

## II. Miopatías asociadas a estatinas [actualizado a 15-ago-2015]

Ezquerria Pérez G, Martín de la Nava MA; Álvarez-Cienfuegos A, Montañó Barrientos A, Baquero Barroso MJ, Rubio Núñez PL, Gómez Santana MC, Gavilán Moral E, Candela Marroquín E, Sánchez Robles GA. **Revisión GRADE de estatinas en población con  $\geq 90\%$  en prevención primaria cardiovascular. Sección 3: Efectos adversos. II. Miopatías. [Actualizado a 15-ago-2015.]** Página web [evalmed.es](http://evalmed.es), 21-ene-2016. Disponible en: <http://evalmedicamento.weebly.com/evaluaciones/revision-grade-de-estatinas-en-poblacion-con-90-en-prevencion-primaria-cardiovascular-seccion-3-efectos-adversos-ii-miopatias-gonzalo-ezquerria-y-grupo-evalmed-grade>

**Conflictos de intereses:** Todos los autores declaran no tener conflictos de intereses.

**Abreviaturas:** **AAR:** aumento absoluto del riesgo; **ACV:** accidente cerebrovascular; **CV:** cardiovascular; **CK o CPK:** creatín quinasa o creatín fosfoquinasa; **ECA:** ensayo aleatorizado y controlado; **IAM:** infarto agudo de miocardio; **IC:** intervalo de confianza; **LSN:** límite superior normal de la población sana de referencia; **MA:** metaanálisis; **NND:** número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; **NNT:** número necesario a tratar para evitar 1 evento, **RA:** riesgo absoluto; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo; **RRR:** reducción relativa del riesgo.  
**Nuestros cálculos** los hemos realizado con las hojas de cálculo disponibles en [evalmed.es](http://evalmed.es), pestaña HERRAMIENTAS.  
**Intervalos de confianza:** Informamos todos los intervalos para una confianza del 95% (IC 95%), salvo que indiquemos otro porcentaje.

### INTRODUCCIÓN

Las miopatías asociadas a estatinas han incurrido en un problema ontológico debido a las diferentes denominaciones que han atribuido los investigadores a los distintos grados de daño dentro de cada subgrupo de trastorno muscular. En 2006 el Panel de Expertos de Seguridad Muscular (de la National Lipid Association Statin Safety Task Force) sugirió para todo su espectro tres definiciones estipulativas: miopatía sintomática, miopatía asintomática y rabdomiolisis (que recomendó ir cambiando por tres niveles de elevación de la CK:  $\geq 3$ ,  $\geq 10$  y  $\geq 50$  veces el LSN) (1). Sin embargo no desapareció la confusión conceptual, y por ello en 2014 el Panel ha actualizado la nomenclatura del espectro de eventos adversos musculares asociados a estatinas, sugiriendo las siguientes definiciones estipulativas:

**1º Mialgia:** Molestias musculares sin explicación, frecuentemente descritas como síntomas “tipo gripe”, con niveles normales de CK. El espectro de quejas incluye: a) dolores musculares; b) rigidez muscular; c) sensibilidad muscular; d) calambres musculares con el ejercicio físico o poco después del mismo (no calambres nocturnos).

**2º Debilidad muscular:** Debilidad muscular no atribuida al dolor y no necesariamente asociada con CK elevada.

**3º Miositis:** Inflamación del músculo (determinada por biopsia muscular y/o resonancia magnética nuclear)

**4º Mionecrosis:** “hiperCKemia” o elevación en suero de la CK un número de veces respecto al nivel de CK sin estatinas, o al normativo ajustado por edad, raza y sexo: a) Leve: CK > 3 veces; b) Moderada: CK  $\geq 10$  veces; c) Grave: CK  $\geq 50$  veces.

**5º Rabdomiolisis clínica:** Mionecrosis con mioglobulinuria o insuficiencia renal aguda (incremento de la creatinina sérica  $\geq 0,5$  mg/dl) (2).

A este problema ontológico se une un problema epistemológico, porque también ha sido variable el rigor metodológico para imputar o descartar experimental u observacionalmente la asociación de los efectos adversos musculares con las estatinas.

Por estas razones, entre otras, nuestra revisión sólo puede ser narrativa. Y la resumimos en varios epígrafes por grado de riesgo.

## RABDOMIOLISIS

De todo este gradiente de daño muscular el más grave es la **rabdomiolisis fatal**, cuya muy baja frecuencia se estima aún hoy en día entre un amplio intervalo de confianza. En este sentido la FDA, advirtiendo que sus alertas de farmacovigilancia no equivalen a tasas de incidencia, sino de tasas de notificaciones de efectos adversos, informa de menos de 1 caso de rabdomiolisis fatal por cada millón de prescripciones de estatinas, siendo 1,9 para cerivastatina en monoterapia (3).

Los informes de **rabdomiolisis NO fatal** en la literatura biomédica no siempre especifican el nivel de gravedad, lo cual nos impide saber si lo que se informa como “rabdomiolisis” se refiere al extremo superior de gravedad o al extremo inferior, que podría identificarse con “síntomas musculares con CK  $\geq$  10 veces el LSN sin necesidad de disfunción renal” (4).

Para tener una perspectiva de la cantidad de estos riesgos graves, mostramos en la **tabla M1** las tasas de hospitalización y mortalidad por rabdomiolisis en España, a la que hemos añadido la tasa de mortalidad por todas las causas, que sirve como referencia (5).

Tabla M1: Tasas anuales por 100.000 en España de: a) Hospitalización y defunciones por rabdomiolisis; y b) Mortalidad por todas las causas.			
Tramos de edad	Tasa anual de Hospitalización por rabdomiolisis por 100.000 en España 2006-2013; CIE 9: 728.8, 791,3 (*)	Tasa anual de Defunciones por rabdomiolisis por 100.000 en España 1999-2013; CIE 10: M62.8 (*)	Tasa anual de Mortalidad por todas las causas por 100.000 en España, 1999-2013 (*)
De 0 a 4 años	0,28	0,00	95,8
De 5 a 44 años	1,32	0,01	64,0
De 45 a 59 años	1,01	0,03	360,1
De 60 a 69 años	1,90	0,11	991,7
De 70 a 79 años	6,06	0,42	2681,0
De 80 a 84 años	15,85	1,32	6260,7
> 85 años	21,06	2,60	14804,4
<b>Total</b>	<b>2,46</b>	<b>0,14</b>	<b>868,9</b>

(\*) Hospitalizaciones y Defunciones basados en los registros poblacionales oficiales del “Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD)” hospitalarios y de las “Defunciones por Causas de Muerte”, ambos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Portal estadístico del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <http://pestatistico.inteligenciadegestion.mssi.es/publicoSNS/comun/DefaultPublico.aspx> [Consultado 20-dic-2015]

Aunque la calidad de la evidencia es baja, debido a las especiales características multifuncionales del registro hospitalario CMBD, estas tasas deben de ser muy aproximadas, y, a falta de más calidad de evidencia, constituyen lo mejor para los cálculos. Y así, en una situación como ésta, podemos calcular el mínimo tamaño de muestra necesario para poder encontrar una diferencia estadísticamente significativa entre 1 caso en un “grupo-de-uno” y 2 casos en un “grupo-de-dos”. En el tramo de edad 60 a 69 años de hospitalización por rabdomiolisis, haría falta un tamaño de muestra de 1,2 millones de individuos cada grupo, porque ésta es la necesaria para encontrar una diferencia estadísticamente significativa entre la tasa 1,9 (1 caso por cada 52.518 individuos) en un “grupo-de-uno” y la tasa 3,81 (2 casos por cada 52.518 individuos) en un “grupo-de-dos”. Para una diferencia entre 1 y 3 casos el tamaño por grupo sería de 400 mil, y entre 1 y 4 sería de 230 mil. Si hacemos los cálculos con las tasas de mortalidad, los tamaños son aún mayores.

