



VNIVERSITAT
E VALÈNCIA

DEPARTAMENT DE MEDICINA
FACULTAT DE MEDICINA, UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

TESIS DOCTORAL

MIOPATÍAS TRAS EXPOSICIÓN
A HIPOLIPEMIANTE: ESTUDIO
DE LOS MECANISMOS DE SUSCEPTIBILIDAD
AL DAÑO MUSCULAR

PRESENTADA POR:

YOLANDA M^o PAMBLANCO BATALLER

Programa de Doctorado en Medicina

DIRECTORES DE LA TESIS:

DR. JUAN JESÚS VÍLCHEZ PADILLA

DRA. NURIA MUELAS GÓMEZ

Valencia, octubre 2019

Als meus pares, a Laia

*L'únic veritable viatge de descobriment
no consisteix a buscar nous paisatges,
sinó a mirar amb uns nous ulls.*

Marcel Proust

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradecer a mis directores de tesis, Juan J. Vílchez y Nuria Muelas haberme brindado la oportunidad de llevar a cabo este trabajo y haber compartido conmigo sus conocimientos en el campo de las enfermedades neuromusculares, especialmente en las miopatías.

A todos los componentes del laboratorio de Patología Neuromuscular, en especial a Inmaculada Azorín por su colaboración y consejos, a Clara Gomis, Fernando Mayordomo, Lorena Gómez y Roger Vílchez. A Pilar y Sonia por la extracción de las analíticas. A Rosa María Pascual Costa del Laboratorio de Bioquímica e Inmunología del Hospital La Fe. A las neurofisiólogas, por su aportación en la realización de los estudios electromiográficos.

También agradecer a todos los compañeros del grupo de Enfermedades Neuromusculares y Ataxias de la Sociedad Valenciana de Neurología, en especial a Mila Cano y Rafa Sánchez por sus aportaciones.

A mis compañeros Rafa y Sandra, por su ayuda y consejos en el tramo final.

De forma especial, a los pacientes, verdaderos protagonistas de este trabajo.

Por último, a toda mi familia, sobre todo a mis padres, por haberme sabido transmitir el valor del trabajo y de la constancia. A mi hermano. A Goyo y África, por estar a mi lado estos años. A mi hija Laia, mi principal motivación y alegría.

LISTA DE ABREVIATURAS

- AD:** antidepresivos inhibidores selectivos de la serotonina
- ADN:** ácido desoxirribonucleico
- ADNmt:** ácido desoxirrib onucleico mitocondrial
- ADNn:** ácido desoxirribonucleico nuclear
- ADO:** antidiabéticos orales
- ALT:** alanina aminotransferasa
- ANAS:** anticuerpos antinucleares
- ANCAS:** anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo
- Anti-HMGCR:** anticuerpos anti- hidroxil-3-metilglutaril-coenzima A-reductasa
- Anti-Jo 1:** anticuerpos anti-histidyl-ARN-t-sintetasa
- Anti-Mi2:** anticuerpos anti-nucleosoma complejo de remodelación histona desacetilasa
- Anti- PL7:** anticuerpos anti-treonina-ARN-t-sintetasa
- Anti- PL12:** anticuerpos anti-alanina-ARN-t-sintetasa
- Anti- Scl 70:** anticuerpos anti-topoisomerasa 1
- Anti-SRP:** anticuerpos antipartícula de reconocimiento de señal
- ARA II:** inhibidores de la angiotensina II
- ARN:** ácido ribonucleico
- AST:** aspartato aminotransferasa
- ATP asa:** adenosin trifosfatasa
- BB:** beta-bloqueantes
- CA:** calcioantagonistas
- CA:** compartimento anterior
- CALP:** calpaina
- CK:** creatín quinasa
- CoQ2:** coenzima Q 2
- CoQ10:** coenzima Q 10
- COX:** citocromo C oxidasa
- CP:** compartimento posterior
- CPT:** carnitina palmitoiltransferasa
- CYP:** isoenzima 3 A 4 del citocromo P450
- DBS:** dried blood spot

DM: dermatomiositis
DS: desviación estándar
ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay
EMG: electromiograma
ENAS: anticuerpos extraíbles del núcleo
FDA: Food and Drug Administration
FRR: fibra roja rota
HE: hemotoxilina-eosina
HLA: antígenos leucocitarios humanos
HMG-CoA: enzima hidroxil-3-metilglutaril-coenzima A
HTA: hipertensión arterial
IBM: miopatía por cuerpos de inclusión
IBP: inhibidores de la bomba de protones
IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
IF: inmunofluorescencia
Ig: inmunoglobulina
LDH: lactato deshidrogenasa
LDL: lipoproteínas de baja densidad
LGMD: distrofia muscular de cinturas
MAC: complejo de ataque de membrana
MHC: complejo mayor de histocompatibilidad
MMSS: miembros superiores
MMII: miembros inferiores
MNI: miopatía necrotizante inmunomediada
MRC: medical Research Council
NADH: nicotinamida tetrazolium reductasa
PAS: ácido periódico-schiff
PM: polimiositis
PMscl: anti-polimiositis/esclerodermia sistémica
PUMs: potenciales de unidad motora
RM: resonancia magnética
SDH: succinato deshidrogenasa
STIR: short T1 inversion recovery

ÍNDICE

A. INTRODUCCIÓN	1
1. Fármacos hipolipemiantes y síntomas musculares	3
2. Fisiopatología del daño muscular inducido por fármacos hipolipemiantes	5
a. Factores predisponentes	5
b. Susceptibilidad genética	6
c. Alteraciones mitocondriales	7
d. Mecanismo inmunomediado	9
3. Aspectos clínicos	12
4. Datos de laboratorio	14
5. Estudio neurofisiológico	16
6. Resonancia magnética muscular	17
7. Técnicas anatomopatológicas	21
8. Diagnóstico diferencial de hiperCKemia	23
9. Interés actual del tema	24
B. HIPÓTESIS DE TRABAJO	25
C. OBJETIVOS	29
D. METODOLOGÍA	33
1. Criterios de selección	35
2. Criterios de inclusión	35
3. Criterios de exclusión	36
4. Variables del estudio	36
a. Datos demográficos	36
b. Características clínicas	36
c. Datos de laboratorio	36
d. Estudios electrofisiológicos	37

e. Resonancia magnética muscular	37
f. Características anatomopatológicas	37
• Microscopía óptica	38
• Microscopía de fluorescencia	38
g. Genéticas	39
h. Otras técnicas	39
5. Base de datos y análisis estadístico	39

E. RESULTADOS

1. Grupo 1.	44
1.1 Datos demográficos	44
1.1.1 Género	44
1.1.2 Edad	44
1.2 Antecedentes	44
1.2.1 Antecedentes familiares	44
1.2.2 Comorbilidades	45
1.3 Tipo de fármaco hipolipemiante	45
1.4 Tratamiento concomitante	46
1.5 Características clínicas	47
1.6 Datos de laboratorio	49
1.6.1 Niveles de CK	49
1.6.2 Autoanticuerpos	49
1.7 Estudios neurofisiológicos	50
1.8 Resonancia magnética muscular	50
1.9 Características anatomopatológicas	50
2. Grupo 2.	53
2.1 Datos demográficos	53
2.1.1 Género	53
2.1.2 Edad	55
2.2 Antecedentes	53
2.2.1 Antecedentes familiares	53
2.2.2 Comorbilidades	54

2.3 Tipo de fármaco hipolipemiante	54
2.4 Tratamiento concomitante	55
2.5 Características clínicas	56
2.6 Datos de laboratorio	57
2.6.1 Niveles de CK	57
2.6.2 Autoanticuerpos	57
2.7 Estudios neurofisiológicos	58
2.8 Resonancia magnética muscular	58
2.9 Características anatomopatológicas	61
2.10 Correlación clínico-patológica	71
3. Comparación entre grupos	79
F. DISCUSIÓN	87
G. CONCLUSIONES FINALES	95
H. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	99
I. ANEXOS	107
I. Dictamen del comité ético de investigación clínica	109
II. Cuaderno de recogida de datos	111
III. Hoja de información al paciente y consentimiento informado	112

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

1. Autoanticuerpos asociados a miopatías inflamatorias	16
2. Características de la biopsia muscular en las miopatías inflamatorias	22
3. Tipo de estatinas	45
4. Tipo y dosis de estatinas	46
5. Otros fármacos concomitantes	46
6. Síntomas en pacientes con hiperCKemia paucisintomática	47
7. Manifestaciones clínicas en pacientes con hiperCKemia paucisintomática	47
8. RM muscular en las hiperCKemias pauci y asintomáticas	50
9. Hallazgos en la biopsia muscular de los pacientes con hiperCKemias pauci y asintomáticas	51
10. Tipo de estatinas	54
11. Tipo y dosis de estatinas	55
12. Otros fármacos concomitantes	55
13. RM muscular en miopatías con debilidad significativa	58
14. Hallazgos en la biopsia muscular de los pacientes con MNI	63
15. IF en la biopsia muscular de los pacientes con MNI	64
16. Hallazgos en la biopsia muscular de los pacientes con PM	65
17. IF en la biopsia muscular de los pacientes con PM.	66
18. Hallazgos en la biopsia muscular de los pacientes con IBM	66
19. IF en la biopsia muscular de los pacientes con IBM	66
20. Hallazgos en la biopsia muscular de los pacientes con miopatía inflamatoria <i>border-line</i> necrotizante-polimiositis	68
21. IF en la biopsia muscular de los pacientes con miopatía inflamatoria <i>border-line</i> necrotizante-polimiositis	68
22. Hallazgos en la biopsia muscular de los pacientes con miopatía inflamatoria inespecífica	70
23. IF en la biopsia muscular de los pacientes con miopatía inflamatoria inespecífica	71
24. Características de las miopatías con debilidad muscular significativa tras exposición a estatinas	78
25. Comparación descriptiva entre los pacientes del grupo 1 y 2 (grupos clínicos con y sin debilidad muscular)	79
26. Comparación descriptiva entre los pacientes en base al diagnóstico patológico de miopatía inflamatoria y no inflamatoria.	82
27. Tabla comparativa según positividad para anticuerpos anti-HMGCR	85

FIGURAS

1. Vía del mevalonato	8
2. Papel de la RM muscular en el manejo de las miopatías inflamatorias	20
3. CK mínima (UI/L) en las hiperCkemias pauci y asintomáticas	49
4. CK máxima (UI/L) en las hiperCkemias pauci y asintomáticas	49
5. Clínica de los pacientes que han cursado con debilidad muscular significativa . .	56
6. Patrón de la marcha de los pacientes que han cursado con debilidad muscular significativa.	56
7. CK máxima y mínima (UI/L) en los pacientes que han cursado con debilidad muscular significativa.	57
8. HE en MNI con abundantes macrófagos.	62
9. IF en MNI con abundantes macrófagos.	62
10. HE en PM	65
11. IF en PM	65
12. HE en miopatía inflamatoria autoinmune perimisial	67
13. IF en miopatía inflamatoria autoinmune perimisial	68
14. HE en miopatía inflamatoria inespecífica.	68
15. Brillo en STIR (edema) en RM muscular de paciente con MNI	73
16. Niveles de CK en pacientes con y sin debilidad muscular	86

A. INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES Y SÍNTOMAS MUSCULARES

Las estatinas constituyen uno de los grupos farmacológicos más ampliamente empleados en la población occidental y han demostrado reducir el riesgo cardiovascular de forma significativa¹.

Estos fármacos inhiben la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa y son altamente efectivos en la reducción de eventos cardiovasculares mayores gracias al descenso de los niveles de LDL². En concreto, las estatinas reducen el riesgo de eventos cardiovasculares mayores un 20% por cada mmol/L (38 mg/dL) que se reduce el LDL.

En general son fármacos bien tolerados. Sin embargo, los síntomas musculares que pueden provocar son una de las principales causas de abandono del tratamiento y constituyen el principal efecto adverso. Los síntomas musculares son variados en cuanto a su presentación clínica e intensidad. Las formas leves de toxicidad muscular inducida por estatinas son frecuentes en la práctica clínica. El síntoma más común es el dolor muscular o mialgias que habitualmente se localiza en muslos y pantorrillas aunque puede ser difuso; también los pacientes pueden manifestar calambres. El dolor muscular puede ir acompañado de niveles de creatín quinasa sérica (CK) leve o moderadamente elevados, con cifras menores a 1000 IU/L. Según estudios observacionales, la prevalencia de síntomas musculares asociados a niveles normales o mínimamente elevados de CK es de en torno al 20%. En estos casos el pronóstico es muy variable, desde la mejoría de los síntomas tras la interrupción del tratamiento, su persistencia, e incluso su desaparición pese a continuar con la toma de estatinas²⁻⁵.

Raramente los pacientes pueden presentar rabdomiolisis, que se considera la forma más grave de toxicidad muscular por estatinas¹. Es un efecto adverso poco frecuente que afecta a menos de un paciente por cada 100.000 tratados con estatinas en un año. La rabdomiolisis se caracteriza por la aparición de sintomatología muscular grave en forma de una miopatía aguda con niveles significativamente elevados de CK (habitualmente por encima de 100 veces el límite superior de la normalidad). El síndrome clínico se caracteriza por mioglobulinuria. Puede abocar a un fallo renal agudo secundario a la necrosis tubular causada por el depósito de mioglobina en los túbulos renales. En algunos casos, la debilidad muscular puede ser la principal manifestación clínica, suele ser transitoria y mejora tras pocos días de la suspensión del fármaco. En la mayoría de casos en los que se produce una rabdomiolisis el diagnóstico es clínico y no suele estar indicada la biopsia muscular^{1,2}.

