



Miopatías farmacógenas

Alejandro Olivé

Sección Reumatología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de mayo de 2010
Aceptado el 26 de mayo de 2010
On-line el 4 de agosto de 2010

Palabras clave:

Miopatías
Farmacógenas
Miopatías tóxicas

Keywords:

Drug induced
Myopathy
Toxic myopathy

RESUMEN

Las miopatías farmacógenas son frecuentes. La historia farmacológica es esencial para su diagnóstico. Sin tener en cuenta al alcohol, los fármacos que inducen con frecuencia miopatía farmacógena son los glucocorticoides, la colchicina, los antipalúdicos, las estatinas y la cocaína. Suelen cursar con mialgias, debilidad proximal y aumento de enzimas musculares. La retirada del fármaco lleva a la curación de la enfermedad en la mayoría de casos

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Drug induced myopathies

ABSTRACT

Drug related myopathies are frequent. A history of use of medication is essential for its diagnosis. Without taking into account alcohol, drugs that frequently induce myopathies are steroids, colchicine, antimalarials, statins and cocaine. They can present muscle pain, proximal weakness and an increase in muscle enzymes. Suspension of the offending drug can lead to a cure in most of the cases.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Las miopatías farmacógenas (MF)¹ – se prefiere este término, a la acepción inglesa: miopatías por drogas – son frecuentes. La incidencia es desconocida. Las manifestaciones clínicas de las MF varían desde las mialgias y debilidad hasta la rabdomiolisis. A fecha de hoy se describen más de 150 causas de rabdomiolisis^{2,3}.

Las MF aumentan en frecuencia y existe una relación entre la comercialización de fármacos y sus efectos miotóxicos. Es importante conocer las causas de MF dado que son reversibles y su reconocimiento precoz reducirá el daño muscular. Asimismo su estudio es un modelo experimental de miopatía. La identificación de la MF no es fácil, no obstante se intuyen al observar que no existían síntomas musculares previos, aparecen tras un tiempo de exposición al fármaco y faltan otros signos de miopatía (congénitos o inflamatorios). Se solucionan tras la retirada del fármaco.

Patogenia

Las MF resultan por diferentes mecanismos: miotoxicidad directa, mediadas inmunológicamente y daño muscular directo.

Esta clasificación es artificiosa, ya que en muchas ocasiones, los mecanismos que generan el daño muscular son desconocidos. Otra clasificación de las MF sería por la forma de aparición: aguda, subaguda y crónica. Una clasificación subjetiva del autor según la frecuencia – reumatólogo clínico de a pie – se puede ver en la tabla 1^{2–15}.

Las causas mas frecuentes de MF son las de toxicidad directa (tabla 2). En esta revisión no se comentará el alcohol, la droga que sin duda afecta con más frecuencia al músculo⁴.

Miotoxicidad directa

Glucocorticoides (GL): La miopatía por GL se reconoció tras la introducción de este fármaco en los años 50. La patogenia es desconocida, no obstante los GL tienen un efecto catabólico directo sobre el músculo, además aumentan la apoptosis del miocito. Otro mecanismo invocado es aquel que sitúa a los GL como supresor de la proteína quinasa conocida como Akt1, ello induce a aumentar la ubiquitina ligasa atrogina 1 que ayuda a degradar las proteínas musculares. Por último los GL disminuyen la diferenciación muscular.

La presentación clínica suele ser subaguda, la afectación de los músculos de la cintura pelviana es mas frecuente que los de la

Correo electrónico: aolive.germantrias@gencat.cat

Tabla 1
Clasificación por frecuencia según el autor

Frecuente	Infrecuente
Glucocorticoides	Penicilamina
Antipalúdicos	Zidovudina
Colquicina	Alcohol
Estatinas	Ipecuaco
Cocaína	Etretinato
	Isotretinoína
	Ac epsilon amino caproico
	Interferón alfa