Ningún metaanálisis de ensayos clínicos hasta la fecha cuenta con estos tamaños de muestra, por lo que es altamente improbable que las diferencias entre los grupos de

intervención y control alcancen la significación estadística, incluso en el supuesto de que haya una verdadera diferencia.

En nuestra revisión hemos encontrado y analizado: a) tres metaanálisis de ECAs diseñados para buscar beneficios cardiovasculares, y no rabdomiolisis, a los que hemos sumado uno más practicado por nosotros con los ECAs en prevención primaria; b) un estudio de cohortes retrospectivo; y c) tres estudios de casos.

#### **CUATRO METAANÁLISIS DE ENSAYOS CLÍNICOS DISEÑADOS PARA BUSCAR BENEFICIOS CARDIOVASCULARES, Y NO RABDOMIOLISIS.**

1. Los dos metaanálisis más extensos hasta la fecha son el CTT 2012, que incluyó 22 ECA con 134.537 individuos distribuidos entre el grupo de estatinas y el de placebo, que no informa de rabdomiolisis (6), y el de Mills y col, que incluyó 35 ECA con 135.243 individuos distribuidos entre el grupo de estatinas y el de placebo, en el que, según informan los investigadores, no encontraron diferencia estadísticamente significativa de “rabdomiolisis”, pues en 3,9 años registraron un 0,26% de eventos en el grupo de estatinas frente a un 0,24% en el grupo de control (7). Ahora bien, como puede observarse, esos porcentajes de eventos equivalen a unas tasas anuales por 100.000 de 66 y 63, muy alejadas de las tasas de hospitalización por rabdomiolisis de la tabla española.

2. Por nuestra parte, nosotros hemos practicado un metaanálisis con los 6 ECAs que informan de rabdomiolisis, de entre los 15 ECAs incluidos en nuestra revisión de beneficios cardiovasculares con *estatinas frente a placebo en población con  $\geq 90\%$  en prevención primaria cardiovascular*. Como mostramos en la **tabla M2**, no es estadísticamente significativa la diferencia entre el 0,0045%/año de eventos de “rabdomiolisis” con estatinas y el 0,0046%/año con placebo. Estos porcentajes equivalen a unas tasas anuales por 100.000 de 4,54 y 4,62 respectivamente, muy alejadas también de las tasas anuales de 66 y 63 mencionadas por Mills y col en su metaanálisis. Deducimos, por tanto, que nuestro metaanálisis y el de Mills no hablan de la misma entidad cuando informan de “rabdomiolisis”. Y, dado que, la falta de rigor en la definición de rabdomiolisis (y en sus niveles de gravedad) es común hasta hoy en los ECA que buscan beneficios cardiovasculares con estatinas, no podemos utilizarlos como fuente confiable para establecer con precisión el aumento de riesgo con estatinas frente al riesgo basal sin estatinas.

Tabla M2: Eventos informados como "Rabdomiolisis" con Estatinas frente a Placebo en población con $\geq 90\%$ en prevención primaria cardiovascular.												
Puntuación ordinal de importancia	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Nº Eventos / total pacientes; Grupo estatinas	% Eventos/año, Grupo placebo	Nº Eventos / total pacientes; Grupo placebo	% Eventos/año, Grupo placebo	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			
									RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia estadística
8	AFCAPS 1998, 5,2y, PP99 D2,5	ECA		1 / 3304	0,0058%	2 / 3301	0,0117%	2,6%	0,5 (0,05-5,51)	0,03% (-0,13% a 0,18%)	3298 (562 a -759)	8,36%
	CARDS 2004, 4y, PP96 D100	ECA		0 / 1428	0,0000%	0 / 1410	0,0000%	3,7%	1	0%	-----	-----
	JUPITER 2008, 1,9y, PP100 D1	ECA		1 / 8901	0,0028%	0 / 8901	0,0000%	12,3%	-----	-0,01% (-0,06% a 0,04%)	-8901 (2430 a -1807)	16,85%
	MEGA-Jap 2006, 5,3y, PP99 D21	ECA		0 / 3866	0,0000%	0 / 3966	0,0000%	31,6%	1	0%	-----	-----
	METEOR 2007, 2y, PP100 D0	ECA		0 / 700	0,0000%	0 / 281	0,0000%	11,0%	1	0%	-----	-----
	SG ASPEN 2006, 2,4y, PP100 D100	ECA		1 / 1211	0,0413%	1 / 1199	0,0417%	10,7%	0,99 (0,06-15,81)	0% (-0,39% a 0,39%)	120999 (256 a -255)	2,54%
	Nº estudios: 6		$I^2 = 0\%$	<b>3 / 19410</b>	<b>0,0045%</b>	<b>3 / 19058</b>	<b>0,0046%</b>	100,0%	<b>0,96 (0,20-4,67)</b>			

3. En 2015 Iwere y col publicaron un metaanálisis de efectos adversos musculares en mayores de 65 años en PP y PS, los cuales procedían de 1 ECA y 7 subgrupos de ECAs, de los que, durante 2,82 años, 9007 tomaban estatinas y 9378 tomaban placebo. Los investigadores tampoco encontraron diferencia estadísticamente significativa entre la tasa anual de 8,17 “rabdmiolisis” por 100.000 con estatinas y de 0,0 con placebo (8).

4. En 2006 Law y col publicaron una revisión sistemática para investigar la tasa de rabdmiolisis y otras miopatías en los usuarios de estatinas, para lo cual reunieron 21 ensayos clínicos, 2 estudios observacionales y las notificaciones de “rabdmiolisis” de la base de datos de FV de la FDA. En los 21 ECAs no encontraron diferencia estadísticamente significativa entre las tasas anuales de rabdmiolisis por 100.000 de 4,4 con estatinas y de 2,8 con placebo. La tasa anual por 100.000 encontrada en los estudios observacionales fue 3,4 y 0,7 en las notificaciones de farmacovigilancia (9).

### UN ESTUDIO RETROSPECTIVO

En 2004, Graham y col publicaron un estudio retrospectivo con las bases de datos de 11 Servicios de Salud de EEUU con la incidencia de hospitalización por rabdmiolisis en los usuarios de estatinas y fibratos frente a los no usuarios. En 0,94 años de seguimiento hubo 9 hospitalizaciones entre los 219.290 pacientes tratados en monoterapia con atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina o simvastatina, lo que supone una tasa anual de hospitalización por rabdmiolisis por 100.000 de 4,34. Con cerivastatina en monoterapia la tasa anual fue 53,43, y con fibratos en monoterapia fue 28,2. Las tasas aumentaron a 59,8 para la terapia combinada de atorvastatina, pravastatina o simvastatina con un fibrato, y a 10350 para la combinación cerivastatina-fibrato. La edad media de los pacientes con rabdmiolisis fue 64,6 años (DE 2,7).

En el grupo de no usuarios de hipolipemiantes hubo 76681 pacientes-año con cero hospitalizaciones por rabdmiolisis. De este modo, comparando la tasa 0 del grupo de no expuestos a estatinas con la tasa 4,34 del grupo expuesto a monoterapia con estatinas (sin incluir cerivastatina), podríamos encontrar un NND 23058 (IC 95%, 10255 a 232115) en hospitalizaciones por rabdmiolisis por año (10).