Frecuentemente en los pacientes en los que aparecen síntomas musculares leves e incluso graves relacionados con la toma de estatinas, el pronóstico es favorable, produciéndose la mejoría al interrumpir el tratamiento, al igual que sucede en otras miopatías tóxicas². No obstante, una proporción de pacientes expuestos a estatinas llega a desarrollar un daño muscular permanente pese al cese de la toma del fármaco. En estos casos el daño muscular puede variar desde una elevación de enzimas musculares asintomática o bien con síntomas leves (paucisintomática), hasta el desarrollo de una miopatía con características tóxicas o inflamatorias. En los pacientes que presentan una miopatía establecida de características tóxicas la gravedad de la clínica es variable pudiendo llegar a manifestar síntomas musculares graves en forma de debilidad muscular proximal significativa y cifras de CK muy elevadas (entre 10 y 100 veces el límite superior de la normalidad). En estos casos el curso clínico puede tender a la mejoría y si se practica una biopsia muscular es típico encontrar en ella necrosis y fibras musculares regenerativas en ausencia de características que sugieran una miopatía inmunomediada (no obstante, algunas fibras regenerativas pueden presentar positividad para antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I lo que dificulta el diagnóstico diferencial con las formas inmunomediadas)¹. Asimismo, algunos pacientes van a desarrollar una verdadera miopatía autoinmune caracterizada por la presencia de debilidad muscular proximal significativa que afecta habitualmente a ambas cinturas, escapular y pelviana, junto con niveles muy elevados de CK. En las biopsias musculares de estos pacientes, además de fibras necróticas y regenerativas, al igual que en las formas tóxicas, encontramos rasgos que apuntan a la presencia de un mecanismo inmunomediado, tales como la detección a nivel del endotelio y en la membrana de algunas fibras musculares del complejo de ataque a la membrana del sistema del complemento (MAC) y depósitos de antígenos MHC-I en fibras no necróticas. Estas formas inmunomediadas no suelen presentar infiltrados inflamatorios abundantes y en caso de estar presentes son escasos y constituidos fundamentalmente por macrófagos¹. De forma característica, los pacientes afectados por estas formas de miopatía necrotizante inmunomediada no mejoran tras la suspensión del fármaco y precisan de la instauración de un tratamiento inmunosupresor⁶⁻¹⁷, debido a la persistencia del proceso disimmune desencadenado.

Los fibratos, sobre todo el gemfibrozilo, también se han relacionado con el desarrollo de una miopatía. Esta relación está particularmente bien establecida cuando los fibratos se emplean de forma conjunta con estatinas². El gemfibrozilo incrementa la concentración de estatina en plasma ya que interfiere con su metabolismo. Por ello, la administración conjunta de ambos incrementa el riesgo de rabdomiolisis. Tal y como sucede con las estatinas, en pacientes expuestos a fibratos también se han descrito elevación de CK, mialgias o debilidad de distinto curso evolutivo temporal tras la exposición a los mismos ².

En forma de resumen, podemos concluir desde un punto de vista clínico que los síntomas musculares asociados a la toma de estatinas son variables. Las formas leves incluyen

mialgias, calambres e intolerancia al ejercicio, en ocasiones acompañados de debilidad muscular junto con elevación de cifras de CK. La persistencia de niveles elevados de CK en relación con el tratamiento con este grupo farmacológico se conoce como hiperCKemia mantenida tras exposición a estatinas. En función de la presencia o ausencia de síntomas musculares y de la intensidad de los mismos, se clasificará como hiperCKemia sintomática, paucisintomática o asintomática. Ante una hiperCKemia mantenida pese a la retirada del fármaco se debe investigar el tipo de daño muscular subyacente dado que algunos pacientes pueden llegar a desarrollar una miopatía necrotizante inmunomediada que constituye una forma clínica grave y potencialmente tratable. En otros pacientes, la toma de estatinas puede desenmascarar una miopatía subyacente de causa genética, hasta ese momento no sintomática y por tanto, no diagnosticada¹⁸.

2. FISIOPATOLOGÍA DEL DAÑO MUSCULAR INDUCIDO POR FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES

Los mecanismos fisiopatológicos por los que las estatinas producen daño muscular se conocen sólo parcialmente. Entre los factores predisponentes implicados se postulan factores individuales, el tipo de estatina, la politerapia y la susceptibilidad genética. Los posibles mecanismos que producen el daño muscular son la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y diversos mecanismos derivados de la disfunción del metabolismo del mevalonato. Hace unos años se descubrió la implicación de un mecanismo autoinmune que conlleva el desarrollo de una miopatía inmunomediada pese a la retirada del fármaco^{1,2,18}.

a. Factores predisponentes

Entre los factores individuales que parecen aumentar el riesgo de desarrollar una miopatía por estatinas se encuentran la edad avanzada (mayores de 80 años), el sexo femenino, un menor índice de masa corporal, el hipotiroidismo, la obesidad, las hepatopatías y las nefropatías². También se han relacionado con un aumento de riesgo de sufrir daño muscular por estatinas, las infecciones agudas, la obstrucción del árbol biliar, historia de trasplante de órganos, diabetes mellitus, déficit de vitamina D, los traumatismos graves y el virus de la inmunodeficiencia humana¹⁸. Son también factores de riesgo predisponentes, un nivel de actividad física elevado, el consumo excesivo de alcohol y el abuso de otras drogas como cocaína, heroína o anfetaminas. La cirugía, dado que supone una gran demanda metabólica, puede suponer un factor precipitante para el desarrollo de síntomas musculares en pacientes que están siendo tratados con estatinas. Asimismo, los pacientes con historia conocida de

enfermedades musculares hereditarias o de miopatía inflamatoria tienen un mayor riesgo de desarrollar síntomas musculares bajo el tratamiento hipolipemiante con estos fármacos ^{2,18}.

No todas las estatinas entrañan similar riesgo de producir miotoxicidad. El riesgo parece ser mayor con los agentes lipofílicos que con los hidrofílicos. Según los datos aportados por la FDA en los Estados Unidos, las tasas más elevadas, excluyendo cerivastatina que se retiró del mercado en 2001 por casos de rhabdomiolisis fulminante, fueron para simvastatina (14,2%) y atorvastatina (5%). Además, el riesgo parece ser mayor con fluvastatina y pravastatina que con rosuvastatina ².

El riesgo de desarrollar una miopatía por estatinas es dosis dependiente, por lo que el riesgo es mayor en pacientes tratados con dosis altas. En este sentido, la administración conjunta de fármacos que aumentan los niveles séricos de estatina puede incrementar el riesgo de miopatía ².

Simvastatina, atorvastatina y lovastatina son metabolizadas por el isoenzima 3A 4 del citocromo P450 (CYP), así, la administración conjunta de fármacos metabolizados por este enzima puede precipitar el desarrollo de daño muscular. Los fármacos más frecuentemente empleados en politerapia son calcioantagonistas, antibióticos como claritromicina, antifúngicos, antirretrovirales, antidepresivos como fluoxetina o sertralina, antiarrítmicos como diltiazem o amiodarona e inmunosupresores como la ciclosporina. Pravastatina y rosuvastatina no son metabolizadas por el citocromo P450 por lo que no existe riesgo de interacciones. Además, es bien conocido que la asociación de estatina y fibrato conlleva riesgo de producir una miopatía tóxica grave y rhabdomiolisis. El riesgo es mayor si el fibrato es gemfibrozilo ².

b. Susceptibilidad genética

Existen evidencias sobre la susceptibilidad genética como factor de riesgo para el desarrollo de una miopatía por estatinas ¹⁹⁻²³. Se conoce que la variabilidad en los genes implicados en la farmacocinética de las estatinas (por ejemplo, los enzimas que metabolizan las estatinas y transportadores), afectan a la exposición *in vivo* a estos fármacos dado que pueden aumentar sus niveles y se han relacionado con las manifestaciones clínicas musculares.

Un polimorfismo de nucleótido único en el gen *SLCO1B1* parece ser un factor de riesgo significativo para el desarrollo de una miopatía asociada al uso de simvastatina pero no supone un riesgo aumentado en los pacientes tratados con atorvastatina^{1,17,23}. Este gen codifica una proteína responsable del consumo hepático de estatinas (OATP1B1). Las personas homocigotas para este polimorfismo suelen presentar niveles séricos elevados de metabolitos activos de estatinas. Aproximadamente el 2% de la población se encuentra dentro

de esta categoría y alrededor del 15% de estos pacientes puede desarrollar una miopatía dentro del primer año de tratamiento con simvastatina a dosis de 80 mg día²⁴, sin embargo, la relación con otras estatinas no se ha demostrado²⁵. Se han propuesto otros factores de riesgo genético para el desarrollo de una miopatía por estatinas, como por ejemplo, las mutaciones asociadas a los genes que codifican la carnitina palmitoiltransferasa 2 y la mioadenilato desaminasa, no obstante, la evidencia para dar soporte a estas asociaciones no es robusta². Recientemente se han asociado determinados alelos HLA con positividad para anticuerpos específicos con miopatías inflamatorias; así se ha identificado que existe una asociación entre HLA-DRB1*03 y anticuerpos anti-Jo 1 y entre HLA-DRB1*11:01 y miopatía necrotizante con positividad para anticuerpos anti-HMGCR²⁶. Asimismo, también se ha asociado HLA-DRB1*03:01 y HLA-DRB1*01:01 con miopatías por cuerpos de inclusión (IBM)¹⁹.

Respecto a la farmacodinámica, algunos factores genéticos pueden incrementar el riesgo de desarrollar una miopatía inducida por estatinas. Por ejemplo, tanto la ATPasa encargada del transporte de calcio plasma-membrana como la producción de energía por las mitocondrias están reguladas por el gen *CoQ2*. Este gen codifica para el coenzima Q10 o ubiquinona localizado en la bicapa lipídica de la mitocondria y es esencial para la obtención de energía especialmente en el tejido muscular^{1,3,27}.

La identificación de potenciales factores de riesgo genético que puedan predisponer al desarrollo de daño muscular por estatinas podría ser de gran utilidad en la práctica clínica. No obstante, con la evidencia actual no se recomienda el estudio genético como parte del proceso diagnóstico en los pacientes que desarrollan síntomas musculares. Por ello, resultan de interés los estudios en el campo de la farmacocinética genética. Debido a la variabilidad en la población determinada genéticamente, en la expresión o función de las enzimas implicadas en el metabolismo farmacológico, los efectos adversos relacionados con este mecanismo pueden variar de unos individuos a otros^{17,28}. En este sentido, son necesarios estudios traslacionales que verifiquen estos hallazgos en la práctica clínica.

c. Alteraciones mitocondriales

Un mecanismo postulado en el daño muscular por estatinas es la alteración de la función mitocondrial. Las estatinas inhiben la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, disminuyendo los niveles del mevalonato, el principal precursor del colesterol (figura 1). El mevalonato es necesario para la producción de los metabolitos farnesil y geranilpírofosfato requeridos para la prenilación proteica. Con la disminución de la prenilación proteica se producen alteraciones en la señalización y tráfico intracelular, disminuye la síntesis proteica, se altera la expresión génica y se induce apoptosis²⁹. Además, se reduce la producción de ubiquinona o coenzima Q10 que es un componente clave en

la cadena mitocondrial de transporte de electrones y en la obtención de energía^{29,30} con la consiguiente disfunción del músculo esquelético. También la disminución de colesterol en el sarcolema induce membranolisis²⁹. Otro de los mecanismos postulados es la alteración de la homeostasis del calcio^{29,31}. Las estatinas disminuyen la enzima Ca^{2+} ATPasa lo que produce un aumento del calcio sarcoplásmico, dado que los canales iónicos voltaje-dependientes ayudan a regular el contenido cálcico en la mitocondria, por lo que un exceso de calcio en su interior facilitarían la apoptosis²⁹. No obstante, el mecanismo último por el cual se produce el daño muscular es desconocido³¹.

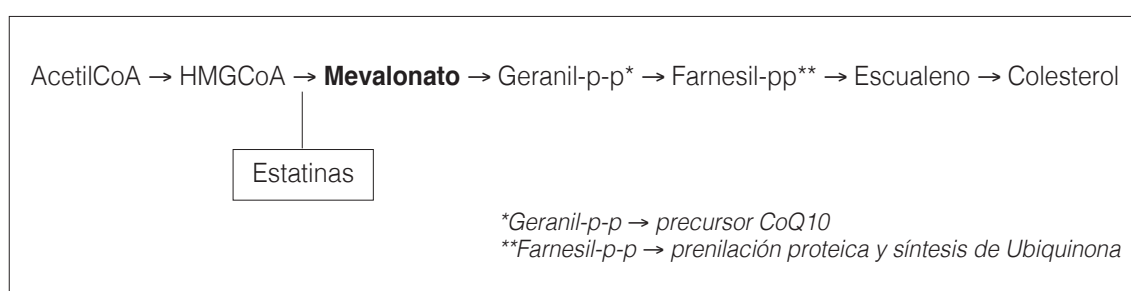


FIGURA 1. Vía del mevalonato. Las estatinas inhiben la HMGCoA reductasa con el consiguiente descenso del colesterol y otros metabolitos de la vía del mevalonato².

Las alteraciones mitocondriales a nivel muscular se han estudiado mediante diversos métodos, que varían desde técnicas de morfometría, resonancia magnética con espectroscopia y biopsia muscular^{3,32}. En un estudio en el que se han analizado las biopsias musculares de cuatro pacientes que presentaron síntomas musculares estando en tratamiento con estatinas y niveles de CK normales, aparecieron hallazgos histológicos sugerentes de anomalías en la función mitocondrial, tales como un aumento del contenido lipídico intramuscular, negatividad en la tinción de citocromo oxidasa (COX) y visualización de fibras rojo-rotas. En estos pacientes los síntomas musculares desaparecieron tras el cese del tratamiento³³. En un estudio de 48 pacientes asignados a simvastatina 80 mg/día, atorvastatina 40 mg/día o placebo durante ocho semanas, la coenzima Q10 muscular disminuyó únicamente en el grupo tratado con simvastatina, mientras que la ratio ADNmt/ADNn disminuyó un 47% en ambos grupos tratados con estatinas sugiriendo una disminución de la densidad mitocondrial^{29,34}. El grado de disminución de la densidad mitocondrial fue variable y no se relacionó con la clínica de los pacientes, lo cual sugería que los síntomas podrían aparecer cuando se alcanza un umbral crítico en la disminución de la densidad mitocondrial tal y como sucede en las enfermedades mitocondriales hereditarias³¹. La inhibición directa de uno o más complejos en la cadena respiratoria mitocondrial se ha propuesto como posible causa de miotoxicidad por estatinas³¹. En un estudio llevado a cabo para evaluar el efecto de la simvastatina en los miocitos humanos, se observó principalmente

inhibición de la actividad del complejo I. La actividad ATP sintetasa (complejo V) no se vio afectada³⁵. En cuanto a la farmacodinámica, existen factores genéticos que pueden facilitar la disfunción mitocondrial. Algunos ejemplos de ello son los asociados con la ATPasa de transporte de calcio en la membrana plasmática o la producción de la energía mitocondrial regulada por el gen *CoQ2*¹.