Tabla 2
Miopatías por toxicidad directa

Glucocorticoides
Antipalúdicos
Colquicina
Estatinas
Cocaína
Zidovudina
Ipecuaco
Etretinato
Isotretinoína
Epsilon amino caproico

cintura escapular. Cursa sin dolor espontáneo o a la palpación. El paciente refiere claramente que «no puede levantarse de la silla» o «salir de la cama con rapidez». Los pacientes afectados suelen presentar estigmas de un Síndrome de Cushing. La miopatía por GL se suelen presentar a dosis elevadas (40–60 mg cada día) y no es frecuente a dosis menores de 10 mg cada día. Se presenta cuando los GL se administran por vía oral o endovenosa, siendo excepcional por vía inhalada o mediante infiltraciones epidurales. Los GL fluorados, tales como la dexametasona y la triamcilonona, aumentan el riesgo de esta complicación. No existe ningún método diagnóstico. Los enzimas musculares son normales, el electromiograma puede ser normal y la biopsia – que no suele indicarse – evidencia atrofia de las fibras tipo IIb. El diagnóstico es de exclusión; la historia clínica, la cronología de administración del fármaco y la ausencia de otra miopatía ayudan a diagnosticarla. El diagnóstico se establece definitivamente al reducir la dosis de GL con la subsiguiente mejoría a las 3–4 semanas. Por último en el caso de una miopatía inflamatoria tratada con GL a dosis elevadas, la presencia de un nuevo episodio de debilidad puede hacer dudar al clínico. La medida de la excreción urinaria de creatinina puede ser útil. Tanto la miopatía por GL como la miopatía inflamatoria aumentan la creatinina urinaria. Así, la creatinina urinaria disminuirá al bajar los GL, pero puede subir si la miopatía es debida a una miopatía inflamatoria y no al fármaco^{14,15}.

Antipalúdicos: Los fármacos antipalúdicos, tales como la hidroclocloroquina y la cloroquina, son de uso frecuente en reumatología. La miopatía por cloroquina se describió en el año 1963. Es relativamente frecuente, estimándose un caso por 100 pacientes año. Es una miopatía por acumulo, y es una verdadera enfermedad lisosómica. La miopatía afecta las extremidades inferiores (músculos proximales) para después afectar la extremidad superior. Suele coexistir con una neuropatía que se manifiesta con unos reflejos osteotendinosos reducidos y una leve afectación sensitiva. Puede afectarse el miocardio. La afectación es reversible si se interrumpe el fármaco. Un trabajo de Casado et al puso de manifiesto la frecuencia de esta miopatía, estimada

en un 18% de pacientes tratados con estos fármacos. Los autores sugerían que el cribado con un enzima tal como la lactodeshidrogenasa era más sensible que la creatinfosfoquinasa. El estudio con el microscopio óptico, puede ser normal, no obstante el estudio del tejido con el microscopio electrónico es invariablemente positivo. En efecto en el microscopio óptico se visualizan vacuolas, no obstante el examen en microscopía electrónica se observan las características estructuras concéntricas laminares (cuerpos mieloides) y los cuerpos curvilíneos. Los cambios observados no diferencian la cloroquina de la hidroxicloroquina⁵⁻⁷.

Colquicina: Tanto la colquicina como la vincristina causan una miopatía vacuolar² con inclusiones membranosas. La colquicina es una planta liliácea (*Colchicum autumnale*). La miopatía es probablemente más frecuente de los descritos, existiendo 80–100 casos descritos. Suele acontecer tras una administración crónica y persistente, no obstante en el caso de intoxicaciones agudas también se puede presentar. Se presenta en pacientes con gota y insuficiencia renal, existen fármacos que pueden pronunciarlos mas tales como la ciclosporina y lo glucocorticoides. La debilidad que afecta la cintura proximal y distal es característica. Puede existir también una sutil neuropatía, que se manifiesta por un trastorno sensitivo leve y arreflexia. La biopsia muscular evidencia una miopatía vacuolar con acumulación de lisosomas⁸ y vacuolas autofágicas. La suspensión del fármaco lleva a la resolución de los síntomas pero de forma lenta.

Vincristina: La vincristina es un fármaco antineoplásico que se utilizan en el tratamiento de linfomas y leucemias entre otros cánceres. Su efecto tóxico más importante es la neuropatía periférica. La miopatía es mucho más infrecuente.