### TRES ESTUDIOS DE CASOS

Los médicos que hacen y publican “estudios de casos” con método mejoran la posibilidad de asistencia de otros cuando se les presentan pacientes en situaciones poco frecuentes. Un estudio describe el caso de un varón tratado con atorvastatina previamente que sufrió rabdmiolisis grave inducida por el ejercicio físico (11). Otro describe en un paciente la incidencia de rabdmiolisis inducida por simvastatina, complicado por insuficiencia renal aguda que requirió hemodiálisis urgente (12). Otro es el caso de un paciente con rosuvastatina durante 3 meses, que, tras un trabajo físico intenso, experimentó fuerte mialgia, rabdmiolisis y fracaso renal agudo (13).

## MIALGIA

La **mialgia** asociada a estatinas constituye un heterogéneo grupo de situaciones clínicas. En los estudios observacionales retrospectivos de registros poblacionales que la buscan como variable principal, las definiciones no guardan la misma precisión entre ellos, aunque

ciertamente son los que nos ofrecen el mapa más parecido al mundo real. Entre los ensayos controlados aleatorizados (ECA) que hasta hoy han buscado los beneficios cardiovasculares de las estatinas, algunos no informan de los efectos adversos musculares, otros informan de rabdomiolisis y/o miositis sin investigar la mialgia, y los que informan de mialgias o molestias musculares, las identifican bajo distintas definiciones, y las investigan con métodos no lo suficientemente rigurosos como para confirmar o refutar su asociación con las estatinas. Se entenderá por qué los metaanálisis de estos ECA no representen la fuente más fiable para conocer la incidencia de este moderado daño atribuible a estatinas y sus circunstancias. En cambio, representan la fuente más fiable los ECA diseñados e implementados, no para buscar beneficios cardiovasculares, sino para buscar la asociación entre las estatinas y la mialgia rigurosamente definida.

En nuestra revisión hemos encontrado y analizado: a) seis metaanálisis de ECAs diseñados para buscar beneficios cardiovasculares, y no mialgias, a los que hemos sumado uno más practicado por nosotros con los ECAs en prevención primaria; b) tres ensayos clínicos diseñados para buscar mialgia asociada a estatinas; c) cuatro encuestas poblacionales; y c) tres estudios de casos.

### **SIETE METAANÁLISIS DE ENSAYOS CLÍNICOS DISEÑADOS PARA BUSCAR BENEFICIOS CARDIOVASCULARES, Y NO MIALGIAS.**

1. Los ECA que hasta ahora han buscado eficacia de estatinas en los eventos cardiovasculares han tenido al menos dos dificultades prácticas para la detección de los efectos adversos raros. Dos de ellas son el tamaño de la muestra y las especiales características sociodemográficas y clínicas de los participantes, las cuales pueden no ser superadas ni aún combinándolos en un metaanálisis. Un ejemplo de esto puede verse en el metaanálisis de McClure y col, que incluyó 81 ensayos clínicos con estatinas, en el que no encontraron diferencia estadísticamente significativa en los casos de rabdomiolisis, ni aún siguiera en un análisis de subgrupos con los 4 ensayos de cerivastatina, fármaco que fue retirado del mercado debido a un exceso de riesgo de rabdomiolisis (14).

2. En 2006 Kashani y col, en su metaanálisis de 35 ECA con estatinas frente a placebo, de 1 a 65 meses de seguimiento, no detectaron un exceso de mialgias. Los autores entienden por mialgia cualquier síntoma o dolor musculoesquelético sin elevación documentada de la CK. Sin embargo los ensayos clínicos no tenían una definición homogénea de mialgia, pues 7 ensayos clínicos incluían la denominación “mialgia”, 3 incluían “miopatía”, 1 “artralgia”, 2 “dolor musculoesquelético”, 5 “síntomas / trastornos musculares”, 4 “dolor muscular”, 1 “dolor muscular grave o inusual”, y 1 “síntomas del tejido conectivo o musculoesquelético” (15).

3. Para investigar por qué hay diferencias aparentes en los problemas musculares entre la práctica clínica y los ensayos clínicos, Ganga y col realizaron una búsqueda sistemática y revisión de los ensayos clínicos con estatinas frente a placebo para examinar la homogeneidad entre los criterios que utilizaron los estudios para evaluar los problemas musculares, y para analizar las diferencias en los eventos entre los participantes tratados con placebo.

De los 1012 informes relacionados con los ensayos clínicos de terapia, los investigadores incluyeron 42 por contar con grupo de estatina frente a placebo y 6 o más meses de seguimiento.

De los 42 ECA, tres (HPS, CARE y Rieger-1999) utilizaron un período de rodaje previo al ensayo para excluir a los participantes por intolerancia a las estatinas y por incumplimiento.

De los 42, sólo 15, 4, y 22 de los ensayos informaron los valores de CK > 10, 5 y 3 veces el LSN, respectivamente, en los grupos con estatina y con placebo. Cuatro ensayos informaron valores promedio de CK, que aumentaron con el tratamiento con estatinas en 3 de ellos.

De los 42, dieciséis ensayos no informaron de efectos musculares. Los 26 restantes informaron “problemas musculares”, con una incidencia del 12,7% en los tratados con estatinas frente al 12,4% en los tratados con placebo ( $p = 0,06$ ). Ahora bien, la definición de “problemas musculares” no es igual en los ensayos clínicos, por lo que no son directamente comparables entre sí, pues individualmente incluyeron los siguientes: suma síntomas musculares con y sin elevación de CK, calambres musculares, debilidad muscular, dolor muscular, síntomas musculoesqueléticos, síntomas musculares, rigidez muscular, problemas musculoesqueléticos. Además, los investigadores advierten ninguno de estos 26 ensayos definió e investigó los problemas musculares asociados a estatinas con el rigor del STOMP, un ensayo clínico doble ciego, paralelo, diseñado e implementado en personas sanas la asociación entre una estatina y la mialgia. Por ello, estos investigadores recomiendan que se utilice la metodología STOMP en los ensayos paralelos o cruzados para continuar investigando (16).

4. Por nuestra parte, nosotros hemos practicado un MA con los 8 ECA de *estatinas frente a placebo en población con  $\geq 90\%$  en prevención primaria cardiovascular* que informan de mialgias, entre los que no se encuentra una diferencia estadísticamente significativa en los informes de “mialgia” en ambos grupos, con una heterogeneidad estadística  $I^2$  del 41% (**tabla M3**). Pero en los que se observa una alta heterogeneidad clínica por la gran variabilidad entre las incidencias informadas de “mialgia”/año de los 8 grupos tratados con placebo ( $p < 0,001$ ), con un promedio combinado del 2,82%/año, que oscila desde el 8,13%/año del estudio JUPITER al 0,06%/año del estudio AFCAPS. La explicación más plausible de alta heterogeneidad en grupos de individuos tan similares tratados con placebo es que las “mialgias” informadas no tienen la misma entidad.