Aunque la evidencia en la literatura sobre la implicación del daño mitocondrial en la miotoxicidad por estatinas es amplia, el mecanismo exacto que conduce a la disfunción mitocondrial es todavía desconocido. Son necesarios estudios más amplios y robustos así como identificar posibles biomarcadores de riesgo³¹.

d. Mecanismo inmunomediado

En general, las miopatías inflamatorias constituyen un grupo de enfermedades autoinmunes con una importante morbilidad y mortalidad. Su diagnóstico precoz adquiere especial relevancia dado que son potencialmente tratables. Las miopatías inflamatorias tienen una incidencia estimada de 4.27-7.89 casos por cada 100.000 habitantes/año⁷ y una prevalencia de 9-14 casos por 100.000 habitantes⁶.

La clasificación de estas miopatías ha cambiado en los últimos años. En la actualidad, la clasificación inicial de Bohan y Peter del año 1975^{36,37} ha sido modificada y se establecen cinco categorías con características clínicas diferenciadas. Según las nuevas clasificaciones, las miopatías inflamatorias, se dividen en dermatomiositis, síndrome antisintetasa, polimiositis, miopatías necrotizantes inmunomediadas y miopatías por cuerpos de inclusión^{7,8,10,38}. También están las miositis no específicas como subgrupo, cuando no cumplen criterios de las anteriores o están a caballo entre dos formas. Nuevas clasificaciones incluyen el síndrome antisintetasa bajo el término miositis *overlap*. Este término se viene utilizando desde hace varios años en base a la identificación de autoanticuerpos asociados con miositis³⁹. Además, un estudio reciente, propone una nueva clasificación de las miopatías inflamatorias idiopáticas en cuatro grupos (DM, IBM, MNI y síndrome antisintetasa). Esta clasificación propone el abandono del término polimiositis. En este estudio observacional retrospectivo de pacientes previamente diagnosticados según las clasificaciones clásicas, se testaron anticuerpos específicos para miositis en todos los pacientes y se realizó un estudio de múltiples variables. De esta forma los pacientes fueron clasificados en base a criterios fenotípicos, biológicos e inmunológicos. De este modo, los pacientes se clasificaron en cuatro grandes grupos: DM, IBM, MNI y síndrome anti-sintetasa. En base a esta forma de clasificación los pacientes antiguamente diagnosticados de PM pasaron al grupo de MNI y al de síndrome antisintetasa⁴⁰. Por todo ello, el síndrome antisintetasa constituye una categoría específica dentro de las miopatías inflamatorias con unas características clínicas diferenciadas y la asociación con autoanticuerpos específicos anti-Jo 1 en el 75% de los

pacientes¹⁰. En la biopsia muscular de estos pacientes, encontramos hallazgos similares a la dermatomiositis. El síndrome clínico incluye síntomas sistémicos como el fenómeno de Raynaud, artritis, fiebre y “manos de mecánico”.

Recientemente se han producido avances importantes en el diagnóstico de las miopatías inflamatorias gracias a la identificación de autoanticuerpos específicos, lo que apoya la base autoinmune en la patogenia de estas enfermedades^{8,38}. Además, es bien conocida la asociación con cáncer en la dermatomiositis y también se ha descrito en la miopatía necrotizante inmunomediada. En esta última el riesgo de cáncer depende del subtipo de enfermedad⁶. Así, se ha visto un riesgo aumentado de malignidad en aquellos pacientes con negatividad para anticuerpos anti-HMGCR^{1,6}. En cambio los pacientes con positividad para anticuerpos anti-HMGCR presentan una débil asociación con cáncer⁴¹. Como mecanismo patogénico desencadenante en los pacientes que asocian malignidad, la inmunidad podría verse alterada por el propio tumor^{1,6}. En los pacientes que desarrollan una miopatía necrotizante de forma sincrónica con la aparición de cáncer sugiere que el propio tumor es uno de los factores de riesgo para el desarrollo de la miopatía con positividad a anti-HMGCR.⁴²

En la figura 4 se describen los hallazgos anatomopatológicos diferenciales en las subcategorías de miopatías inflamatorias, así como las asociaciones con diversos autoanticuerpos recientemente descritos^{7,8,39}.

Las miopatías necrotizantes inmunomediadas (MNI) constituyen aproximadamente el 20% de las miopatías inflamatorias^{7,8}. Pueden aparecer de forma aislada, tras una infección viral, asociadas a un cáncer y en el contexto de conectivopatías como la esclerodermia. También pueden presentarse en pacientes que han estado expuestos a estatinas^{1,2,6,7}. Son una nueva entidad definida en base a características histológicas y serológicas, constituyendo uno de los subtipos más frecuentes de miopatías inflamatorias.

Es conocida la asociación de anticuerpos anti-partícula de reconocimiento de señal (anti-SRP) y anticuerpos anti-HMG-CoA reductasa con las MNI. Estos anticuerpos resultan específicos para las miopatías necrotizantes inmunomediadas^{7,12,38,43,44}.

La enzima HMG-CoA reductasa, se encuentra en la membrana del retículo endoplásmico. Participa en la biosíntesis del colesterol y constituye la diana farmacológica contra la que actúan las estatinas².

En un primer momento, los anticuerpos anti-HMGCR se relacionaron únicamente con pacientes expuestos a estatinas. Sin embargo, con posterioridad se ha observado que hasta un tercio de los pacientes con positividad a anticuerpos anti-HMGCR no han estado expuestos a estos fármacos. El porcentaje de pacientes expuestos a estatinas con positividad a anticuerpos anti-HMGCR es variable según series. En USA varía del 38 al 63% mientras

que en la cohorte europea es del 44%⁶. En series asiáticas la asociación de anti-HMGCR y exposición a estatinas es más baja. Cabe destacar que algunos compuestos alimenticios contienen estatinas cuyo consumo podría actuar como desencadenante en pacientes aparentemente no expuestos a estos fármacos. Por ejemplo, las estatinas están presentes en ciertos tipos de hongos, en la levadura de arroz rojo y en algunos tipos de té. Estas fuentes procedentes de la alimentación son utilizadas con frecuencia en la comida asiática lo que podría explicar la asociación más débil entre positividad para anticuerpos y exposición farmacológica a estatinas en las series asiáticas^{6,45-47}. Los pacientes no expuestos a estatinas parecen tener una peor respuesta al tratamiento inmunosupresor¹. De forma característica, en aquellos pacientes que han desarrollado una miopatía necrotizante inmunomediada bajo tratamiento con estatinas, la enfermedad persiste a pesar de la suspensión del fármaco^{1,2}. Este hecho podría deberse a un mecanismo de sensibilización inmune tras la retirada del mismo.

En cuanto a la fisiopatología, teóricamente, el descenso de los niveles de colesterol provocaría un aumento compensatorio de los niveles de HMG-CoA. Así, la sobreexpresión de HMGCR inducida por las estatinas podría desencadenar una respuesta inmune contra la enzima en individuos genéticamente predispuestos y el consecuente desarrollo de un proceso inflamatorio inmunomediado. Por otro lado, las estatinas podrían modificar la conformación de la proteína HMGCR haciéndola más inmunogénica o con mayor facilidad para ser presentada por las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad^{1,6}. No obstante, la fisiopatología de las miopatías necrotizantes inmunomediadas es todavía poco conocida fundamentalmente por la falta de modelos animales¹. Tanto los anticuerpos anti-SRP como los anti-HMGCR tienen su diana en proteínas intracelulares, por lo que el mecanismo por el que los anticuerpos llegan al antígeno diana es desconocido. Sin embargo, el escaso infiltrado inflamatorio, la leve sobreexpresión de MHC-I en las fibras no necróticas y arregenerativas, junto con la implicación patogénica de los anticuerpos sugiere la existencia de una relación entre el título de anticuerpos y la actividad de la enfermedad, a través de un mecanismo humoral. Asimismo, la presencia de depósitos de C5-b9 en las células musculares apoyan el papel directo de los anticuerpos anti-SRP y anti-HMGCR en la patogenia del proceso inmunomediado. Según series, tal y como ya se ha mencionado, aproximadamente la mitad de los pacientes con positividad para anticuerpos anti-HMGCR han estado expuestos a estatinas. Por tanto, no se puede descartar la hipótesis de que las estatinas puedan modificar la configuración de la proteína generando la formación de epítomos o nuevos neoantígenos reconocidos por clones de linfocitos T que no se han hecho tolerantes en el proceso de constitución del repertorio inmunológico, por lo que el sistema inmunitario no los reconoce como propios⁴⁸. Por todo ello, los anticuerpos anti-HMGCR parecen ser la expresión de un proceso autoinmune. Esto viene sustentado por el hecho de no haberse encontrado positividad para estos anticuerpos en pacientes tratados con estatinas que han desarrollado miotoxicidad autolimitada tras la retirada del fármaco⁴⁹.

La primera serie sustancial de pacientes con miopatías autoinmunes asociadas al uso de estatinas fue publicada en 2007 por Needham y colaboradores⁵⁰. Posteriormente en 2010 un estudio sistemático con mayor número de pacientes⁵¹ identificó una serie de 25 pacientes con miopatía necrotizante que requirieron el uso de tratamiento inmunosupresor. Los investigadores determinaron que la prevalencia de exposición a estatinas en los sujetos con miopatía necrotizante inmunomediada (82%) era significativamente mayor que en los pacientes con patrones histológicos de DM (18%), PM (24%) o miositis por cuerpos de inclusión (38%). Estos resultados sugerían de forma consistente que la exposición a estatinas podía estar asociada con el desarrollo de una miopatía necrotizante inmunomediada⁵¹.

Por otro lado, en cuanto a los posibles mecanismos inmunogenéticos implicados en los pacientes que desarrollan una miopatía inmunomediada por estatinas no se ha observado un aumento de la prevalencia del polimorfismo SLCO1B1; por ello, este parece estar asociado únicamente a una mayor susceptibilidad para desarrollar daño muscular autolimitado por estatinas²⁶. Sin embargo, tal y como se ha explicado con anterioridad, recientemente se ha identificado asociación entre HLA-DRB1*11:01 y miopatía necrotizante con positividad para anticuerpos anti-HMGCR¹⁹. Por tanto, como sucede en otras enfermedades autoinmunes sistémicas, los factores inmunogenéticos individuales podrían proteger o predisponer al desarrollo de la miopatía con positividad a anti-HMGCR.

En cuanto al tiempo de aparición de una miopatía inmunomediada, el desarrollo de esta enfermedad tras años de tratamiento con estatinas plantea la posible existencia de un desencadenante medioambiental que ponga en marcha el mecanismo autoinmune (por ejemplo, una infección viral)^{2,42}. En este sentido, son necesarios más estudios para esclarecer la patogenia y los factores desencadenantes, dado que los mecanismos finales por los que se inicia el proceso inflamatorio son desconocidos⁴².

3. ASPECTOS CLÍNICOS

El daño muscular por estatinas se detecta por la aparición de sintomatología acompañada o no de elevación de CK sérica, tras un período de exposición a las estatinas que puede variar de semanas a años. Los síntomas oscilan desde mialgias y molestias musculares, calambres e intolerancia al esfuerzo, hasta una debilidad fija de predominio proximal e incluso una rabdomiolisis^{1,2}.

A la elevación de CK sérica se le denomina hiperCKemia. En función de la clínica acompañante, la hiperCKemia se puede clasificar en asintomática, paucisintomática o sintomática. La distinción entre la forma sintomática y la paucisintomática se realiza en

función de la intensidad y gravedad de los síntomas, considerándose paucisintomática cuando las manifestaciones son menores, aunque desde el punto de vista clínico puedan producir limitaciones funcionales al paciente.

Por tanto, el perfil clínico de intolerancia a las estatinas es diverso, lo que es de especial interés dado que el diagnóstico y tratamiento diferirá entre las distintas entidades. El cuadro clínico puede consistir en formas graves de rabdomiolisis, mialgias, calambres e intolerancia al ejercicio con elevación leve o moderada de CK, cuadros miotóxicos autolimitados hasta el desarrollo de una miopatía inflamatoria siendo la más frecuente y característica la miopatía necrotizante inmunomediada^{1,2,6}.

La rabdomiolisis es la forma más grave de patología muscular aguda asociada a estatinas, pero es muy infrecuente (menos de un paciente por cada 100.000 tratados en un año). Tal y como ya se ha mencionado, se caracteriza por la aparición de cifras de CK muy elevadas con cifras por encima de 100 veces el límite alto de la normalidad, pero lo que define el síndrome es la mioglobinuria. Constituye una urgencia médica que obliga a la suspensión del fármaco causante; sin embargo, tras la instauración de las medidas de soporte necesarias, el curso suele ser autolimitado con disminución progresiva de la CK hasta su normalización y desaparición gradual de los síntomas, no siendo necesaria la práctica de una biopsia muscular^{1,2}.

Las formas leves de miotoxicidad inducida por estatinas son frecuentes en la práctica clínica, siendo la aparición de mialgias la primera causa de abandono del tratamiento¹. La prevalencia de mialgias en pacientes tratados con estatinas en estudios observacionales es cercana al 20%^{1,3-5,52}. El dolor muscular afecta con frecuencia a los muslos y pantorrillas aunque en ocasiones es difuso¹. Suele acompañarse de hiperCKemia leve o moderada, generalmente con cifras inferiores a 1000 UI/L. El pronóstico de esta forma de miotoxicidad es muy variable, ya que algunos pacientes mejoran tras la retirada del fármaco pero otros pacientes siguen sintomáticos^{1,2}. En algunos casos, la toxicidad por estatinas puede despertar una miopatía subyacente. Otro grupo de pacientes desarrolla síntomas musculares más graves en forma de debilidad muscular proximal y niveles de CK elevados entre 10 y 100 veces el límite alto de la normalidad (2000-20.000 UI/L). La debilidad muscular llega a interferir de forma significativa en la vida diaria de estos pacientes. Las mialgias también constituyen un síntoma frecuente. En la biopsia muscular podemos encontrar necrosis y regeneración de fibras musculares en presencia o ausencia de rasgos sugerentes de un mecanismo inflamatorio inmunomediado (consistentes entre otros, en la expresión de MHC-I en las fibras regenerativas). En estos pacientes cobra importancia la determinación de anticuerpos anti-HMGCR para apoyar el mecanismo inmunomediado¹.

