor de 10 veces por encima del límite superior normal.

En nuestro conocimiento este es el primer estudio que evalúa la prevalencia de alteraciones de la CPK de cualquier magnitud en pacientes que toman estatinas. El incremento en las concentraciones de la CPK puede deberse a otros factores diferentes a las estatinas; dentro de ellos la actividad física. Por lo tanto, el aumento asintomático de la CPK debe hacer pensar en el ejercicio como causa de este aumento, pero también se deben considerar otras toxinas musculares como las producidas con el consumo de alcohol, cocaína o en el hipotiroidismo [11]. Adicionalmente, los niveles de CPK fluctúan ampliamente entre los individuos normales y estas fluctuaciones persisten después de la corrección para variables conocidas como la edad y el sexo. Se considera que muchas de las causas que explican estas diferencias son desconocidas y que probablemente sean debidas a factores genéticos no esclarecidos hasta el momento. No obstante se ha demostrado que existen algunos factores que tienen incidencia en las fluctuaciones en los valores de CPK. Entre las variables interindividuales están principalmente la raza, el sexo y la edad, y de forma no significativa, la masa muscular también se sabe que afecta la actividad enzimática de la CPK [27,34-35]. La actividad de la enzima es significativamente más alta en pacientes con raza negra que en hispánicos y caucásicos [35]. Las diferencias de género también influyen; los valores de CPK en hombres son mayores que en mujeres [27]. También aumentan los niveles de CPK el ejercicio [36-37], el alcoholismo [38-39], las inyecciones intramusculares [40], los procedimientos quirúrgicos [41], la enfer-

medad tiroidea [42] y otros fármacos diferentes a las estatinas como son los antirretrovirales, los antagonistas de los receptores de angiotensina II, medicamentos inmunosupresores y la hidroxyclorequina [43]. Otros factores que probablemente aumentan los niveles de CPK, pero que no están claramente demostrados son la autotransfusión, la biopsia miocárdica, la tos violenta y la hemodiálisis [11].

El ejercicio que tradicionalmente se ha asociado con aumento asintomático de la CPK, no demostró en el presente estudio influir en sus concentraciones. La evaluación del ejercicio se hizo por reporte del paciente, definiendo ejercicio como actividad física mayor a la que se realiza usualmente, y como no hubo un parámetro objetivo para la evaluación del mismo se pudieron presentar sesgos de memoria o de apreciación. De igual forma, los síntomas musculares fueron los reportados por el paciente y no se contó con un instrumento validado para medir estos síntomas, lo que también pudiera representar sesgos. Tampoco se disponía de los valores de la CPK previos al inicio de la terapia con estatinas o de grupo control para garantizar que el aumento si se debía en todos los casos al uso de estatinas y no a factores diferentes.

En el presente estudio tampoco se encontró asociación significativa entre el aumento en los niveles de CPK con el consumo de alcohol, el hipotiroidismo controlado ni con el uso de otros medicamentos diferentes a los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) como son los antihipertensivos y los analgésicos, entre otros.

La presente investigación es un estudio observacional de tipo transversal, en el cual no se dispuso de un grupo control; es decir, de un grupo de pacientes que no estuvieran bajo tratamiento con estatinas. Tampoco se pudo establecer el criterio de temporalidad entre el uso de estatinas y los niveles altos de CPK. La actividad de CPK es un método importante para evaluar la presencia o el desarrollo de miopatía en pacientes que toman estatinas; sin embargo, por la amplia variación dentro de la población, lo ideal es determinar la concentración de la CPK basal antes de iniciarse el tratamiento con estatinas.

La población de este estudio incluyó pacientes con acceso a la medicina privada o prepagada, quienes acceden fácilmente al especialista y pueden realizarse controles periódicos de laboratorio. En Colombia la gran mayoría de medicamentos son de venta libre y se da frecuentemente la automedicación. Nuestro estudio sugiere que en poblaciones vulnerables se debe educar a los pacientes sobre el uso de medicamentos simultáneos con las estatinas y que el monitoreo periódico de los niveles de CPK debería hacerse con mayor frecuencia. Es posible que los niveles ligeramente alterados de la enzima, asociados a estatinas, sean un marcador de pacientes en riesgo de hacer rhabdomiólisis ante un evento de estrés severo o con el uso simultáneo de otros medicamentos. Es necesario adelantar estudios que permitan responder estas preguntas.