Tabla M3: Eventos informados como "Mialgia" con Estatinas frente a Placebo en población con $\geq 90\%$ en prevención primaria cardiovascular.												
Puntuación ordinal de importancia	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Nº Eventos / total pacientes; Grupo estatinas	% Eventos/año, Grupo placebo	Nº Eventos / total pacientes; Grupo placebo	% Eventos/año, Grupo placebo	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			
									RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia estadística
6	AFCAPS 1998, 5,2y, PP99 D2,5	ECA		10 / 3304	0,06%	10 / 3301	<b>0,06%</b>	2,6%	1,00 (0,42-2,4)	0% (-0,29% a 0,29%)	363550 (346 a -346)	2,51%
	BONE 2007, 1y, PP100 D0	ECA		53 / 485	10,93%	8 / 119	<b>6,72%</b>	3,7%	1,63 (0,79-3,33)	-4,21% (-10,68% a 0,3%)	-24 (335 a -9)	58,44%
	CARDS 2004, 4y, PP96 D100	ECA		61 / 1428	1,07%	72 / 1410	<b>1,28%</b>	12,3%	0,84 (0,6-1,17)	0,83% (-0,75% a 2,4%)	120 (42 a -134)	18,28%
	JUPITER 2008, 1,9y, PP100 D1	ECA		1421 / 8901	8,40%	1375 / 8901	<b>8,13%</b>	31,6%	1,03 (0,97-1,11)	-0,52% (-1,59% a 0,55%)	<b>-194 (181 a -63)</b>	15,57%
	KAPS 1995, 3y, PP92 D2,5	ECA		49 / 214	7,63%	43 / 212	<b>6,76%</b>	11,0%	1,13 (0,79-1,62)	-2,61% (-10,44% a 5,17%)	-38 (19 a -10)	9,63%
	METEOR 2007, 2y, PP100 D0	ECA		89 / 700	6,36%	34 / 281	<b>6,05%</b>	10,7%	1,05 (0,73-1,52)	-0,61% (-5,5% a 3,64%)	-163 (27 a -18)	5,34%
	SG ASPEN 2006, 2,4y, PP100 D100	ECA		29 / 959	1,26%	15 / 946	<b>0,66%</b>	4,8%	1,91 (1,03-3,53)	-1,44% (-2,8% a -0,01%)	<b>-70 (-9632 a -36)</b>	55,44%
	WOSCOPS 1995, 4,9y, PP92 D1	ECA		117 / 3302	0,72%	121 / 3293	<b>0,75%</b>	17,1%	0,96 (0,75-1,24)	0,13% (-0,78% a 1,04%)	762 (96 a -129)	4,7%
	<b>Nº estudios: 0</b>		<b><math>I^2 = 41\%</math></b>	<b>1829 / 19293</b>	<b>3,01%</b>	<b>1678 / 18463</b>	<b>2,82%</b>	<b>100,0%</b>	<b>1,04 (0,95-1,12)</b>			

5. En una revisión narrativa sobre el por qué la incidencia de miopatía inducida por estatinas es significativamente menor en los ensayos clínicos de eficacia que en los estudios observacionales de pacientes del mundo real, Fernández y col puntualizan que una razón puede ser que los pacientes en los ensayos clínicos son cuidadosamente seleccionados para ser incluidos. Para minimizar la toxicidad, han excluido los pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática, historia de afecciones musculares y diabetes mal controlada, así como los pacientes que toman medicamentos con posibles interacciones. Algunos ensayos clínicos a gran escala han excluido hasta el 30% de los participantes en las fases previas a la inclusión para ser aleatorizados. Por ejemplo, en el ensayo clínico TNT se había excluido al 35% de los pacientes elegibles en la fase de rodaje, previa a la inclusión para aleatorizar (4).

6. En el metaanálisis de Iwere y col, citado más arriba, los investigadores no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las 551 y 527 “mialgias” en 2,3 años que se informan en ambos grupos respectivamente. Ahora bien, observando la tabla de “informes de mialgia” se deducen de este metaanálisis algunas de las anomalías que hemos narrado más arriba, a saber: a) no se informan en 4 de los 8 estudios; b) en los 4 estudios que las informan se observa una alta heterogeneidad clínica, por la gran variabilidad entre las incidencias informadas de “mialgia”/año de los grupos tratados con placebo ( $p < 0,001$ ), con un promedio combinado del 3,2%/año, que oscila entre el 8,7%/año y el 0,4%/año, como mostramos en la **tabla M4** (8).

**Tabla M4: Eventos informados como "Mialgia" en el metaanálisis de 8 ensayos clínicos en mayores de 65 años en prevención primaria y secundaria (Iwere, 2015).**

ECAs o SG de ECAs > 65 años	Nº personas			Nº de eventos crudos		Años de seguimiento	Nº personas-año			Eventos / 100 personas-año		Rango edad	Media de edad (años)
	Estatinas	Placebo	Total	Estatinas	Placebo	Ambos grupos combinados	Estatinas	Placebo	Total	Estatinas	Placebo	Ambos grupos combinados	Ambos grupos combinados
SG older CARDS 2004, 4y, PP96 DM100	572	557	1129	20	28	4,0	2288	2228	4516	0,9%	1,3%	65-76	59 No inform
SG older JUPITER 2008, 1,9y, PP100 D1	2878	2817	5695	494	467	1,9	5468	5352	10821	9,0%	8,7%	70-97	74 mediana
SG older MIRACL 2001, 16w, PS100	849	823	1672	1	0	0,3	255	247	502	0,4%	0,0%	>= 65	74
PROSPER 3y, elderly PP56	2891	2913	5804	36	32	3,0	8673	8739	17412	0,4%	0,4%	70-82	75
<b>Total: 4 estudios</b>	<b>7190</b>	<b>7110</b>	<b>14300</b>	<b>551</b>	<b>527</b>	<b>2,3</b>	<b>16684</b>	<b>16566</b>	<b>33250</b>	<b>3,3%</b>	<b>3,2%</b>	<b>&gt; 65 años</b>	<b>???</b>

7. Law y col, en la revisión más arriba mencionada, no encontraron diferencia estadísticamente significativa entre el 5,15%/año de informes de “miopatía menor” con estatinas y el 4,96%/año con placebo (9).

### TRES ENSAYOS CLÍNICOS DISEÑADOS PARA BUSCAR LA MIALGIA ASOCIADA A ESTATINAS.

1. El STOMP, publicado en 2013, es un ECA paralelo y doble ciego, diseñado e implementado para buscar las mialgias asociadas a estatinas de entre el conjunto de quejas musculares, el nivel de CK, la capacidad de ejercicio y la fuerza muscular antes y después de atorvastatina 80 mg o placebo, administrados respectivamente a 203 y 217 sujetos sanos (no usuarios de estatinas previamente), durante 6 meses.

El “STOMP” es el primer ECA que define la mialgia asociada a estatinas (de entre el conjunto de quejas musculares) con unos criterios que permiten la rigurosa formulación de una hipótesis y de una implicación contrastadora, descartable o corroborable experimentalmente. En resumen, los criterios son éstos:

Las molestias musculares se evaluaron al inicio del estudio, en las visitas a los 3 y a los 6 meses, y dos veces mensuales por teléfono con el Cuestionario Breve del Dolor y el Cuestionario del Dolor de McGill. Los individuos cumplían con la definición de mialgia si ocurría todo lo

siguiente: 1) informaban un nuevo o un incrementado dolor muscular, calambres, o dolor no asociado con el ejercicio; 2) los síntomas persistían durante al menos 2 semanas; 3) los síntomas se resolvían dentro de las 2 semanas después de interrumpir el fármaco del estudio; y 4) los síntomas resurgían en las 4 semanas de reiniciar la medicación del estudio.

Si atendemos a los individuos que experimentaron “quejas por dolores musculares” no explicables por otras causas, hubo 23/203 (11,33%) en el grupo de atorvastatina frente a 14/217 (6,45%) en el grupo de placebo,  $p = 0,07$ . Pero si atendemos a los individuos que desarrollaron “mialgia con los rigurosos criterios STOMP”, hubo 19/203 (9,36%) en el grupo de atorvastatina frente a 10/217 (4,61%) en el grupo placebo,  $p = 0,05$ . Los síntomas del grupo atorvastatina se localizaron predominantemente en las piernas e incluyeron dolores, calambres y fatiga, mientras que en el grupo placebo los síntomas eran más diversos, incluyendo fatiga en todo el cuerpo, dolor en los sitios de lesiones anteriores, dolor en la ingle, y calambres en los pies. Además, los síntomas aparecieron antes con atorvastatina que con placebo, a saber 35 días (DE 31) frente a 61 días (DE 33),  $p = 0,045$ .