Las miopatías necrotizantes inmunomediadas constituyen un tipo de miopatía inflamatoria relativamente frecuente (hasta el 19%)⁵³. Cursan de forma aguda o subaguda con debilidad

muscular significativa, simétrica y a nivel proximal, que a menudo es grave desde el inicio de los síntomas. La debilidad de la musculatura proximal se traduce en dificultad para levantarse de una silla, para subir escaleras o levantar objetos. Al igual que en el resto de miopatías inflamatorias, pueden verse implicados los músculos extensores del cuello y la musculatura faríngea, ocasionando clínicamente la aparición de “cabeza caída” y disfagia. En casos avanzados, y raramente en algunos casos agudos, puede existir compromiso de la musculatura respiratoria. Algunos pacientes pueden desarrollar de forma característica un patrón de la marcha en anteroflexión o camptocormia debido a debilidad de la musculatura axial. De forma habitual, en las fases iniciales no suele aparecer atrofia muscular pero es frecuente si el cuadro clínico se prolonga. Los niveles de CK generalmente están elevados por encima de 50 veces el límite superior de la normalidad^{1,6,7}. La incidencia estimada de MNI en pacientes expuestos a estatinas es de 2-3 nuevos casos por cada 100.000^{1,54}. De forma característica, en estos pacientes la miopatía persiste tras la retirada del fármaco. En aquellos pacientes en los que los síntomas musculares desaparecen en un periodo de cuatro a seis semanas tras la retirada de la estatina, la causa más probable es por miotoxicidad más que por un mecanismo inmunomediado. Sin embargo, los pacientes afectados de una miopatía necrotizante inmunomediada tras la exposición a estatinas, suelen continuar empeorando tras la retirada del fármaco hipolipemiante. Algunos pacientes con miopatías necrotizantes inmunomediadas asocian anticuerpos anti-SRP y anti-HMGCR³⁹ que serán de utilidad para diferenciar las formas inmunomediadas de las no inmunomediadas.

La aparición de otros tipos de miopatías inflamatorias en relación al tratamiento con estatinas es mucho más infrecuente⁵¹.

4. DATOS DE LABORATORIO

En general los niveles de CK pueden elevarse en diferente grado, a veces superando 10.000 UI/L, como ocurre si se produce una rabdomiolisis^{1,2}. En el caso de la miopatía inflamatoria inmunomediada por estatinas los niveles de CK suelen estar elevados, en ocasiones de forma muy significativa^{1,2,6}. No obstante, pueden ser normales o elevarse ligeramente en otros tipos de miopatías relacionadas con las estatinas³. También suelen incrementarse otras enzimas como la lactato deshidrogenasa (LDH), aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y la aldolasa.

Autoanticuerpos

Los pacientes con miopatías inflamatorias pueden presentar positividad para anticuerpos asociados a conectivopatías. Así en PM y DM se ha descrito la presencia de anticuerpos

antinucleares (ANA)^{14,54,55}. No obstante este hecho en algunas miopatías inflamatorias tiene un significado incierto⁵⁶. La positividad para anticuerpos asociados a conectivopatías en pacientes con miopatías inflamatorias (como anti-Ro, anti-La, anti-Sm o anti-RNP) puede indicar una asociación o solapamiento con enfermedades reumatológicas³⁹. Dentro de las miopatías necrotizantes, se conocen varios subtipos con unas características clínicas específicas asociados a autoanticuerpos concretos. Uno de ellos se ha asociado a pacientes en tratamiento con estatinas y se relaciona con la presencia de anticuerpos anti-HMGCR, como hemos referido anteriormente. Estos pacientes no presentan afectación de otros órganos⁵⁷.

Los anticuerpos anti-HMGCR se describieron en el año 2010 (Christopher-Stine et al)⁵⁸ a partir de una serie de 38 pacientes con diagnóstico de miopatía (definido por debilidad muscular proximal, niveles elevados de CK, EMG miopático, edema en la RM muscular o características miopáticas en la biopsia muscular) en cuyas biopsias predominaba la necrosis de fibras musculares; en doce de estos pacientes se identificaron anticuerpos conocidos o bien se determinó otra etiología de la miopatía. En el suero de 16 de los 26 pacientes restantes, inmunoprecipitaron sendas proteínas de 100 y 200 Kda que únicamente aparecieron en 1/187 pacientes sin miopatía necrotizante^{12,58}. Estos pacientes presentaban de forma característica un patrón clínico de debilidad proximal, niveles elevados de CK y signos irritativos en el EMG. El 63% habían estado expuestos a estatinas con anterioridad al desarrollo de la debilidad muscular. Todos los pacientes respondieron a terapias inmunosupresoras. En ninguno de los que presentaron positividad para anticuerpos anti-HMGCR se encontraron otros autoanticuerpos conocidos asociados a miopatías inflamatorias autoinmunes⁵⁸. Los anticuerpos anti-HMGCR son positivos en el 22% de los pacientes con una miopatía necrotizante inmunomediada, independientemente del uso de estatinas, y su positividad se correlaciona con los niveles de CK y la debilidad muscular³⁸.

Otro subtipo de miopatía necrotizante asocia positividad para anticuerpos anti-SRP. Estos pacientes presentan un cuadro clínico característico con manifestaciones sistémicas afectando a la piel, al corazón y a los pulmones. Por último, en la miopatía necrotizante asociada a un síndrome antisintetasa, aparece positividad para los autoanticuerpos del grupo antisintetasa (Jo-1, PL-7, PL-12, OJ, KS, EJ, Zo y Ha). Los pacientes de este grupo presentan un síndrome reumatológico complejo en el que la miositis es una manifestación asociada a la clínica pulmonar y reumatológica^{7,8,38}.

Se han descrito otros autoanticuerpos en los pacientes con miopatías inflamatorias, tales como anti-Mi2, anti-TIF-1 γ , anti-SAE, anti-NXP2 y anti-MDA5 asociados a la dermatomiositis³⁹; anti-TIF-1 γ se asocia a un mayor riesgo de cáncer así como a manifestaciones cutáneas graves. Los anticuerpos anti-NXP2 también se asocian a un mayor riesgo de cáncer así como de calcinosis en las formas de DM juvenil. Recientemente se han descrito los anticuerpos anti-cN1A asociados a la miopatía por cuerpos de inclusión⁷. Los anticuerpos

anti-cN1A (anti-5'-nucleotidasa 1A citosólica), actúan contra la enzima 5'-nucleotidasa 1A citosólica, la cual cataliza la conversión de la adenosina monofosfato en adenosina y fosfato. Una alta o moderada reactividad de estos anticuerpos se ha descrito en el 92% de los pacientes con IBM. La presencia de estos anticuerpos en el suero de los pacientes se asocia a una mayor discapacidad motora y afectación respiratoria. Estos anticuerpos, sin embargo, también se han descrito en otras enfermedades autoinmunes, tales como el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren y ocasionalmente en enfermedades neuromusculares no autoinmunes. Se postula una patogenia combinada en la IBM, por un lado degenerativa, sustentada en la evidencia de depósitos de amiloide, y por otro, autoinmune, apoyada en la evidencia de autoanticuerpos asociados^{7,8,38,39}

TABLA 1. Autoanticuerpos asociados a miopatías inflamatorias^{7,8,38,39}.

AUTOANTICUERPOS ESPECÍFICOS	ENFERMEDAD ASOCIADA
Anticuerpos antisintetasa (anti-Jo 1, Anti-PL-7, Anti-PL-12)	Síndrome antisintetasa, enfermedad pulmonar intersticial, complicaciones gastrointestinales
Anti-HMGCR	Miopatías necrotizantes inmunomediadas
Anti-SRP	Miopatías necrotizantes inmunomediadas
Anti-MDA 5	Dermatomiositis amiopática; enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva
Anti-Mi 2	Dermatomiositis con lesiones cutáneas típicas
Anti-cN1A	IBM
Anti-TIF-1- γ/α	Dermatomiositis asociada a cáncer
Anti-NXP-2	Dermatomiositis asociada a cáncer Dermatomiositis juvenil con calcinosis
Anti-FHL-1	Miositis con atrofia muscular severa y disfagia sin afectación pulmonar ni articular

5. ESTUDIO NEUROFISIOLÓGICO

La electromiografía es una prueba complementaria empleada en el estudio de las miopatías que aporta datos sobre la naturaleza miógena del proceso y descarta afectación a otros niveles del sistema nervioso periférico⁶. Sin embargo la normalidad del estudio electromiográfico no excluye el diagnóstico de una miopatía. En el estudio electromiográfico (EMG) se valoran los siguientes parámetros:

1. La actividad de inserción y en reposo,
2. El patrón de reclutamiento muscular ante mínimos y máximos esfuerzos y
3. La morfología, amplitud y duración de los potenciales de unidad motora (PUMs).

Las miopatías se caracterizan por la presencia de PUMs polifásicos con amplitud y duración reducidas y un patrón de reclutamiento interferencial precoz. En algunas ocasiones aparece actividad espontánea en reposo en forma de fibrilaciones, ondas positivas e incluso descargas repetitivas complejas³⁸. El estudio de las conducciones nerviosas ayuda a diferenciar los procesos miopáticos de aquellos neurógenos.

Así pues, el EMG puede resultar de utilidad para el diagnóstico diferencial con procesos neurógenos así como para valorar si una miopatía inflamatoria se encuentra en fase activa o crónica. Sin embargo, el EMG no es de utilidad para diferenciar miopatías inflamatorias de otras miopatías que presenten abundante actividad espontánea, como las miopatías miofibrilares u otros tipos³⁸.

El EMG en los pacientes que desarrollan síntomas musculares en relación con la toma de estatinas puede mostrar un patrón miopático, en algunas ocasiones con presencia de actividad espontánea en reposo, como sucede en las miopatías necrotizantes.

6. RESONANCIA MAGNÉTICA MUSCULAR

Los cambios histológicos observados en la biopsia muscular, especialmente la fibrosis, la infiltración grasa y la inflamación tienen con frecuencia una traducción radiológica⁵⁹. La técnica de imagen más utilizada en enfermedades neuromusculares es la resonancia magnética (RM)⁶⁰. La RM se ha convertido en una herramienta diagnóstica que permite evaluar el grado y el patrón de afectación muscular. En los últimos años ha demostrado su valor diagnóstico y se ha introducido en los algoritmos diagnósticos de enfermedades musculares reemplazando a la tomografía computarizada⁶¹. Las secuencias más utilizadas son axial T1 y T2 con supresión grasa. Existen diversas técnicas de supresión grasa, siendo la STIR (Short tau inversion recovery) la preferida por la homogeneidad en la supresión grasa^{59,60}. Actualmente se dispone de protocolos de estudio mediante RM de cuerpo entero, que permiten una evaluación en detalle de los grupos musculares desde el cuello hasta los segmentos distales de la pierna, aunque todavía no están validados y estandarizados⁶⁰. En T1 el músculo esquelético tiene una intensidad mayor que el agua y menor que la grasa, visualizándose de color gris oscuro. En T2, la intensidad de señal del músculo es mucho menor al agua o al tejido grasa. La grasa presenta una intensidad de señal alta en T1 y en T2. Las técnicas de supresión grasa permiten diferenciar la grasa

del agua en T2, siendo la intensidad de la grasa menor a la del agua, es decir el edema brilla en STIR⁵⁹⁻⁶¹.

En el análisis de imagen se valora:

- a) Forma: configuración normal versus deformidad.
- b) Tamaño: normal, atrofia, hipertrofia.
- c) Arquitectura tisular: homogénea, signos de infiltración/degeneración grasa.
- d) Lesiones focales: calcificaciones, lesiones de tejidos blandos/mixtos.
- e) Anomalías de señal: presencia de edema.

La distribución de los cambios estructurales y los distintos patrones de afectación muscular mediante imagen facilitan la orientación diagnóstica en las miopatías. Asimismo, la imagen muscular resulta de gran utilidad a la hora de seleccionar un músculo moderadamente afecto para la realización de la biopsia muscular, sobre todo en aquellos casos de miopatías en fases avanzadas en los cuales la degeneración grasa es prominente. La RM también permite realizar un seguimiento evolutivo de la enfermedad, ya que además, existe una correlación positiva entre el grado de afectación muscular y el alcance de la debilidad muscular. La RM tiene una elevada sensibilidad diagnóstica, así, se ha visto que en PM y DM el 87% de los pacientes presentan anomalías musculares mediante esta técnica⁶⁰.

En las miopatías inflamatorias suele visualizarse en STIR un aumento de señal a nivel de los músculos como expresión del edema muscular^{59,60}.

Ante la sospecha de una miopatía inflamatoria, resulta de especial utilidad la RM muscular dado que puede mostrar la presencia de edema muscular y puede ayudar a seleccionar el músculo a biopsiar.

La hiperintensidad de señal en la secuencia T2, típicamente se interpreta como actividad inflamatoria de la enfermedad, sin embargo, la presencia de edema muscular puede aparecer en otras condiciones como traumatismos musculares, mionecrosis, infecciones, denervación, e incluso puede aparecer en miopatías no inflamatorias. Así pues, los resultados de la RM deben ser considerados en un adecuado contexto clínico, así como datos de laboratorio tales como elevación de CK, en los casos en que esté presente. Actualmente, el *gold standard* para el diagnóstico de una miopatía inflamatoria sigue siendo la biopsia muscular. Como ya se ha mencionado, la RM cobra una especial importancia en el proceso previo a la biopsia para seleccionar un músculo moderadamente afecto, lo que supone una mayor rentabilidad en el diagnóstico, ya que permite eludir biopsiar músculos excesivamente atróficos evitando así biopsias equívocas⁶⁰. Por ello, la RM adquiere importancia para el diagnóstico precoz y para evitar la repetición de biopsias musculares. Por el momento las técnicas de imagen muscular mediante RM no se incluyen

en los criterios diagnósticos en las miopatías inflamatorias. Por otro lado, cabe también destacar el papel de la imagen por RM en la monitorización de la enfermedad. Mediante la imagen muscular es posible correlacionar un empeoramiento clínico en cuanto al balance muscular o bien, por elevación de enzimas con un empeoramiento del edema a nivel radiológico. Esta correlación es especialmente útil para realizar las modificaciones terapéuticas pertinentes⁶⁰.