Conclusión

Los hallazgos de este estudio sugieren que el aumento de la CPK sin síntomas de miopatía en pacientes que toman estatinas es más frecuente de lo previamente establecido. La implicación clínica de este hallazgo no es clara y se requieren estudios controlados y con seguimiento en el tiempo para evaluar el impacto de este hallazgo. Adicionalmente, los resultados sugieren que los pacientes con riesgo alto de miopatía deben ser seguidos de forma más estrecha con valores de CPK como lo proponen la mayoría de los autores.

Abstract: Introduction: The use of statins to treat dyslipidemia is associated with a spectrum of symptoms ranging from myalgia with or without increased creatine phosphokinase (CPK) to fatal rhabdomyolysis. **Objective:** To determine the prevalence of elevated CPK in patients taking statins and to identify possible risk factors associated with increased CPK in these patients. **Methods:** Cross-sectional observational study that assessed changes in CPK in a population of 503 patients treated with statins to control dyslipidemia, and attending the Hematology Clinical Laboratory in Medellín, Colombia for reasons other than the measurement of CPK. Using a questionnaire for patients, information on demographic data, personal history and type of statin used was obtained. **Results:** 56 (11,1%) patients had increased CPK above the normal reference range, 7 patients (1,4%) had increased levels two times above the upper normal value, of which 3 (0, 6%) had increased levels three times above the upper normal value. There was a significant association between high levels of CPK and male gender, and the use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). No association was found with other risk factors previously described in other studies such as exercise, alcohol consumption, hypothyroidism and the dose of statins, among others. Regarding muscular symptoms, 28,4% reported muscle pain with statin use, 26% fatigue and 15,9% muscle weakness. **Conclusion:** The findings of this study demonstrate that an increase in CPK values in asymptomatic patients taking statins for cholesterol reduction, is greater than previously reported and confirmed that male gender and the use of SSRI are associated with increased CPK. We also found that the percentage of patients with muscle symptoms, especially pain and fatigue, is much higher than that reported in the literature. From the clinical point of view, the implications of having an asymptomatic increase in CPK are not known, this would require studies of long-term monitoring.

Keywords: statins, creatine phosphokinase, CPK, risk factors, myopathy.

Toro-Escobar JM, Arango-Toro CM, Campuzano-Maya G, Villegas-Perrasse A, Vélez-Hurtado DA, Correa-Aguirre EM. Prevalence of creatine phosphokinase (CPK) abnormalities in patients taking statins. *Medicina & Laboratorio* 2010, 16: 141-152.

Module 19 (Research), number 6. Editora Médica Colombiana S.A., 2010 ®

Received on January 12, 2010; accepted on February 15, 2010.

Bibliografía

1. **Shepherd J.** Who should receive a statin these days? Lessons from recent clinical trials. *J Intern Med* 2006; 260: 305-319.
2. **Hogue JC, Lamarche B, Tremblay AJ, Bergeron J, Gagne C, Couture P.** Differential effect of atorvastatin and fenofibrate on plasma oxidized low-density lipoprotein, inflammation markers, and cell adhesion molecules in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2008; 57: 380-386.
3. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
4. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
5. **Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, Dujovne CA, Franklin FA, Grillo RB, et al.** Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results: two-year efficacy and safety follow-up. *Am J Cardiol* 1994; 74: 667-673.
6. **Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al.** Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men