Aunque ningún individuo tuvo la CK > 10 veces el LSN, la media de CK aumentó  $20,8 \pm 141,1$  U/L ( $P < 0,0001$ ) con atorvastatina respecto a placebo, lo que sugiere que las estatinas producen una lesión muscular de bajo nivel.

No hubo cambios significativos en varias medidas de fuerza muscular ni en la capacidad de ejercicio con atorvastatina.

En comparación con los asintomáticos, los individuos con síntomas de mialgia tuvieron significativamente menor fuerza muscular en 5 de las 14 variables medidas en el grupo de atorvastatina y en 4 de las 14 en el grupo de placebo ( $p = 0,43$ ).

La conclusión de los autores es que en una pequeña muestra de sanos, atorvastatina durante 6 meses incrementa significativamente la frecuencia de mialgia respecto a placebo, y los síntomas aparecen antes en tiempo. Además atorvastatina también se asoció con un incremento de  $20,8 \pm 141,1$  U/L en la media de CK respecto a placebo, sugiriendo que las estatinas producen una lesión muscular de bajo nivel, que merece estudiarse a más largo plazo y en individuos enfermos (incluyendo comorbilidades y polimedicación) (17).

**2.** En 2015 Beth Taylor y col publicaron un ECA diseñado e implementado para buscar y medir la asociación entre la mialgia (definida con rigor) y las estatinas. Partieron de 120 pacientes que habían referido síntomas de mialgia con estatinas. A continuación se les sometió a un ECA cruzado y doble ciego de 8 semanas con simvastatina y placebo (denominado ensayo N=1), después de las cuales 41 (36%) desarrollaron dolor muscular con simvastatina, pero no con placebo. Las medidas de la afectación muscular fueron: 1) dolor muscular, mediante el Cuestionario Breve del Dolor; 2) Tiempo hasta el inicio del dolor; 4) Fuerza muscular en brazo y pierna; y 4) Máximo consumo de oxígeno ( $VO_{2\text{máx}}$ ) antes y después del cada tratamiento.

Seguidamente, estos 41 participaron en un ECA en el que aleatoriamente fueron asignados al grupo de simvastatina + CoQ10 ó simvastatina + placebo. En ambos grupos aumentó la severidad del dolor. Tras 8 semanas no hubo cambios en la fuerza del músculo, consumo de oxígeno y tiempo hasta el inicio del dolor en ninguno de los dos grupos.

Entre las conclusiones, los autores destacaron que el 36% de los pacientes que se quejaban de mialgia desarrollaron síntomas durante el ECA cruzado N=1 con simvastatina y no con placebo. En éstos, la administración de CoQ10 no les redujo el dolor muscular (18).

**3.** Para poder averiguar si la mialgia de un usuario que toma una estatina es un efecto adverso debido a la estatina, el diseño más cercano a la causalidad es un ECA cruzado y doble ciego N=1, como el que Joy y col llevaron a cabo en 2014 en 8 pacientes con estatina y mialgia. El diseño consiste en 3 períodos consecutivos. Cada período consta de 3 semanas con estatina o placebo, seguido de 3 semanas de lavado, y seguido de 3 semanas con placebo o estatina. En cada período un agente externo al estudio asigna aleatoriamente el tratamiento con estatina o placebo para las 3 primeras semanas, obligándose a cruzar al otro tratamiento en las 3 últimas



3. En 2009, también en Francia, Rosenbaum y col en 2009 realizaron una encuesta observacional telefónica en una población de 10409 individuos, en la que buscaban usuarios de estatinas. Cumplieron este criterio y aceptaron participar 1074 personas mayores de 35 años. De esto, 104 (10%) informaron síntomas musculares, 31 (3%) de los cuales declararon haber dejado su medicación. Por tipos de síntomas musculares, de los 104, el 87% experimentó dolores, el 62% rigidez, el 76% calambres, y el 55% debilidad o pérdida de fuerza durante el esfuerzo (55%). En el 70% de ellos el dolor era localizado, pero la mayoría describió que le afectaba varios grupos musculares. En cuanto a la interferencia en las actividades de la vida diaria, el 38% dijo que sus síntomas le había impedido el ejercicio moderado, mientras que el 42% de los pacientes dijo haber sufrido grandes trastornos en su vida cotidiana (22).

4. De los 521 pacientes que habían sido hospitalizados en un departamento de medicina interna de un hospital italiano, Farcas y col seleccionaron a los 85 que estaban tomando estatinas. En la exploración, 9 pacientes (el 10,6%) refirieron quejas musculares. A éstos se les pidió colaborar en una encuesta sobre la localización, frecuencia e intensidad de sus quejas. Las contestaciones mostraron que les afectaban un conjunto de síntomas (calambres, rigidez, disminución de la fuerza muscular) tanto en extremidades superiores como inferiores. La intensidad del dolor fue en la mayor parte de los casos moderada o grave. Todos los pacientes informaron de que el dolor era intermitente. Cinco informaron que el dolor era generalizado. Los síntomas aparecieron en el primer mes de iniciar el tratamiento o tres meses después. La creatina quinasa se elevó en un paciente. En dos casos, las quejas musculares probablemente eran debidas a interacciones entre medicamentos (23).

## DOS ESTUDIOS DE CASOS

1. Phillips y col publicaron en 2002 un estudio con 4 pacientes que tomaban estatinas y estaban afectados de debilidad muscular, sobre los que documentaron evidencia de disfunción mitocondrial en una biopsia del músculo, señalando que simultáneamente presentaban valores normales de la CK. La debilidad desapareció cuando abandonaron la estatina. Estos 4 pacientes fueron capaces de distinguir por sus síntomas si estaban con estatina o con placebo (24).

2. En 2010 Chan y col publicaron una encuesta estructurada a 354 pacientes (de 34 a 86 años) que habían autoinformado dolor muscular habiendo tomado estatinas. Éstos se habían seleccionado desde un conjunto de pacientes que habían participado en el *Estudio de los efectos de estatinas*, de la Universidad de California, San Diego. Las respuestas eran autoinformadas mediante una aplicación por internet.

De los 354 participantes, un grupo de 174 (49%) informó que abandonó la estatina, se alivió y no volvió a exponerse a una estatina. Otro grupo de 126 (35%) informó que abandonó (con alivio) y volvió a exponerse a una estatina o a otro hipolipemiente, con el siguiente resultado: a) 39 se reexpusieron a una estatina de mayor dosis, y 39 (100%) recurrieron en los síntomas; b) 20 se reexpusieron a una estatina de igual dosis, y 15 (75%) recurrieron; c) 40 se reexpusieron a una estatina de menor dosis, y 29 (73%) recurrieron; y d) 27 se reexpusieron a otro hipolipemiente, y 11 (41%) recurrieron.

El tiempo de inicio de la miopatía fue variable, con una mediana de 14 semanas desde el inicio de la estatina, mientras que la recurrencia tras el abandono y la reexposición fue de 2 semanas.

Los encuestados reflejaron un impacto negativo en las siete dimensiones del cuestionario de Calidad de Vida, así como en las seis del cuestionario de Actividades de la Vida Diaria (25).

## DEBILIDAD MUSCULAR, ACTIVIDAD FÍSICA, FATIGA EN EL EJERCICIO

En nuestra revisión hemos encontrado y analizado: a) dos ensayos clínicos diseñados para buscar cambios en el ejercicio físico asociados a estatinas; b) un estudio de cohortes prospectivo; y c) un estudio de casos.