Referente a los patrones de imagen que encontramos en los pacientes con miopatías inflamatorias, cabe destacar que no existe un patrón definido para las miopatías necrotizantes inmunomediadas⁶⁰. Tanto las DM como las PM son miopatías proximales, en ellas encontramos un típico patrón proximal de inflamación en cintura escapular y pelvis. En la PM existe una mayor afectación del muslo de predominio global o posterior, sin embargo, en las IBM, aparece predominantemente afecto el compartimento anterior del muslo. Distintos estudios en pacientes con DM han demostrado de forma característica una distribución parcheada del edema (inflamación) a nivel de la fascia y del tejido subcutáneo lo que traduce la afectación cutánea; sin embargo, en los pacientes afectados de PM se ha visto una distribución difusa del edema en ausencia de edema subcutáneo. Estas diferencias pueden explicarse si tenemos en cuenta las diferencias patogénicas entre ambas entidades. Así, la DM se caracteriza por la existencia de inflamación a nivel perifascicular y perivascular y un posible mecanismo isquémico vasculítico, mientras que en la PM, el mecanismo lesional inmunomediado sucede en el interior de las miofibras generando un daño muscular difuso^{38,60}. La infiltración grasa se ha documentado en escasa cuantía tanto en DM como en PM, sin embargo, en un pequeño estudio en miopatías necrotizantes inmunomediadas asociada a anticuerpos anti-SRP, se ha detectado su presencia de forma importante, sobre todo a nivel del músculo adductor magno y de la musculatura posterior del muslo^{60,62,63}. Asimismo, también se ha observado edema en las miopatías anti-SRP en el músculo vasto lateral estando relativamente preservado el vasto intermedio. En contraposición, en la PM se encuentra edema también en cuádriceps⁶⁰. Existen escasos estudios que aporten información a través de la revisión sistemática acerca del uso de la RM en las miopatías necrotizantes inmunomediadas; un estudio reciente que ha incluido 101 pacientes demuestra una mayor proporción de edema en la musculatura de los muslos, así como atrofia e infiltración grasa comparativamente con DM y PM^{60,64}. Finalmente, cabe destacar que en la IBM existe un patrón característico de afectación de la musculatura⁶⁰. En este grupo se afecta la musculatura distal de miembros superiores y la proximal de los miembros inferiores^{38,60,65} y aparece una mayor implicación de la musculatura ventral, la cual se muestra con frecuencia más afectada que la musculatura dorsal o aductora^{62,66}. En general, en la IBM existe una mayor implicación de la musculatura de las extremidades inferiores que de las superiores aunque resulta característica la afectación precoz de los flexores profundos de las dedos, incluso llegando a aparecer afectos mediante técnicas de imagen RM con anterioridad al desarrollo de la debilidad muscular^{60,66,67}. Por tanto, de forma característica y diferencial con la PM, en la IBM existe un patrón de alteración

muscular mediante imagen RM asimétrico, el cual se comprueba con una frecuencia de 10-44% de los pacientes, según las series^{60,62,66,67}.

Finalmente, a modo de resumen, la distribución del edema mediante RM suele seguir un patrón difuso en la PM, sin embargo, el edema suele ser escaso en IBM siendo la infiltración grasa y la atrofia las características radiológicas más llamativas, comparativamente con DM y PM, aunque probablemente esto sea debido al tiempo de evolución de la enfermedad en el momento de realización de la RM. La infiltración grasa en la IBM predomina a nivel del compartimento anterior de los muslos, flexores profundos de los dedos y gastrocnemio medial; en la miopatía necrotizante asociada a anticuerpos anti-SRP la infiltración grasa suele afectar al compartimento posterior. Asimismo, en la IBM existe una relativa preservación del iliopsoas, musculatura posterior de los muslos y el componente recto femoral del cuádriceps. Dado que con frecuencia puede resultar complicado mediante los resultados de la biopsia muscular diferenciar entre la IBM y la PM, la RM cobra un especial interés en el diagnóstico diferencial entre ambas entidades. En la actualidad se están desarrollando nuevas técnicas de imagen mediante RM que aportarán una mayor información respecto al metabolismo, función y estructura muscular. Mediante estas técnicas podremos comprender mejor la relación entre el metabolismo y la inflamación muscular en el interior del músculo⁶⁰.

Las técnicas de imagen muscular también permiten en ocasiones distinguir entre miopatías inflamatorias y algunos tipos de distrofias musculares⁵⁹⁻⁶¹.

En la siguiente figura se resume el papel de la imagen muscular mediante RM en el manejo de las miopatías inflamatorias⁶⁰.

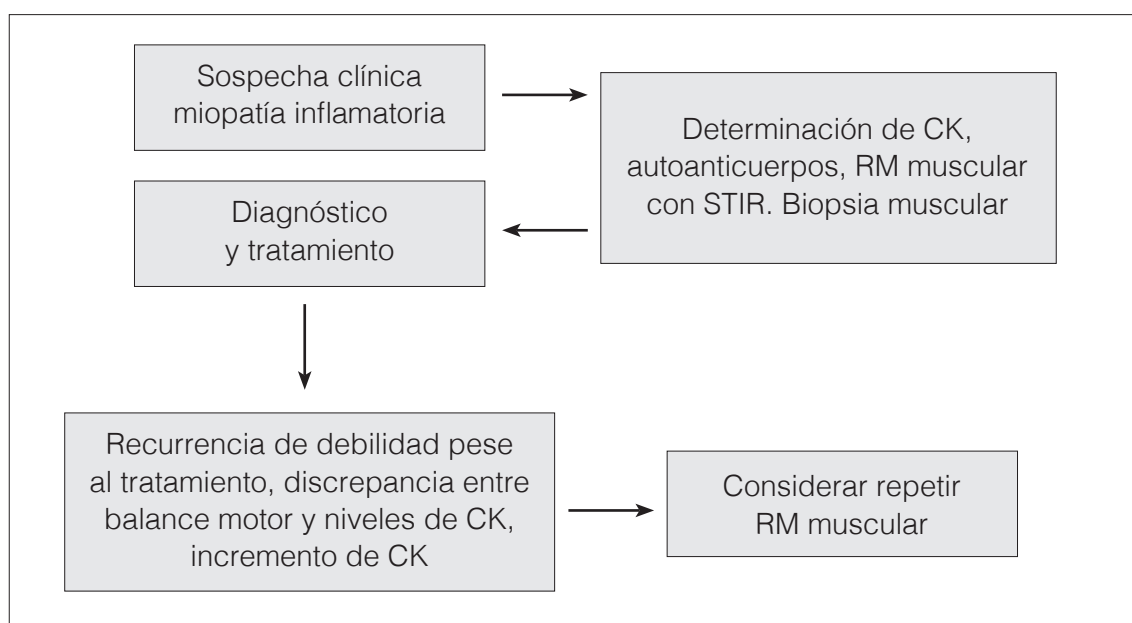


FIGURA 2. Papel de la RM muscular en el manejo de las miopatías inflamatorias⁶⁰.

7. TÉCNICAS ANATOMOPATOLÓGICAS

La realización de una biopsia muscular en los pacientes que presentan una hiperCKemia mantenida tras exposición a estatinas resulta crucial para el estudio del daño muscular subyacente. Cobra especial interés en los pacientes que desarrollan debilidad muscular. Los hallazgos histológicos permiten diferenciar entre un proceso miopático y un proceso neurógeno, así como descartar otras miopatías subyacentes, que pudieran manifestarse al iniciar el tratamiento con estatinas. En este sentido, la biopsia muscular permite realizar diferentes tipos de estudios: inmunohistoquímicos, estudios de expresión proteica (Western Blot), mitocondriales y genéticos (a partir de ARN obtenido en el músculo).

La biopsia muscular debe obtenerse de un músculo débil/sintomático pero deben evitarse músculos excesivamente atróficos o con una infiltración grasa muy marcada.

Las técnicas utilizadas de forma rutinaria incluyen: las tinciones con hematoxilina-eosina (HE), tricrómico modificado de Gomori, adenosin trifosfatasa (ATPasa) a pH de 4.3 y 9.4, NADH-tetrazolium reductasa, succinato deshidrogenasa (SDH), citocromo C oxidasa (COX), tinción PAS (periodic acid-Schiff) y *oil red*. Mediante la HE se estudia la estructura general del músculo y se valora la uniformidad del tamaño de las fibras, la disposición de los núcleos, la presencia de fibras necróticas o regenerativas y de infiltrados inflamatorios. Con HE los núcleos y otras estructuras basofílicas aparecen de color azul, mientras que el citoplasma y las estructuras acidófilas tiñen de rojo. Con el tricrómico los núcleos tiñen de color rojo-púrpura, las fibras musculares de color verde azulado, el tejido conectivo de color verde intenso y las membranas intermiofibrilares de color rojo intenso. Con esta tinción es posible evidenciar un aumento del tejido conectivo, depósitos anómalos en el interior del músculo o la presencia de fibras rojo-rotas. La tinción ATPasa permite diferenciar entre fibras musculares de contracción lenta o tipo 1 y fibras de contracción rápida (tipo 2). Mediante la tinción NADH-tetrazolium se estudia el enzima diaforasa mitocondrial, que aparece en forma de un depósito de color azulado en el sarcoplasma. La tinción SDH estudia la actividad del enzima succinil deshidrogenasa mitocondrial. Con esta tinción, el sarcoplasma aparece de un color azulado, siguiendo la distribución de las mitocondrias. La tinción COX estudia el complejo citocromo oxidasa de la cadena respiratoria mitocondrial y confiere una coloración marrónácea en el sarcoplasma. En las miopatías mitocondriales pueden identificarse fibras COX negativas. Mediante la tinción PAS se pueden identificar depósitos de hidratos de carbono y con el *oil red* depósitos de lípidos, por lo que resultan de utilidad en el diagnóstico de glucogenosis y miopatías lipídicas respectivamente⁶⁸.

Además de las técnicas histoquímicas convencionales, en la valoración de las miopatías inducidas por estatinas resultan de gran utilidad las técnicas de inmunofluorescencia (IF) tanto para estudiar proteínas musculares como para el estudio de marcadores de inflamación y de células inflamatorias.

En algunos casos, pueden emplearse técnicas de Wertern Blot, fundamentalmente para diagnóstico diferencial con distrofias musculares y técnicas de microscopía electrónica.

Por último, la biopsia muscular permite obtener tejido para estudios genéticos. A partir del mRNA obtenido de la biopsia muscular puede sintetizarse ADN para llevar a cabo dichos estudios.

Se han descrito diferentes patrones histológicos en las miopatías relacionada con estatinas. Las alteraciones histológicas pueden ser inespecíficas, en ocasiones pueden observarse anomalías mitocondriales y en algunos casos la biopsia puede mostrar un patrón necrotizante o inflamatorio.

La biopsia muscular en las miopatías inmunomediadas por estatinas se caracteriza por presentar fenómenos de necrosis y regeneración de fibras musculares, con escasos o ausentes infiltrados inflamatorios constituyendo un patrón de miopatía necrotizante³⁸. Cuando están presentes los infiltrados están compuestos por linfocitos y presentan una localización típicamente perivascular. Mediante las técnicas de inmunofluorescencia suelen detectarse células CD 68 (macrófagos) y positividad para el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC-I) en el sarcolema de las fibras musculares; éste último constituye un fenómeno común a otras miopatías inflamatorias. En algunas biopsias se observan complejos de ataque de membrana en la superficie de las fibras musculares no necróticas lo que sugiere la activación de la vía del complemento⁶⁹. También se han descrito perfiles patológicos superponibles a otras miopatías inflamatorias, como dermatomiositis o polimiositis en pacientes expuestos a estatinas⁵⁶.

TABLA 2. Características de la biopsia muscular en las miopatías inflamatorias.

DM	PM/IBM	MNI
<ul style="list-style-type: none"> • Inflamación perivascular y perimisial • Linfocitos T CD4+> CD8+ • Cambios miopáticos de distribución perifascicular • Atrofia perifascicular • Arquitectura interna anormal • Expresión MHC-I en el 95% • Depósitos de complemento en los vasos (C5b-9) 	<ul style="list-style-type: none"> • Inflamación endomisial • Predominio linfocitos T CD8 + • Complejo MHC-I • Capilares normales • En IBM: vacuolas ribeteadas, depósitos de amiloide • Diagnóstico diferencial con otras miopatías vacuolares no inflamatorias 	<ul style="list-style-type: none"> • Fibras necróticas invadidas por macrófagos • Escasos infiltrados de células inflamatorias • Sobreexpresión de MHC-I en fibras necróticas • Depósitos de complemento en capilares en formas mediadas con anti-SRP o HMGCR

8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE HIPERCKEMIA

El abordaje del paciente con hiperCKemia es complejo dado que la elevación de CK puede deberse a numerosas causas.

Resulta de crucial importancia el realizar una historia clínica detallada en la que se recojan los antecedentes familiares de enfermedades neuromusculares y los antecedentes personales con especial hincapié en la exposición previa o concomitante a tóxicos y fármacos. Asimismo, la edad y la forma de inicio de los síntomas así como la progresión, nos pueden orientar hacia una etiología concreta.

En primer lugar es necesario definir el valor de CK a partir del cual se considera anormal, dado que existe variabilidad en función de edad, sexo y etnicidad (T. Kyriakides et al. 2010. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. *European Journal of Neurology*)⁷⁰. En este trabajo se define como hiperCKemia valores por encima de 1.5 veces el límite alto de la normalidad. Una hiperCKemia pauci o asintomática sin una explicación médica razonable, debe ser estudiada mediante una biopsia muscular, cuando además reúna una o más de las siguientes condiciones: CK \geq 3 veces la normalidad, EMG miopático o edad por debajo de los 25 años. En las mujeres con valores de CK inferiores a tres veces el límite de la normalidad se debe realizar estudio genético de mutaciones en el gen de la distrofina ante la posibilidad de ser portadoras⁷⁰.