Estatinas: Las estatinas son fármacos que se utilizan para disminuir el colesterol, sirven también para la prevención primaria o secundaria de la cardiopatía isquémica. Las estatinas son seguras y efectivas, no obstante la miopatía afecta a un 0,1%. Los síndromes miopáticos asociados al uso de las estatinas varían desde las mialgias hasta la debilidad o la rabdomiolisis. En los ensayos clínicos y estudios observacionales las mialgias se presentan en un 2–11%, la miositis en un 0,5–0,9% y la rabdomiolisis – nunca detectada en ensayos – en un 0,1%. Puede existir miopatía con enzimas musculares normales. El comienzo de la miopatía acontece tras iniciar el fármaco pero puede ocurrir en cualquier momento. La causa por el que las estatinas producen miopatía es desconocida. Se especula que la reducción del coenzima Q10 puede inducir daño muscular. Existen factores de riesgo, así existen estatinas que son más seguras que otras, caso de la pravastatina o la fluvastatina. Cabe destacar que la miopatía por estatinas puede dar lugar al diagnóstico de una enfermedad muscular subyacente. La susceptibilidad a la miopatía por estatinas esta aumentada en pacientes que toman: gemfibrocilo, ciclosporina, eritromicina, itraconazol y inhibidores de la proteasa. Es polémico monitorizar la creatinfosfoquinasa a todos los pacientes en tratamiento con estatinas. Se recomienda tener una determinación basal antes de iniciar el tratamiento. La retirada del fármaco suele solucionar la miopatía. No se recomienda reintroducir después ninguna estatina. El tratamiento con el coenzima 10 (100 mg cada día) y 400 unidades de vitamina E producen una mejoría.

Cocaína: La cocaína es una droga, cuyo consumo aumenta cada día más. La miopatía se presenta en un 5% de cocaínómanos. La patogenia es doble, por un lado la vasoconstricción que ejerce produce un infarto muscular y por otro la inhibición de captación de las catecolaminas en receptores alfa. La manifestación clínica más frecuente es la mialgia. Los enzimas musculares están aumentados⁵.

Ipecuana: La ipecuana deriva de la *Cephalis ipecacuanha*. Es un fármaco emetizante en desuso. Su uso crónico puede producir una miopatía que puede cursar con debilidad y afectar la fibra

miocárdica. Es relativamente frecuente en pacientes bulímicos y anoréxicos. La historia farmacológica es fundamental para el diagnóstico⁹.

Zidovudina: La zidovudina es un fármaco retroviral cuyo uso fue muy frecuente. El advenimiento de nuevos fármacos retrovirales y los efectos tóxicos de esta han hecho que su uso sea menos común. La zidovudina produce una miopatía mitocondrial. Se suele presentar con mialgias y debilidad. La creatinofosfoquinasa está elevada y el electromiograma evidencia debilidad proximal. La biopsia muscular es diagnóstica, aunque pocas veces necesaria.

Acido epsilon aminocaproico: El ácido epsilon aminocaproico es un inhibidor de la fibrinólisis. Se utilizaba en neurocirugía, cirugía cardíaca y en otorrinolaringología. Los efectos adversos y su dudosa efectividad han hecho que caiga en desuso. La mionecrosis y la mioglobulinuria aparecen cuando su uso es prolongado (más de 4 semanas). Se presenta en forma de mialgias y debilidad que por lo general afectan a las cinturas axiales.

Miscelánea: La vitamina E tiene un efecto dual sobre el músculo. Su sobredosis puede dar lugar a debilidad y aumento de creatinofosfoquinasa. La biopsia muscular evidencia mionecrosis. Curiosamente la vitamina E se ha dado para el tratamiento de la polimiositis. Tanto el etretinato – usado en el tratamiento de la psoriasis– como la isotretinoína – utilizado para el tr del acné – pueden dar lugar a miopatía. Los productos organofosforados son plaguicidas descubiertos en la I guerra mundial, y utilizados más en Europa que en América como plaguicida. Ocasionalmente se usa en atentados terroristas (gas Sarin). Inhiben la colinesterasa y producen miopatía grave. El veneno de serpiente, concretamente de la víbora – *Crotalus durissus* – es un veneno potente que produce mionecrosis local y mioglobulinuria. En la biopsia muscular y bajo el microscopio óptico los músculos aparecen vacuolizados, y con necrosis. Otros fármacos con esporádicos casos descritos son: labetalol, ciclosporina, ripampin, danazol, ácido nalidixico, y ketoconazol.