### DOS ENSAYOS CLÍNICOS DISEÑADOS PARA BUSCAR CAMBIOS EN EL EJERCICIO FÍSICO ASOCIADOS A ESTATINAS.

1. Los estilos de vida son la primera prescripción para personas con síndrome metabólico, entre otras razones para aumentar la resistencia cardiorrespiratoria, pues ésta se asocia con menor enfermedad cardiovascular. Y para arrojar luz sobre la afectación de las estatinas en personas obesas, Mikus y col publicaron en 2013 un ECA, en el que 18 tomaron simvastatina y 19 no. A ambos grupos se les sometió a un entrenamiento cardiorrespiratorio monitorizado, y, al cabo de 12 semanas, el grupo sin estatinas experimentó un aumento de la resistencia cardiorrespiratoria del 10% (consumo máximo de oxígeno), mientras que el grupo con simvastatina sólo aumentó un 1,5%. Del mismo modo, la actividad de la enzima citrato sintetasa del músculo esquelético se incrementó un 13% en el grupo sin estatinas, mientras que decreció un 4,5% en el grupo con simvastatina (26).

2. Golomb y col mostraron la asociación entre fatiga en el ejercicio y estatinas en un ECA de 1016 personas con colesterol LDL 150-190, sin enfermedad CV ni diabetes, a los que se aleatorizó para tomar durante 6 meses 20 mg de simvastatina, 40 mg de pravastatina o placebo. Al final de este período los participantes experimentaron mayor fatiga en el ejercicio con las estatinas que con placebo (27).

### UN ESTUDIO DE COHORTES PROSPECTIVO

Para determinar el efecto de las estatinas en la actividad física de varones mayores de 65 años que viven en la comunidad, Lee y col llevaron a cabo un estudio prospectivo, de 6,9 años de seguimiento, con 3039 participantes de Estados Unidos, de los que 727 (24%) eran usuarios prevalentes de estatinas, 845 (28%) nuevos usuarios y 1467 (48%) no usuarios. Para la medición utilizaron un autoinforme de actividad física en el inicio, y la puntuación con la Escala de Actividad Física para la Tercera Edad, practicada en dos visitas de seguimiento. En la tercera visita, mediante un acelerómetro, se les midió el Equivalente Metabólico (MET)<sup>1</sup>, los minutos de actividad moderada (MET  $\geq$  3), de actividad vigorosa (MET  $\geq$  6.0), y de conducta sedentaria (MET  $\leq$  1,5).

La declinación anual en la Escala de Actividad Física fue significativamente mayor en el grupo de nuevos usuarios de estatinas respecto a los no usuarios. No se encontró diferencia entre usuarios prevalentes y no usuarios.

Los usuarios de estatinas gastaron 0,03 (IC 95%, 0,02-0,04) METs menos, participaron 5,4 (1,9-8,8) minutos menos por día en actividad física, e invirtieron 0,6 (IC 95%, 0,1-1,1) minutos menos en actividad vigorosa, y 7,7 (IC 95%, 2,6-12,4) minutos más en comportamiento sedentario.

Los datos muestran que en varones mayores de 65 años que viven en la comunidad, el uso de estatinas se asoció con una actividad física moderadamente menor, incluso teniendo en cuenta la historia clínica y otros posibles factores de confusión (28).

<sup>1</sup> Equivalente Metabólico (MET): Valor de medición del gasto de energía equivalente a 1 kcal/kg/h = 3,5 ml O<sub>2</sub>/Kg/h. El gasto de energía en estado de reposo se considera igual a 1 MET. Andar horizontalmente a 4, 4,8, 6 y 7,5 Km/h equivalen a 2,5, 3, 4 y 6 METs respectivamente.

## UN ESTUDIO DE CASOS

Dobkin llevó a cabo un estudio, que duró 1 año, con 18 pacientes que le habían sido derivados a su clínica rehabilitación neurológica ambulatoria (8 de ellos con hemiparesis por ictus y 10 con otras enfermedades neurológicas), porque presentaban dificultad para caminar tras 3 a 12 meses después de comenzar con una estatina. No informaron mialgias, dolores provocados por el ejercicio, ni debilidad. El examen reveló paresia proximal grado 4/5 en el lado no afectado en los pacientes con hemiparesia, y debilidad simétrica bilateral proximal de las extremidades y de los flexores del cuello grado 4/5 en los otros. Se ponían de pie con dificultad y caminaban con pérdida de la bitelaridad de las caderas y con desequilibrio en los giros. Las pruebas de laboratorio no revelaron miositis ni otras causas de parálisis.

Todos iniciaron los ejercicios de resistencia, y ninguno encontró mejoría en la fuerza ni en la movilidad tras 6 semanas. Se decidió retirar las estatinas, y a los 3 meses recuperaron el grado 5/5 de fuerza proximal, mejoraron en su caminar y se levantaban de la silla sin empujarse con sus brazos (29).

## EFFECTOS ADVERSOS MUSCULARES REGISTRADOS CON HETEROGÉNEAS DENOMINACIONES

En nuestra revisión hemos encontrado y analizado: a) un estudio de cohortes prospectivo; b) un estudio de cohortes retrospectivo; y c) tres estudios longitudinales retrospectivos sin grupo de control.

## UN ESTUDIO DE COHORTES PROSPECTIVO

En 2010 Hippisley y col publicaron un estudio de cohortes prospectivo, de 5 años de seguimiento, con los 2 millones de registros de pacientes (de 30 a 84 años) de la base de datos QResearch, que alimentaban 368 médicos generales del Reino Unido. Los investigadores denominaron "miopatía moderada o grave" a «cualquier registro en la historia como "miopatía", "aumento de CK  $\geq$  4 veces el LSN" o "rabdomiolisis"», ya que esto representa un evento donde el tratamiento es probable que sea interrumpido. La "miopatía moderada o grave" en los 225 mil nuevos usuarios de estatinas fue 3 veces mayor en mujeres y 6 veces mayor en varones, respecto a los 1,78 millones de no usuarios. Estos datos, estratificados por nivel de riesgo cardiovascular, los mostramos en la **tabla M5** (30).

<b>Tabla M5: Registros de eventos adversos, durante una media de 5 años, en NUEVOS USUARIOS DE ESTATINAS [57,2 AÑOS (DE 11,7)] frente a NO USUARIOS DE ESTATINAS [44,4 AÑOS (DE 13,7)], tomados retrospectivamente desde el año 2002 al 2008.</b>					
Estudio retrospectivo sobre registros en bases de datos, con un tiempo de seguimiento de 5 años	NUEVOS USUARIOS DE ESTATINAS; % Eventos / año	NO USUARIOS DE ESTATINAS; % Eventos / año	Medidas del efecto POR AÑO (durante 5 años) obtenidos desde los HR proporcionados por los investigadores, tras el ajuste por covariables (*)		
	n= 225.922	n= 1.778.770	HR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%) POR AÑO
<b>MIOPATÍA MODERADA O GRAVE (cualquier registro en la historia como "miopatía", "aumento de CK <math>\geq</math> 4 veces el LSN" o "rabdomiolisis")</b>					
<b>Con puntuación <math>\geq</math> 20%, según el esquema QRISK2, considerada de riesgo alto</b>					
Mujeres	0,12%	0,04%	2,97 (2,36-3,74)	-0,08% (-0,11% a -0,05%)	-1270 (-1839 a -913)
Varones	0,26%	0,04%	6,15 (5,19-7,3)	-0,22% (-0,26% a -0,18%)	-463 (-569 a -379)
<b>Con puntuación <math>\geq</math> 15%, según el esquema QRISK2, considerada de riesgo medio</b>					
Mujeres	0,10%	0,03%	2,97 (2,36-3,74)	-0,06% (-0,09% a -0,04%)	-1587 (-2299 a -1141)
Varones	0,22%	0,04%	6,15 (5,19-7,3)	-0,19% (-0,23% a -0,15%)	-540 (-664 a -441)
(*) Se ajustó por las covariables: edad, masa corporal, raza, DM I (solo mujeres), DM II, tto hipertensión (solo mujeres), hígado (solo mujeres), hipotiroidismo(solo mujeres), tto corticoesteroides.					