Por otro lado, en el diagnóstico diferencial de hiperCKemia mantenida cabe considerar no sólo procesos miopáticos, sino también procesos neurógenos tales como enfermedades de motoneurona (esclerosis lateral amiotrófica y atrofas bulbo espinales hereditarias), el síndrome post-polio e incluso neuropatías⁷⁰.

Hay que tener en cuenta que algunas miopatías pueden debutar en la edad adulta produciendo elevación de CK a veces aislada; en otros casos puede acompañarse de debilidad muscular. Entre ellas destacan la glucogenosis tipo 2 de inicio en el adulto (enfermedad de Pompe) y algunas distrofias musculares (por ejemplo, disferlinopatías, calpainopatías, caveolinopatías, distrofinopatías, distrofia miotónica tipo 2, etc). En relación a las distrofinopatías existen fenotipos benignos con debut en la edad adulta, en ocasiones produciendo formas paucisintomáticas tanto en varones como en mujeres portadoras. La enfermedad de Pompe de inicio tardío puede presentarse de forma heterogénea como una hiperCKemia aislada, como una miopatía axial y de cinturas o produciendo afectación respiratoria aislada⁷¹. Otras miopatías como las secundarias a mutaciones en el gen de la CPT 2 (carnitina palmitoiltransferasa tipo II) causan deficiencia en este enzima ocasionando alteraciones en el transporte de ácidos grasos. Los síntomas musculares suelen desencadenarse con el ejercicio y en la biopsia aparecen cambios miopáticos junto con depósitos lipídicos en las fibras musculares hasta en la mitad de los casos. Asimismo, suele existir un predominio de fibras tipo 2 en este tipo de miopatía⁷².

Por último, mencionar que también en algunas distrofias, como las disferlinopatías, puede haber infiltrados inflamatorios en la biopsia muscular a nivel endomisial o perivascular, planteando en ocasiones el diagnóstico diferencial con miopatías inflamatorias.

9. INTERÉS ACTUAL DEL TEMA

Pese al interés creciente en esta materia, se desconoce la incidencia real y la patogenia de la miotoxicidad por estatinas. El tema adopta especial importancia dado que las estatinas son uno de los grupos farmacológicos más frecuentemente prescritos en la población occidental y probablemente su uso siga aumentando durante los próximos años.

Además, profundizar en el conocimiento de factores que predispongan al desarrollo de una miopatía por estatinas resulta de gran interés con el objetivo de realizar una óptima valoración del riesgo-beneficio, previamente al inicio del tratamiento hipolipemiente.

Finalmente, el estudio del daño muscular por estatinas y los mecanismos implicados en su génesis, permitirá conocer la dimensión real de este problema y entender su fisiopatología. Todo ello podría repercutir en un mejor manejo clínico de estos pacientes.

B. HIPÓTESIS DE TRABAJO

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Existe variabilidad clínica y patológica en las complicaciones musculares que sufren los pacientes expuestos a fármacos hipolipemiantes, fundamentalmente a estatinas. Los mecanismos que pueden actuar como desencadenantes del daño muscular son diversos.

La hipótesis que planteamos es que los procesos derivados de la exposición a estos fármacos se manifiestan con perfiles clínicos, serológicos y patológicos reconocibles los cuales se pueden extrapolar a patrones patogénicos bien definidos.

C. OBJETIVOS

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Estudiar las miopatías relacionadas con el tratamiento con fármacos hipolipemiantes, fundamentalmente estatinas, con la finalidad de:

1. Caracterizar los perfiles clínicos del daño muscular por estatinas.
2. Analizar los datos de laboratorio (anticuerpos anti-HMGCR y niveles de CK).
3. Estudiar el patrón de afectación muscular y los cambios morfológicos mediante técnicas de resonancia magnética.
4. Describir los hallazgos electromiográficos.
5. Analizar las características patológicas de las biopsias musculares.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Tratar de establecer una correlación entre los hallazgos clínicos y de laboratorio con las características anatomopatológicas.

D. METODOLOGÍA

METODOLOGÍA

Se ha realizado el análisis de una serie hospitalaria de pacientes remitidos a una unidad de referencia de enfermedades neuromusculares con síntomas de miopatía o hiperCKemia en relación con la exposición a fármacos hipolipemiantes del grupo de las estatinas y fibratos. La selección de pacientes se ha realizado consultando el registro clínico de la Unidad de Enfermedades Neuromusculares del Hospital Universitario La Fe y el registro de biopsias musculares en el periodo comprendido entre el año 2000 y 2017.

Los datos clínicos y de laboratorio se han obtenido a partir de la revisión de las historias clínicas. Los datos histológicos se han obtenido de la revisión de las biopsias musculares y de las técnicas de inmunofluorescencia específicas.

1. CRITERIOS DE SELECCIÓN

- a) Aparición de síntomas miopáticos: debilidad muscular y/o mialgias-calambres, causantes de impotencia o discapacidad.
 - o HiperCKemia asintomática o paucisintomática (incluyendo síntomas menores tipo mialgias, intolerancia al ejercicio o fatiga).
- b) Estrecha conexión con el tratamiento con hipolipemiantes que plantee la suspensión preventiva de estos en primera instancia.

2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1. Pacientes adultos sin patología muscular previa conocida.
- 2. Sin historia familiar de enfermedades musculares.
- 3. Ausencia de otras causas de miopatía.
- 4. Tratamiento activo con hipolipemiantes del grupo de las estatinas y/o fibratos en el momento de aparición de los síntomas.

3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes menores de 18 años.
2. Etiología alternativa de la miopatía.
3. Antecedentes familiares de miopatía.

4. VARIABLES DEL ESTUDIO

a) Datos demográficos:

- Cronológicos: edad de inicio.
- Género.

b) Características clínicas:

- Estado clínico: asintomático o sintomático.
- Síntomas: mialgias, calambres, cansancio, intolerancia al esfuerzo, debilidad muscular, disfagia, disfonía y disnea.
- Exploración neurológica: valoración de la debilidad muscular por grupos y gradación en base a la escala del *Medical Research Council (MRC)*⁷³; exploración de los reflejos miotáticos; exploración de la sensibilidad; descripción del patrón de marcha.

c) Datos de laboratorio: niveles de CK sérica, estudio de función tiroidea y estudio de anticuerpos. Entre los anticuerpos se ha detallado la positividad para ANA u otros anticuerpos sistémicos y la detección de anticuerpos anti-HMGCR.

Los valores de CK se han expresado en unidades internacionales por litro (UI/L). Se han recogido los niveles máximos de CK alcanzados en cada paciente. El rango de referencia en el hospital Universitario La Fe es de 0-145 UI/L. El valor de de CK se ha considerado según rangos:

- Normal < 200 UI/L.
- Elevado a título moderado (< 500 UI/L).
- Elevado a título alto (de 500 a 1000 UI/L).
- Elevado a título muy alto (> 1000 UI/L).

La determinación de anticuerpos anti-HMGCR se ha realizado mediante el kit de inmunodot AutoPlex Dot MIOSITIS 10 Ig G. Mediante este kit se detectan antígenos en suero humano de anticuerpos Ig G contra HMGCR. Este test está basado

en el principio del Enzimoimmunoensayo. Las tiras del ensayo, primeramente son incubadas con sueros diluidos de pacientes. Los anticuerpos humanos, si están presentes, se enlazan a los antígenos específicos correspondientes en la membrana. Los anticuerpos no enlazados o en exceso, se eliminan mediante lavado. Después de una incubación adicional en anticuerpos de cabra conjugados con fosfatasa alcalina contra Ig G humana, el conjugado enzimático se une a los complejos antígeno-anticuerpos. Después de eliminar el exceso de conjugado mediante lavado, las tiras son incubadas finalmente en solución de sustrato. La actividad enzimática, si está presente, desarrolla unos puntos de color púrpura en los pocillos de la membrana. La intensidad de la coloración es directamente proporcional a la cantidad de anticuerpos presentes en la muestra. Las muestras de sangre se recogen en tubos secos o tubos con EDTA, heparina o citrato. Los resultados se interpretan de forma semicuantitativa.

- d) Estudios electrofisiológicos: se han revisado los estudios de conducciones nerviosas y los estudios electromiográficos realizados en los sujetos incluidos en el estudio. Se ha recogido la existencia o no de anomalías en las conducciones sensitivas y motoras y la presencia de signos miopáticos y actividad espontánea en el estudio electromiográfico.
- e) Resonancia magnética muscular: se ha procedido a la descripción de los grupos musculares afectados, tipo de alteración morfológica y gradación de la afectación empleando la escala de Mercuri⁷⁴. El sistema de RM utilizado ha sido de 1,5 T en la mayoría de los casos. Se han evaluado las imágenes obtenidas valorando específicamente la presencia y distribución (cinturas, generalizado, asimétrico, distal) de los siguientes ítems:
- Brillos en secuencia STIR compatibles con la presencia de edema muscular.
 - Hiperintensidad en secuencias T1 secundaria a reemplazamiento por tejido fibroadiposo.
 - Disminución de volumen muscular en secuencias T1, indicativo de atrofia muscular.
- f) Características anatomopatológicas: las biopsias musculares se han realizado a cielo abierto por personal experimentado siguiendo la metodología estándar utilizada en la Unidad de Patología Neuromuscular del Hospital La Fe. Para ello, se ha seleccionado preferentemente un músculo con debilidad moderada en la exploración. En los casos que se disponía de RM muscular, preferentemente se ha seleccionado un músculo con alteraciones (brillo y/o fibrosis).

Para el estudio de las muestras se ha llevado a cabo en un primer momento un análisis mediante técnicas histológicas e histoquímicas convencionales. En

algunos casos se han realizado adicionalmente técnicas de inmunohistoquímica o inmunofluorescencia, siendo la inmunofluorescencia más sensible y específica que la inmunohistoquímica de rutina.

Microscopía óptica: Para el estudio del tejido muscular mediante microscopía óptica, se ha sumergido la muestra durante 10-12 segundos en isopentano enfriado con anterioridad en nitrógeno líquido. Trascurrido este tiempo se ha procedido a la extracción de la muestra y se ha introducido en un recipiente de plástico con tapa enfriado en nitrógeno líquido y se ha almacenado a -80°C . Posteriormente, mediante un criostato, se han realizado secciones de la muestra de 6-8 μm y se han procesado las tinciones histoquímicas convencionales:

- Hematoxilina-Eosina (HE),
- Tinción PAS (periodic acid-Schiff),
- Tricrómico modificado de Gomori,
- Adenosin trifosfatasa (ATPasa) a pH de 4.3 y 9.4,
- Succinato deshidrogenasa (SDH),
- Citocromo C oxidasa (COX) y
- NADH-tetrazolium reductasa.

En algunos casos en los que se ha visto indicado realizar diagnóstico diferencial con miopatías genéticas o distrofias musculares, se han llevado a cabo tinciones inmunohistoquímicas o mediante inmunofluorescencia de proteínas musculares específicas: distrofina (NCL-Dys1, -Dys2, -Dys3), disferlina (NCL-Hamlet), alfa y beta-sarcoglicanos, caveolina (Caveolin 3, Santa Cruz Biotechnology), desmina (Chemicon internacional) y merosina (Laminin $\alpha 2$ Chain, Vector Lab).

Microscopía de fluorescencia: Se han empleado técnicas de inmunofluorescencia para caracterizar el proceso inflamatorio. Para ello, se ha realizado marcaje con anticuerpos primarios dirigidos contra los siguientes antígenos:

- CD8: marcador de linfocitos T citotóxicos o CD8+ (Santa Cruz Biotechnology).
- CD68: marcador de macrófagos (Santa Cruz Biotechnology).
- C5b-9: complejo de ataque de membrana del complemento (Santa Cruz Biotechnology).
- HLA-I: antígeno del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I (Santa Cruz Biotechnology).
- IMAC.

Mediante técnicas de inmunohistoquímica se ha realizado el marcaje con anticuerpos dirigidos contra el antígeno CD4, marcador de linfocitos T helper o CD4+ 8 (Dako).

Se ha procedido a la descripción de los hallazgos histológicos, valorando la presencia de:

- Variabilidad del tamaño de fibras musculares,
- Agrupamiento de fibras por tipos,
- Presencia de necrosis,
- Regeneración,
- Fenómenos de miofagia,
- Infiltrados inflamatorios,
- Atrofia muscular.

En las biopsias que mostraron alteraciones mitocondriales relevantes se ha realizado estudio de cadena respiratoria mitocondrial.

- g) Genéticas. En algunos pacientes se han llevado a cabo técnicas de estudio de genética mitocondrial en el músculo y de mutaciones específicas de proteínas musculares.
- h) Otras técnicas. En gran parte de los pacientes se ha realizado, como parte del proceso de diagnóstico diferencial, un cribado de la enfermedad de Pompe utilizando el test de gota seca (DBS). Mediante este test se mide la actividad de la enzima α -glucosidasa en una muestra de sangre seca.

5. BASE DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se ha diseñado una base de datos en Excel versión 2007, debidamente encriptada identificando a los pacientes mediante el número de historia clínica.

Los pacientes incluidos en el estudio se dividieron en dos grupos. El primero constituido por los pacientes con síntomas musculares menores (pausintomáticos) y asintomáticos en los que se detectó una hiperCKemia mantenida tras la retirada del fármaco; el segundo, formado por los pacientes con síntomas musculares moderados a graves con debilidad muscular significativa y persistente tras la suspensión del hipolipemiente. Se procedió a la recogida de datos demográficos, antecedentes personales, perfil clínico, datos de laboratorio, estudios

electromiográficos y de imagen muscular. Por último, se incluyeron los datos de las biopsias musculares de los pacientes de ambos grupos. Para el análisis estadístico se ha utilizado el software R (versión 3.5.3) y para los modelos estadísticos se ha ajustado una regresión logística para la comparación entre grupos según presencia o no de debilidad muscular y diagnóstico anatomopatológico.

E. RESULTADOS

RESULTADOS

Cumplieron los criterios de inclusión 91 pacientes de los cuales 13 pacientes no se analizaron dado que reunían algún criterio de exclusión, por lo que finalmente se estudiaron 78 pacientes.