Mediadas inmunológicamente

Penicilamina: la miopatía por penicilamina se ha comunicado durante el tratamiento de la enfermedad de Wilson, esclerosis sistémica, cistinuria y artritis reumatoide. En una serie de 329 pacientes tratados con penicilamina, se describieron 4 casos. Puede presentarse en cualquier momento de la evolución y a dosis diferentes. Es indistinguible de un polimiositis y el tratamiento es con glucocorticoides¹⁰.

Procainamida y interferón alfa: la procainamida induce una miositis intersticial, dentro de un cuadro similar al lupus. Otras miopatías asociadas muy poco frecuentes son el envenenamiento por ciguatera. El interferón alfa también se ha comunicado como causa de miopatía ocasionalmente¹¹.

Daño muscular indirecto

El daño muscular indirecto ocurre por una serie de mecanismos, que en muchas ocasiones se entremezclan. Un coma inducido, una isquemia de extremidades como el crush síndrome, estados hiperquinéticos tales como las convulsiones, *delirium tremens* o el síndrome neuropéptico maligno.

Conclusión

Las miopatías farmacógenas son frecuentes. La historia farmacológica es esencial para su diagnóstico. Suelen aparecer *de novo* tras un tiempo de exposición al fármaco responsable. Sin tener en cuenta al alcohol, los fármacos que inducen con frecuencia miopatía farmacógena son los glucocorticoides, la colchicina, los antipalúdicos, las estatinas y la cocaína. Suelen cursar con mialgias, debilidad proximal y aumento de enzimas musculares. La retirada del fármaco lleva a la curación de la enfermedad en la mayoría de casos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Navarro FA. Diccionario critico de dudas. Madrid: Ed McGraw-Hill Interamericana; 2005.
2. Victor M, Sieb JP. Myopathies due to drugs, toxins and nutritional deficiency. En *Myology*; 1697-1725. Mc Graw Hill 2001 chapter 65.
3. Curry SC, Chang D, Connor D. Drug and toxic induced induced rhabdomyolysis. *Ann Emerg Med.* 1989;18:1068-70.
4. Urbano-Márquez A, Estruch R, Navarro López F, Grau JM, Mont L, Rubín E. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N Engl J Med.* 1989;320:409-12.
5. Pogue VA, Nurse HM. Cocaine associated acute mioglobinuric renal failure. *Am J Med.* 1989;86:183-4.
6. Estes ML, Ewing-Wilson D, Chou SM. Chloroquine neuromyotoxicity. Clinical and pathologic perspective. *Am J Med.* 1987;82:447-51.
7. Casado E, Gratacos J, Tolosa C, Martínez JM, Ojanguren I, Ariza A. Antimalarial myopathy :an underdiagnosed complication? A prospective longitudinal study of 119 patients. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:493-7.
8. Kuncl RW, Duncan G, Watson D, Alderson K, Rogawski MA, Peper M. Colchicine myopathy and neuropathy. *N Engl J Med.* 1987;316:1562-6.
9. Vanin JR. Ipecuac abuse danger. *J Am Coll Health.* 1992;40:237.
10. Cirigliano G, Della rosa A, Tavoni A, Viacava P, Bombardieri S. Polymyositis occurring during alpha interferon treatment for malignant melanoma: a case report and review of the literature. *Rheumatol Int.* 1999;19:65-6.
11. Takahashi K, Ogita T, Okudaira H. Penicillamine induced polymyositis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1986;29:560-5.
12. Dalakas MC, Illa I, Pezeshkpour GH. Myopathy caused by long term zidovudine therapy. *N Engl J Med.* 1990;322:1098-201.
13. Wibur K, Makowsky M. Colchicine myotoxicity: case reports and literatura review. *Pharmacotherapy.* 2004;24:1784-92.
14. Miller ML. Glucocorticoid induced myopathy. Uptodate 2009.
15. Miller ML, Rosenson RS, Baker S. Muscle injury associated with lipid lowering drugs. Uptodate 2009.