Con esta cohorte de obtención, los investigadores también obtuvieron los aumentos del riesgo de hepatopatía, catarata e insuficiencia renal, y con las cuatro variables construyeron un modelo con cuatro ecuaciones predictivas. Posteriormente calcularon la validez de su modelo predictivo utilizando como cohorte de validación 400 mil registros de usuarios de estatinas y 2,8 millones de no usuarios, procedentes de otros 188 médicos generales que también alimentan la base de datos QResearch y 364 médicos generales que alimentan la base de datos THIN del Reino Unido. La ecuación es conocida como QStatin risk score (31).

## UN ESTUDIO DE COHORTES RETROSPECTIVO

En 2008 Molokhia y col publicaron un estudio retrospectivo cruzando los registros de dos bases de datos de atención primaria independientes del Reino Unido. Entre 1991 y 2006 detectaron 98.831 registros de usuarios con estatinas y los códigos los códigos de morbilidad READ “miopatía” o “mialgia”, observando un gradiente, pues había más eventos en la exposición a estatinas 26 semanas que en 12 semanas. Los datos de estos 16 años sugerían una tasa anual de “miopatía o mialgia” inducida por estatinas de 69,9 por 100.000 (32).

## TRES ESTUDIOS LONGITUDINALES RETROSPECTIVOS SIN GRUPO DE CONTROL

1. En 2006, Cziraky y col publicaron un estudio longitudinal retrospectivo con bases de datos sanitarias de varias regiones de Estados Unidos con 9 millones de personas protegidas, de las que 485.000 habían recibido dos o más prescripciones fármacos hipolipemiantes entre los años 2000 y 2004. De los usuarios de estatinas, buscaron los códigos CIE 9 de “hospitalización por causa muscular”, y encontraron unas tasas anuales por 100.000 de 25 a 35 (sin incluir cerivastatina, cuya tasa fue 106). Sin embargo no puede inferirse la imputación a estatinas porque no ofrecieron las incidencias en los no usuarios de estatinas (33).

2. Zhang y col hicieron un estudio longitudinal retrospectivo con los 107.835 registros de pacientes que habían recibido una prescripción de estatina en dos hospitales de Boston entre los años 2000 y 2008. En ese período hubo 11124 (10,2%) con un primer evento relacionado con estatinas que motivó el abandono del fármaco, y también hubo 7654 (7,1%) con reacciones adversas relacionadas con estatinas que no abandonaron el fármaco. De los 11124 que abandonaron la estatina, 5075 (4,7%) lo hicieron por mialgia / miopatía, de los cuales hubo 7 (0,006%) con un registro de rabdomiólisis.

De los 11124 que abandonaron, 6579 se reexpusieron a la misma u otra estatina en los siguientes doce meses, y 515 de ellos dejaron de tomar la estatina a lo largo de los siguientes 12 meses (34).

3. En 2014, van Staa y col publicaron un estudio longitudinal retrospectivo con los registros de 4,1 años de la base de datos de los Médicos Generales del Reino Unido., en los que había 642.703 usuarios de estatinas. Para el código rabdomiólisis hallaron una tasa anual por 100.000 de 2,2, siendo 3,71 veces más probable estar tomando concomitantemente un fármaco inhibidor de la CYP3A4 frente a no tomarlo. De los 7043 pacientes con un diagnóstico registrado de mialgia por su médico, el 80,6% tenían una CK normal, el 18,3% de 1 a 4 veces el LSN, y el 1,1%  $\geq$  4 veces el LSN (35).

## CALIDAD DE LAS EVIDENCIAS

### ESTUDIOS ANALÍTICOS

No hemos podido calcular con precisión las asociaciones entre los varios tipos de miopatía y las estatinas con los once metaanálisis de ECAs que han buscado beneficios cardiovasculares, porque hasta la actualidad: a) no todos han registrado las miopatías; b) los que las han registrado lo han hecho según distintas definiciones; y c) han utilizado distintas metodologías, generalmente no muy rigurosas, para imputar o descartar la asociación con la estatina. La calidad de la evidencia de estos metaanálisis es baja para rhabdomiolisis, mialgia y otras miopatías.

Hemos contado con tres ECAs (STOMP, BTaylor y Joy) cuyo diseño paralelo o cruzado busca las mialgias con una rigurosa definición y una metodología experimental para imputar o descartar la asociación, pero los tres presentan algunas limitaciones que dificultan la generalización, como es el tiempo de duración (6, 2 y 7,5 meses) y el número de participantes (420 sanos naive, 120 con mialgia y estatina, y 8 con mialgia y estatina). De un modo similar hemos contado con dos ECAs (Mikus y Golomb) cuyo diseño e implementación busca la asociación de las estatinas con la disminución en el ejercicio. Para sus respectivas variables, la calidad de la evidencia de STOMP, BTaylor y Mikus es alta-moderada, y moderada la de Joy y Golomb.

Los estudios de cohortes prospectivos de Lee y Hippisley cumplen los requisitos para ascender calidad de evidencia a moderada. El estudio de cohortes retrospectivo de Graham asciende su calidad a baja-moderada, y el de Molokhia mantiene su calidad baja.

## ESTUDIOS DESCRIPTIVOS

Los tres estudios longitudinales retrospectivos de usuarios de estatinas sin grupo control describen, con una calidad moderada, la incidencia de miopatías graves de éstos en el mundo real.

Las cuatro encuestas poblacionales de usuarios de estatinas describen, con una calidad baja-moderada, cuántos refieren mialgia y cómo les afecta en su vida. La encuesta la NHANES 1999-2002 informa también sobre las mialgias de los no usuarios de estatinas.

Los cinco estudios de casos, con una calidad baja-moderada, mejoran el conocimiento de casos particulares, porque describen los síntomas en la exposición y tras al abandono. El de Cham describió los casos en los que además hubo reexposición.

## SÍNTESIS DE LAS EVIDENCIAS

- **Rhabdomyolisis fatal:** Según un informe de farmacovigilancia de la FDA, la tasa es de 1 caso por cada millón de prescripciones de estatinas. No disponemos de datos para conocer con precisión el porcentaje atribuido a estatinas. Calidad de evidencia muy baja.

- **Rhabdomyolisis NO fatal:** Comparando la tasa 0 del grupo de no expuestos a estatinas con la tasa 4,34 del grupo expuesto a monoterapia con estatinas (sin incluir cerivastatina), podríamos encontrar un NND 23058 (IC 95%, 10255 a 232115) en hospitalizaciones por rhabdomyolisis por año. La edad media de los pacientes con rhabdomyolisis fue 64,6 años (DE 2,7). Calidad de evidencia baja-moderada.

- **“Miopatía moderada o grave” (cualquier registro en la historia como miopatía, aumento de CK  $\geq$  4 veces el LSN, o rhabdomyolisis):**

En mujeres con puntuación QRISK2  $\geq$  15% (riesgo CV medio) se encontraron un 0,10%/año de eventos en expuestas a estatinas frente a un 0,10%/año en no expuestas a estatinas; RR 2,97 (2,36-3,74); NND 1587 (1141 a 2299) por año.