En relación con la presencia de hiperCKemia y la intensidad de los síntomas se ha categorizado a los pacientes en dos grupos:

- Un primer grupo constituido por pacientes asintomáticos en los que se ha detectado una hiperCKemia mantenida tras la retirada del fármaco o con síntomas musculares menores (paucisintomáticos).
- Un segundo grupo constituido por pacientes con síntomas musculares moderados a graves con debilidad muscular significativa y persistente tras la retirada del fármaco.

1. GRUPO 1

Incluye 32 pacientes tratados con estatinas o fibratos en los que se sospechó una miopatía ante una elevación persistente de CK tras la retirada preventiva del fármaco en ausencia de otros síntomas musculares, o bien pacientes con síntomas musculares leves en forma de mialgias, cansancio o intolerancia al ejercicio (paucisintomáticos).

1.1 Datos demográficos

1.1.1 Género

Veintiseis eran hombres (81.2%) y 6 mujeres (18.7%), con un predominio en el sexo masculino en proporción 3:1.

1.1.2 Edad

La edad media de los pacientes en el momento de inicio de los síntomas fue de 55 años (SD 9.51). La edad media distribuida por sexos, fue de 55 años en los hombres y 57 en las mujeres.

1.2 Antecedentes

1.2.1 Antecedentes familiares

Ningún paciente presentaba antecedentes familiares de enfermedades neuromusculares. Presentaban dislipemia familiar cuatro pacientes. Se registraron los siguientes antecedentes familiares en cinco pacientes (15.6%): madre con debilidad para elevar los brazos de aparición en edad avanzada en un caso, en un segundo caso, un hijo de cinco años fallecido por una enfermedad degenerativa y antecedentes familiares de hepatopatía, en un tercer caso paciente con antecedente de hipotiroidismo en tres de un total de seis hermanos, en un cuarto caso, una hija del paciente diagnosticada de fibromialgia y padre fallecido por insuficiencia renal.

1.2.2 Comorbilidades

Se han recogido antecedentes de dislipemia en el 100% de los pacientes, dos de ellos en el contexto de dislipemia familiar. Ocho pacientes (25%) estaban diagnosticados de hipertensión arterial (HTA) y dos (6.2%) de diabetes mellitus en tratamiento con antidiabéticos orales, en ningún caso bajo tratamiento insulínico. En cuanto a los hábitos tóxicos, se registró tabaquismo activo en 5 pacientes (15.6%), ex tabaquismo en 4 (12.5%) y dos casos de consumo de alcohol activo, en grado moderado (6.2%). Se registraron antecedentes de cardiopatía isquémica en tres casos (9.4%). Dos pacientes estaban diagnosticados de glomerulonefritis, uno de ellos con síndrome nefrótico en tratamiento inmunosupresor.

1.3. Tipo de fármaco hipolipemiante

El tipo de estatina más frecuente ha sido la atorvastatina, en un total de 9 pacientes (34.6%). Se ha encontrado exposición a tres tipos de estatina en un paciente (atorvastatina, simvastatina, pitavastatina), y en siete a dos tipos de estatina. Uno de los pacientes, tratado con simvastatina durante tres años, desarrolló elevación de CK y síntomas musculares al cabo de dos meses de sustituirse por atorvastatina. La segunda estatina más frecuentemente implicada ha sido la simvastatina, en cinco pacientes (19.2%). Dos pacientes (7.7%) se encontraban en tratamiento con fibratos (fenofibrato). El tiempo medio de exposición a estatinas ha sido 35 meses (54.39), con mediana 18 meses (10.5, 30).

TABLA 3. Tipo de estatinas.

ESTATINA	PACIENTES
Atorvastatina, simvastatina, pitavastatina	1 (3.8%)
Atorvastatina	9 (34.6%)
Fluvastatina, atorvastatina	2 (7.7%)
Fluvastatina	1 (3.8%)
Pravastatina, atorvastatina	1 (3.8%)
Rosuvastatina	1 (3.8%)
Simvastatina, atorvastatina	3 (11.5%)
Simvastatina, rosuvastatina	1 (3.8%)
Simvastatina	5 (19.2%)

TABLA 4. Tipo y dosis de estatinas.

DOSIS (mg)	PACIENTES
ATORVASTATINA	
20	4 (66.6%)
10	2 (33.3%)
FLUVASTATINA	
80	1 (100%)
SIMVASTATINA	
10	2 (28.6%)
20	5 (71.4%)
PRAVASTATINA	
40	1 (100%)
PITAVASTATINA	
1	1 (100%)

1.4 Tratamiento concomitante

Los fármacos asociados con mayor frecuencia han sido los antagonistas de los receptores de la angiotensina, solos o en combinación con diurético, en un caso. Tres pacientes recibían tratamiento con antidiabéticos orales, en dos de ellos se trataba de metformina y en un paciente, glimepiride. Tres casos de politerapia con antiagregantes, en dos de ellos ácido acetilsalicílico y en un único caso, clopidogrel. Tres pacientes se encontraban en tratamiento con beta-bloqueantes.

Se encontraban en politerapia con un fármaco dos pacientes, con dos fármacos ocho pacientes, con cinco fármacos dos pacientes y con seis fármacos, un paciente.

TABLA 5. Otros fármacos concomitantes.

ARA II	ADO	ANTIAGREGANTES	BB	IECA	CA	IBP
6	3	3	3	3	1	3

1.5 Características clínicas

Diez pacientes se encontraban asintomáticos (31.2%), en ellos, se sospechó una miopatía ante la detección de hiperCKemia. Los pacientes restantes (68.8%) presentaban síntomas musculares en forma de mialgias, intolerancia al ejercicio, calambres y cansancio. La frecuencia de distribución de los síntomas se especifica en la Tabla 6 y el curso clínico en la Tabla 7:

TABLA 6. Síntomas en pacientes con hiperCKemia paucisintomática.

CLÍNICA	PACIENTES
Mialgias	19 (59.4%)
Calambres	10 (31.2%)
Intolerancia al ejercicio	12 (37.5%)
Cansancio	12 (37.5%)

TABLA 7. Manifestaciones clínicas en pacientes con hiperCKemia paucisintomática.

PACIENTE	CURSO	MIALGIAS	CALAMBRES	INT. EJERCICIO	CANSANCIO
1	Crónico	SI	NO	SI	SI
2	Crónico	SI	SI	SI	SI
3	Crónico	SI	SI	SI	SI
4	Crónico	SI	NO	NO	NO
5	Crónico	SI	NO	SI	SI
6	Subagudo	NO	SI	NO	NO
7	Subagudo	SI	NO	SI	SI
8	Subagudo	SI	NO	NO	NO
9	Crónico	SI	NO	NO	NO
10	Subagudo	SI	SI	NO	NO
11	Crónico	NO	NO	SI	SI

TABLA 7. Manifestaciones clínicas en pacientes con hiperCKemia paucisintomática (continuación).

PACIENTE	CURSO	MIALGIAS	CALAMBRES	INT. EJERCICIO	CANSANCIO
12	Subagudo	SI	SI	NO	NO
13	Subagudo	SI	NO	NO	NO
14	Subagudo	SI	SI	SI	SI
15	Subagudo	SI	SI	NO	NO
16	Subagudo	SI	NO	NO	NO
17	Subagudo	SI	NO	SI	SI
18	Crónico	NO	SI	NO	NO
19	Crónico	SI	NO	SI	SI
20	Crónico	SI	SI	SI	SI
21	Crónico	SI	SI	SI	SI
22	Subagudo	SI	NO	SI	SI

El síntoma muscular más frecuente ha sido en forma de mialgias (59.4%), seguido de intolerancia al ejercicio y cansancio, en 12 pacientes (37.5%). Diez pacientes (31.2%) referían molestias musculares en forma de calambres en las extremidades.

Presentaron un curso subagudo 16 pacientes (57.14%) y crónico 12 (42.9%). Ningún paciente debutó de forma aguda en este grupo.

El balance motor ha sido normal en todos los pacientes (balance muscular 5/5 según la escala MRC). En seis de los pacientes llamaba la atención la presencia de hipertrofia muscular de forma selectiva en las pantorrillas en cuatro pacientes. En antebrazos y pantorrillas en un paciente y de forma generalizada moderada en un paciente.

En el 90% de los pacientes la exploración de los reflejos osteomusculares en extremidades superiores e inferiores ha sido normal. Un paciente presentaba un patrón de abolición de reflejos patelares y aquíleos, como antecedente había sido sometido a una cirugía de raquis lumbar por discopatía degenerativa. Dos pacientes presentaban un patrón de asimetría de reflejos, uno de ellos con hiporreflexia en extremidades superiores y arreflexia aquílea bilateral. Un segundo paciente mostraba hiperreflexia en extremidades superiores

y normorreflexia en las inferiores. En cuanto a la exploración de las distintas modalidades sensitivas, no se han encontrado alteraciones relevantes en ninguno de los pacientes. El patrón de la marcha fue normal en la totalidad de los pacientes.

1.6. Datos de laboratorio

1.6.1 Niveles de CK

La mayoría de los pacientes han cursado con hiperCKemia (90.6%) siendo la media de CK máxima 1306.86 UI/L (1501.76) y CK mínima 351.3 UI/L (237.97).

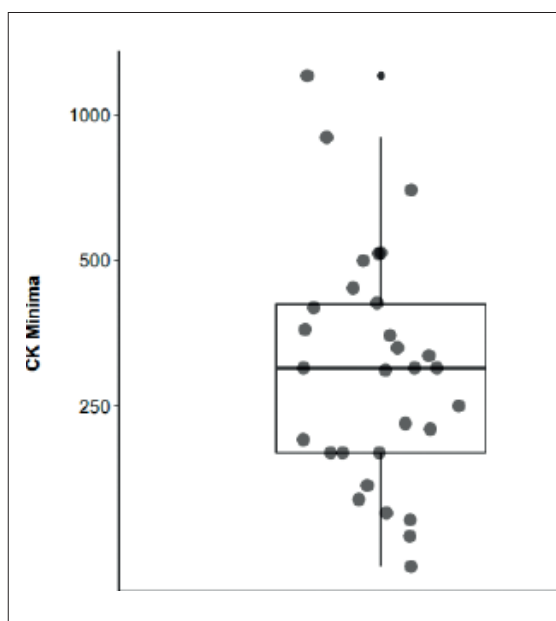


FIGURA 3. CK mínima (en UI/L).

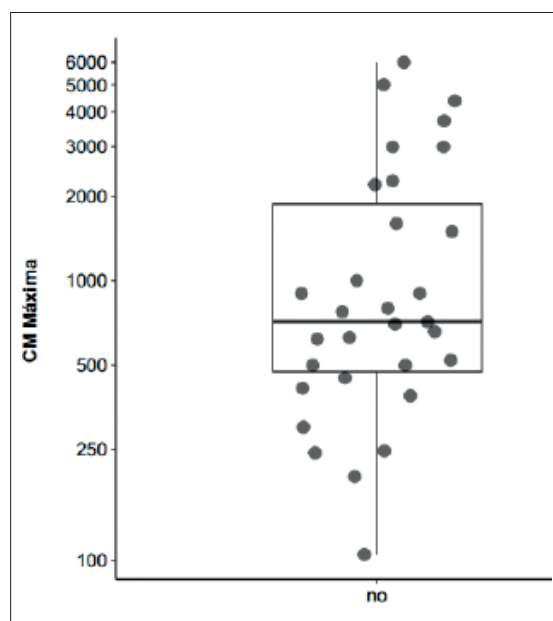


FIGURA 4. CK máxima (en UI/L).

1.6.2 Autoanticuerpos

Se ha determinado la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) en 30 pacientes resultando negativos en 26 (86.7%). En cuatro pacientes fueron positivos, a título 1/80 con patrón moteado en dos casos y 1/160 con patrón moteado en otros dos pacientes. Ningún paciente ha asociado manifestaciones de conectivopatía. Se han determinado los anticuerpos anti-HMGCR en 18 pacientes resultando negativos en todos ellos.

1.7 Estudios neurofisiológicos

Se ha realizado un estudio electromiográfico a 29 pacientes, siendo normal en la mayoría de ellos (65.5%). Cinco de ellos presentaban un patrón miopático (17.2%), cuatro un patrón neurógeno (13.8%), uno de ellos con distribución radicular L4-L5 y dos pacientes con distribución L5-S1. Uno de ellos tenía antecedentes de patología de raquis lumbar que había precisado intervención quirúrgica.

1.8 Resonancia magnética muscular

Se ha realizado estudio de imagen muscular mediante resonancia magnética a 20 pacientes (62.5%), en la mayoría de los cuales no se han encontrado alteraciones o estas han sido leves e inespecíficas. En aquellos en los que ha resultado patológica la principal alteración ha sido la infiltración grasa.

TABLA 8. RM muscular en las hiperCkemia pauci y asintomáticas.

PACIENTE	BRILLO STIR (EDEMA)	GRUPO MUSCULAR	INFILTRACIÓN GRASA	GRUPO MUSCULAR	E. MERCURI	ATROFIA MUSCULAR	GRUPO MUSCULAR
1	NO		SI	Axial cervico-dorsal	2	NO	
2	NO		SI	CP muslo (semimemb) CA pierna	2	NO	
3	NO		SI	Cintura escapular	2	NO	
4	NO		SI	Cintura pélvica CP muslo	2	NO	

1.9 Características anatomopatológicas

A todos los pacientes se les ha realizado una biopsia muscular bajo la sistemática expuesta en la metodología. Los resultados histológicos e inmunohistoquímicos se exponen en las tablas.

Los hallazgos histológicos muestran cambios miopáticos inespecíficos en la mayoría de los pacientes.

En 29 pacientes (93.5%) se ha encontrado variabilidad en el tamaño de las fibras y presencia de núcleos centrales en 26 (83.9%). Se ha detectado fenómeno de fagocitosis únicamente en un paciente (3.2%), así como necrosis en un único paciente (3.2%). La atrofia e hipertrofia de fibras también han sido poco frecuentes, encontrándose en 9 pacientes (29%). Presencia de fibras regenerativas en 2 pacientes, (6.5%) y fibrosis en 4 (13%). La presencia de vacuolas ribeteadas ha sido detectada en un único paciente (3.2%). Mediante la técnica de ATPasa se ha visualizado un predominio de fibras tipo 1 en la mayoría de los pacientes (67.7%). Nueve pacientes (29%) mostraban proliferación mitocondrial, con presencia de fibras COX negativas en 8 pacientes (25.8%). Con la tinción de tricrómico únicamente se han objetivado fibras “rojo rotas” en un paciente.