- with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.
7. **Armitage J.** The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007; 370: 1781-1790.
 8. **Thompson PD, Clarkson P, Karas RH.** Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003; 289: 1681-1690.
 9. **Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Be-gaud B.** Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19: 403-414.
 10. **Staffa JA, Chang J, Green L.** Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 2002; 346: 539-540.
 11. **Venero CV, Thompson PD.** Managing statin myopathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009; 38: 121-136.
 12. **Bellosta S, Paoletti R, Corsini A.** Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation* 2004; 109: III50-57.
 13. **Jacobson TA.** Statin safety: lessons from new drug applications for marketed statins. *Am J Cardiol* 2006; 97: 44C-51C.
 14. **Jacobson TA.** Overcoming 'ageism' bias in the treatment of hypercholesterolaemia : a review of safety issues with statins in the elderly. *Drug Saf* 2006; 29: 421-448.
 15. **Dale KM, White CM, Henyan NN, Kluger J, Coleman CI.** Impact of statin dosing intensity on transaminase and creatine kinase. *Am J Med* 2007; 120: 706-712.
 16. **Christopher-Stine L.** Statin myopathy: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 647-653.
 17. **Pasternak RC, Smith SC, Jr., Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C.** ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 567-572.
 18. **Ballantyne CM, Corsini A, Davidson MH, Holdaas H, Jacobson TA, Leitersdorf E, et al.** Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch Intern Med* 2003; 163: 553-564.
 19. **Harper CR, Jacobson TA.** The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rhabdomyolysis. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18: 401-408.
 20. **Vladutiu GD, Isackson PJ.** SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy. *N Engl J Med* 2009; 360: 304.
 21. **Vladutiu GD, Simmons Z, Isackson PJ, Tarnopolsky M, Peltier WL, Barboi AC, et al.** Genetic risk factors associated with lipid-lowering drug-induced myopathies. *Muscle Nerve* 2006; 34: 153-162.
 22. **Frudakis TN, Thomas MJ, Ginjupalli SN, Handelin B, Gabriel R, Gomez HJ.** CYP2D6*4 polymorphism is associated with statin-induced muscle effects. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17: 695-707.
 23. **Oh J, Ban MR, Miskie BA, Pollex RL, Hegele RA.** Genetic determinants of statin intolerance. *Lipids Health Dis* 2007; 6: 7.
 24. **Ruano G, Thompson PD, Windemuth A, Seip RL, Dande A, Sorokin A, et al.** Physiogenomic association of statin-related myalgia to serotonin receptors. *Muscle Nerve* 2007; 36: 329-335.
 25. **Baker SK.** Molecular clues into the pathogenesis of statin-mediated muscle toxicity. *Muscle Nerve* 2005; 31: 572-580.
 26. **Vaklavas C, Chatzizisis YS, Ziakas A, Zamboulis C, Giannoglou GD.** Molecular basis of statin-associated myopathy. *Atherosclerosis* 2009; 202: 18-28.
 27. **Lev EI, Tur-Kaspa I, Ashkenazy I, Reiner A, Faraggi D, Shemer J, et al.** Distribution of serum creatine kinase activity in young healthy persons. *Clin Chim Acta* 1999; 279: 107-115.
 28. **Jacobson TA.** Toward "pain-free" statin prescribing: clinical algorithm for diagnosis and management of myalgia. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 687-700.
 29. **Bottorff MB.** Statin safety and drug interactions: clinical implications. *Am J Cardiol* 2006; 97: 27C-31C.
 30. **Kasliwal R, Wilton LV, Cornelius V, Aurich-Barrera B, Shakir SA.** Safety profile of rosuvastatin: results of a prescription-event monitoring study of 11,680 patients. *Drug Saf* 2007; 30: 157-170.
 31. **Law M, Rudnicka AR.** Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006; 97: 52C-60C.
 32. **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: 2585-2590.
 33. **Black C, Jick H.** Etiology and frequency of rhabdomyolysis. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 1524-1526.
 34. **Wong ET, Cobb C, Umehara MK, Wolff GA, Haywood LJ, Greenberg T, et al.** Heterogeneity of serum creatine kinase activity among racial and gender groups of the population. *Am J Clin Pathol* 1983; 79: 582-586.

35. **Harris EK, Wong ET, Shaw ST, Jr.** Statistical criteria for separate reference intervals: race and gender groups in creatine kinase. *Clin Chem* 1991; 37: 1580-1582.
36. **Clarkson PM, Nosaka K, Braun B.** Muscle function after exercise-induced muscle damage and rapid adaptation. *Med Sci Sports Exerc* 1992; 24: 512-520.
37. **Wittels P, Kanduth B.** Leucocytosis as a marker of organ damage induced by chronic strenuous physical exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1995; 72: 187-188.
38. **Perkoff GT, Hardy P, Velez-Garcia E.** Reversible acute muscular syndrome in chronic alcoholism. *N Engl J Med* 1966; 274: 1277-1285.
39. **Osborn LA, Rossum A, Standefer J, Jackson J, Skipper B, Beeson C, et al.** Evaluation of CK and CK-MB in alcohol abuse subjects with recent heavy consumption. *Cardiology* 1995; 86: 130-134.
40. **Nosaka K, Sakamoto K.** Changes in plasma enzyme activity after intramuscular injection of bupivacaine into the human biceps brachii. *Acta Physiol Scand* 1999; 167: 259-265.
41. **Phornphutkul KS, Anuras S, Koff RS, Seeff LB, Mahler DL, Zimmerman HJ.** Causes of increased plasma creatine kinase activity after surgery. *Clin Chem* 1974; 20: 340-342.
42. **Hekimsoy Z, Oktem IK.** Serum creatine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr Res* 2005; 31: 171-175.
43. **Dugue A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M, Tournamille JF, Sailler L, Dedieu G, et al.** Detection and incidence of muscular adverse drug reactions: a prospective analysis from laboratory signals. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 285-292.



Glaciar Perito Moreno, Argentina
Martín Córdoba Piedrahita