En varones con puntuación QRISK2  $\geq$  15% se encontraron el 0,22%/año en expuestos a estatinas frente al 0,04% en no expuestos; RR 6,15 (5,19-7,3); NND 540 (441 a 664) por año. Calidad de evidencia moderada.

- **Mialgia:** La refiere alrededor de un 10% de los usuarios de estatinas (calidad de evidencia baja-moderada). Tras someter a éstos a un ensayo doble ciego con la estatina frente a placebo, la incidencia asociada con estatinas es de alrededor del 3,6-4,75%, y los síntomas aparecen antes con la estatina que con placebo. Calidad de evidencia alta-moderada.

- **Debilidad muscular, actividad física, fatiga en el ejercicio:**

Individuos con colesterol LDL 150-190, sin enfermedad CV ni diabetes, tras tomar estatinas o placebo 6 meses, experimentaron mayor fatiga en el ejercicio con estatinas que con placebo, sin especificar la relevancia clínica del hallazgo. Calidad de evidencia moderada.

A un pequeño grupo de obesos se les sometió a un entrenamiento cardiorrespiratorio monitorizado, y, al cabo de 12 semanas, el grupo sin estatinas experimentó un aumento de la resistencia cardiorrespiratoria del 10% (consumo máximo de oxígeno), mientras que el grupo con simvastatina sólo aumentó un 1,5%. Calidad de evidencia alta-moderada.

En varones mayores de 65 años que viven en la comunidad, el uso de estatinas se asoció con una actividad física moderadamente menor, incluso teniendo en cuenta la historia clínica y otros posibles factores de confusión. Calidad de evidencia moderada.

### Referencias

1. Thompson PD, Clarkson PM, Rosenson RS; National Lipid Association Statin Safety Task Force Muscle Safety Expert Panel. An assessment of statin safety by muscle experts. *Am J Cardiol.* 2006 Apr 17;97(8A):69C-76C.
2. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA, The National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol.* 2014 May-Jun;8(3 Suppl):S58-71.
3. Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Stroke* 2002 Sep;33:2337-41.
4. Fernandez G, Spatz ES, Jablecki C, Phillips PS. Statin myopathy: a common dilemma not reflected in clinical trials. *Cleve Clin J Med.* 2011 Jun;78(6):393-403.
5. Hospitalizaciones y defunciones por causas. Portal estadístico del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfNoTransmisibles/docs/situacionCancer.pdf> [consultado 20-dic-2015]
6. Cholesterol Treatment Trialists' Ctt Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012 Aug 11;380(9841):581-90.
7. Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, Eyawo O, Guyatt G, Berwanger O, Briel M. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM.* 2011 Feb;104(2):109-24.
8. Iwere RB, Hewitt J. Myopathy in older people receiving statin therapy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2015 Sep;80(3):363-71
9. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol.* 2006 Apr 17;97(8A):52C-60C.
10. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, Gurwitz JH, Chan KA, Goodman MJ, Platt R. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA.* 2004 Dec 1;292(21):2585-90.
11. Unnikrishnan D, Satish B. Exertion-induced rhabdomyolysis in a patient on statin therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Jan;20(1):244.
12. Waness A, Bahlas S, Al Shohaib S. Simvastatin-induced rhabdomyolysis and acute renal injury. *Blood Purif.* 2008;26(4):394-8.
13. Rhabdomyolysis and acute renal failure following hard physical activity in a patient treated with rosuvastatin. *Nefrologia.* 2012;32(1):127-8.
14. McClure DL, Valuck RJ, Glanz M, Hokanson JE. Systematic review and meta-analysis of clinically relevant adverse events from HMG CoA reductase inhibitor trials worldwide from 1982 to present. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007 Feb;16(2):132-43.
15. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, Krumholz HM. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation.* 2006 Dec 19;114(25):2788-97.

16. Ganga HV, Slim HB, Thompson PD. A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. *Am Heart J*. 2014 Jul;168(1):6-15.
17. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation* 2013 Jan 1;127(1):96-103.
18. Taylor BA, Lorson L, White CM, Thompson PD. A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with confirmed statin myopathy. *Atherosclerosis*. 2015 Feb;238(2):329-35.
19. Joy TR, Monjed A, Zou GY, Hegele RA, McDonald CG, Mahon JL. N-of-1 (single-patient) trials for statin-related myalgia. *Ann Intern Med*. 2014 Mar 4;160(5):301-10
20. Buettner C, Davis RB, Leveille SG, Mittleman MA, Mukamal KJ. Prevalence of musculoskeletal pain and statin use. *J Gen Intern Med*. 2008 Aug;23(8):1182-6.
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 Dec;19(6):403-14.
22. Rosenbaum D, Dallongeville J, Sabouret P, Bruckert E. Discontinuation of statin therapy due to muscular side effects: a survey in real life. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013 Sep;23(9):871-5.
23. Farcas A, Bucsa C, Leucuta D, Mogosan C, Bojita M, Dumitrascu D. An insight into statin use and its association with muscular side effects in clinical practice. *Rom J Intern Med*. 2015 Apr-Jun;53(2):153-60.
24. Phillips PS, Haas RH, Bannykh S, Hathaway S, Gray NL, Kimura BJ, Vladutiu GD, England JD; Scripps Mercy Clinical Research Center. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med*. 2002 Oct 1;137(7):581-5.
25. Cham S, Evans MA, Denenberg JO, Golomb BA. Statin-associated muscle-related adverse effects: a case series of 354 patients. *Pharmacotherapy*. 2010 Jun;30(6):541-53.
26. Mikus CR, Boyle LJ, Borengasser SJ, Oberlin DJ, Naples SP, Fletcher J, Meers GM, Ruebel M, Laughlin MH, Dellspenger KC, Fadel PJ, Thyfault JP. Simvastatin impairs exercise training adaptations. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Aug 20;62(8):709-14.
27. Golomb BA, Evans MA, Dimsdale JE, White HL. Effects of statins on energy and fatigue with exertion: results from a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2012 Aug 13;172(15):1180-2.
28. Lee DS, Markwardt S, Goeres L, Lee CG, Eckstrom E, Williams C, Fu R, Orwoll E, Cawthon PM, Stefanick ML, Mackey D, Bauer DC, Nielson CM. Statins and physical activity in older men: the osteoporotic fractures in men study. *JAMA Intern Med*. 2014 Aug;174(8):1263-70.
29. Dobkin BH. Underappreciated statin-induced myopathic weakness causes disability. *Neurorehabil Neural Repair*. 2005 Sep;19(3):259-63.
30. Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ*. 2010 May 20;340:c2197.
31. Hippisley-Cox J, Coupland C. Individualising the risks of statins in men and women in England and Wales: population-based cohort study. *Heart*. 2010 Jun;96(12):939-47.
32. Molokhia M, McKeigue P, Curcin V, Majeed A. Statin induced myopathy and myalgia: time trend analysis and comparison of risk associated with statin class from 1991-2006. *PLoS One*. 2008 Jun 25;3(6):e2522.
33. Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM, Kamat SA, Fisher MD, Guyton JR, Jacobson TA, Davidson MH. Statin safety: an assessment using an administrative claims database. *Am J Cardiol*. 2006 Apr 17;97(8A):61C-68C.
34. Zhang H1, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, Turchin A. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013 Apr 2;158(7):526-34.
35. van Staa TP, Carr DF, O'Meara H, McCann G, Pirmohamed M. Predictors and outcomes of increases in creatine phosphokinase concentrations or rhabdomyolysis risk during statin treatment. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Sep;78(3):649-59.