Mediante inmunoblot, en tres pacientes se detectó disminución de calpaina. Sin embargo, no se encontraron alteraciones en el resto de proteínas musculares estudiadas (caveolina, distrofina, disferlina, merosina, desmina y sarcoglicanos). Un paciente presentó disminución de disferlina, sin haberse encontrado mutaciones en el estudio genético mediante panel.

En los tres casos en los que mediante inmunoblot se detectó una disminución de calpaina se realizó secuenciación de gen de la calpaina 3 sin encontrarse mutaciones.

TABLA 9. Hallazgos en la biopsia muscular de los pacientes con hiperCKemias pauci y asintomáticas.

PACIENTE	VARIABILIDAD FIBRAS	NÚCLEOS CENTRALES	NECROSIS	FAGOCITOSIS	ATROFIA FIBRAS	HIPERTROFIA	FIBRAS REGENERATIVAS	VACUOLAS RIBETEADAS	FIBROSIS	ATP-ASA	PMIT.	FIBRAS COX-	Nº
1	+	+	-	-	-	-	-	-	-	TIPO 1	NO	NO	
2	+	+	-	-	-	-	-	-	-	TIPO 1	NO	NO	
3	+	+	-	-	-	-	-	-	-	TIPO 1	NO	NO	
4	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	SI	NO	
5	+	+	-	-	-	-	-	-	-	TIPO 1	NO	NO	
6	+	+	-	-	+	+	-	-	-	TIPO 1	SI	NO	
7	+	+	-	-	-	+	-	-	-	TIPO 1	NO	NO	
8	+	+	-	-	-	-	-	-	-	TIPO 1	NO	NO	
9	+	+	-	-	-	-	-	-	-	TIPO 1	NO	NO	
10	+	+	-	-	-	-	-	-	-	TIPO 1	NO	SI	
11	+	+	-	-	-	+	-	-	-	TIPO 1	NO	NO	
12	+	+	-	-	-	-	-	-	-	TIPO 1	NO	NO	

TABLA 9. Hallazgos en la biopsia muscular de los pacientes con hiperCKemias pauci y asintomáticas (continuación).

PACIENTE	VARIABILIDAD FIBRAS	NÚCLEOS CENTRALES	NECROSIS	FAGOCITOSIS	ATROFIA FIBRAS	HIPERTROFIA	FIBRAS REGENERATIVAS	VACUOLAS RIBETEADAS	FIBROSIS	ATP-ASA	PMIT.	FIBRAS COX-	Nº
13	+	+	-	-	-	-	-	-	-	TIPO 1	SI	NO	
14	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	NO	NO	
15	+	+	-	-	-	+	-	-	-	TIPO 1	NO	SI	2
16	+	+	-	-	-	-	-	-	-	TIPO 1	SI	SI	2
17	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	SI	NO	
18	+	+	-	+	+	+	+	+	+	TIPO 1	NO	NO	
19	+	+	-	-	+	-	-	-	-	TIPO 1	NO	NO	
20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	TIPO 1	SI	NO	
21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SI	NO	
22	+	+	-	-	-	-	-	-	-	TIPO 1	SI	SI	2
23	+	-	-	-	-	-	-	-	-	TIPO 1	NO	SI	3
24	+	+	-	-	+	+	-	-	-	TIPO 1	NO	SI	5
25	+	+	-	-	+	+	+	-	+	TIPO 2	NO	SI	3
26	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	NO	NO	
27	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	NO	NO	
28	++	+	+	-	++	++	-	-	-	-	NO	NO	
29	+	+	-	-	-	-	-	-	-	TIPO 1	NO	NO	
30	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	NO	NO	
31	+	-	-	-	+	+	-	-	+	-	NO	NO	

PMIT: Proliferación mitocondrial.

En los pacientes en los que se encontraron anomalías mitocondriales, se ha llevado a cabo el estudio de la cadena respiratoria mitocondrial en el músculo siendo normal en todos ellos. Se ha completado el estudio mediante genética mitocondrial en seis casos sin encontrarse alteraciones en los genes estudiados (complejos I, III, IV y V).

Por otro lado, se han estudiado mutaciones en el gen *CPT 2* en cinco casos sin detectarse en ninguno de ellos. Se ha realizado cribado para enfermedad de Pompe mediante test de gota seca en todos los pacientes con resultado negativo.

Por tanto, se ha encontrado en base a los hallazgos histológicos, dos tipos de daño muscular en este grupo de pacientes expuestos a fármacos hipolipemiantes, fundamentalmente a estatinas: a) cambios miopáticos inespecíficos en ausencia de infiltrados inflamatorios (72%) y b) cambios miopáticos con alteraciones mitocondriales.

No se han encontrado características clínicas particulares en los pacientes que presentaron alteraciones mitocondriales en la biopsia muscular ni en aquellos pacientes en los que se encontró disminución de calpaina y disferlina. En relación a los hallazgos de EMG en estos pacientes, se detectaron cambios miopáticos en dos de los tres pacientes con déficit de calpaina, siendo normal en el tercero y en el paciente con déficit de disferlina.

2. GRUPO 2

Este grupo está compuesto por 46 pacientes expuestos a tratamiento hipolipemiante (fundamentalmente a estatinas) en los que se sospechó una miopatía al presentar síntomas musculares con desarrollo de debilidad moderada a grave persistente tras la retirada del fármaco.

2.1 Datos demográficos

2.1.1 Género

Veintisiete fueron mujeres (58.7%) y 19 hombres (41.3%).

2.1.2 Edad

La edad media de los pacientes en el momento de inicio de los síntomas fue 64 años (58-71); distribuida por sexo, fue 64 años en los hombres y 66 años en las mujeres.

2.2 Antecedentes

2.2.1 Antecedentes familiares

Sin antecedentes de interés en ningún caso.

2.2.2 Comorbilidades

Se ha encontrado antecedentes de dislipemia en la mayoría de los pacientes (98%) uno de ellos en contexto de dislipemia familiar. Hipertensión arterial en 21 pacientes (46%), diabetes mellitus en 11 (24%), cardiopatía isquémica en 7 (15%), hipotiroidismo en 8 (18%). Dos de los pacientes referían antecedente de fenómeno de Raynaud (4,4%).

En cuanto a los hábitos tóxicos, únicamente presentaban hábito tabáquico dos pacientes (4.4%), mientras que ocho eran ex fumadores (17.4%). Un paciente refería hábito etílico activo (2.2%) y un segundo ex alcoholismo (2.2%).

2.3 Tipo de fármaco hipolipemiente

El tipo de estatina más frecuentemente encontrado ha sido la atorvastatina, con 26 pacientes expuestos (65%) con dosis media de 20 mg día. Se ha encontrado exposición a simvastatina únicamente en siete (17%). El resto de estatinas se expone en las tablas 10 y 11. Un único paciente se encontraba en tratamiento con gemfibrozilo a dosis de 600 mg día y un segundo en tratamiento combinado con atorvastatina y fenofibrato. El tiempo medio de exposición a la estatina ha sido 42 meses (0.26-96), mediana (1st, 3rd Q.) 39 meses (13-60).

TABLA 10. Tipos de estatinas.

ESTATINA	PACIENTES
Atorvastatina	26 (65%)
Simvastatina	7 (17%)
Atorvastatina,simvastatina	3 (7.3%)
Rosuvastatina	2 (4.8%)
Pravastatina	1 (2.4%)
Fluvastatina	1 (2.4%)

TABLA 11. Tipo y dosis estatinas.

DOSIS (mg)	PACIENTES
Fluvastatina 80	1 (100%)
Simvastatina 10	1 (20%)
20	3 (60%)
40	1 (20%)
Pravastatina 10	1 (100%)
Rosuvastatina 10	1 (100%)

2.4 Tratamiento concomitante

Tomaban fármacos concomitantes 26 pacientes. Los fármacos encontrados con mayor frecuencia han sido los inhibidores de la bomba de protones, en 14 pacientes (omeprazol en 10 pacientes y pantoprazol en el resto) y antiagregantes en 13 pacientes (en ocho casos ácido acetil salicílico y en cinco clopidogrel). Se ha encontrado politerapia con beta-bloqueantes en ocho casos, en nueve pacientes politerapia con antagonistas de los receptores de la angiotensina y cinco con IECA. Cinco pacientes se encontraban en tratamiento con calcioantagonistas; ocho con antidiabéticos orales (en su mayoría metformina) y dos con insulina; cuatro con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (sertralina y venlafaxina) y un único paciente con anticoagulantes orales (acenocumarol). Un paciente se encontraba en tratamiento combinado con atorvastatina y fenofibrato en el momento de inicio de los síntomas, previamente había llevado tratamiento con atorvastatina 20 mg día durante más de 20 años.

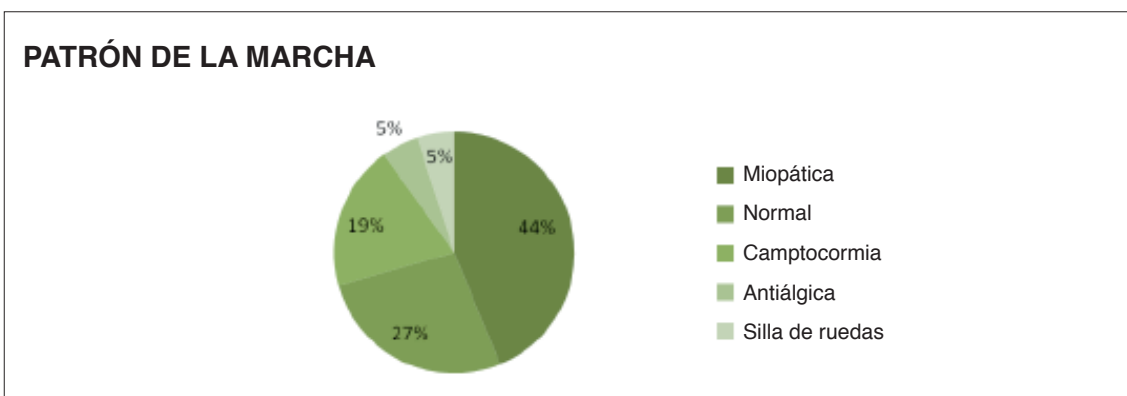
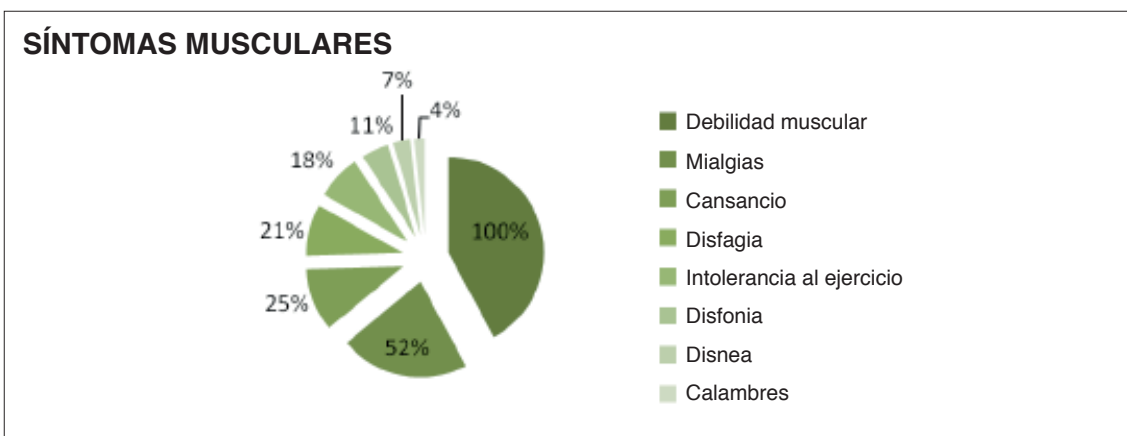
TABLA 12. Otros fármacos concomitantes.

IBP	ANTIAGREGANTES	ARA II	BB	ADO	IECA	CA	AD	ACO
14	13	9	8	8	5	5	4	1

2.5 Características clínicas

El 100% de los pacientes presentaron debilidad muscular. La instauración fue de curso subagudo en 29 (66%), crónico en 12 (27%) y agudo en tres pacientes (7%). La distribución de la debilidad ha sido fundamentalmente proximal en extremidades superiores e inferiores en el 100% de los pacientes; 17 pacientes (35%) presentaban debilidad axial y siete generalizada (15%). Otros síntomas acompañantes fueron mialgias (52%), cansancio (25%), disfagia (21%), intolerancia al ejercicio (18%), disfonía (11%), disnea (7%) y calambres (4%) (figuras 5 y 6). El patrón de la marcha más frecuente fue miopático o balanceante por debilidad de la musculatura de la cintura pélvica (44%). El 19% de los pacientes presentaron una marcha característica en anteroflexión del tronco secundaria a la debilidad de la musculatura paraespinal denominada camptocórmica. Dos pacientes presentaban marcha antiálgica independiente mientras que otros dos precisaron silla de ruedas por imposibilidad para deambular de forma autónoma (5% respectivamente).

Un paciente, de forma característica, desarrolló un cuadro de debilidad proximal y axial de curso agudo y fulminante, acompañado de infiltrados pulmonares con un patrón intersticial, sugestivo de un síndrome antisintetasa.



FIGURAS 5 Y 6. Clínica de los pacientes que han cursado con debilidad muscular significativa. Patrón de la marcha de los pacientes que han cursado con debilidad muscular significativa.

2.6 Datos de laboratorio

2.6.1 Niveles de CK

El 90% de los pacientes presentaron hiperCKemia. La CK máxima media ha sido 4752 UI/L (425-5108). El 45.6% de los pacientes presentaron cifras de CK por debajo de 1000 UI/L, el 26% entre 1000-5000 UI/L y 28.3% presentaron cifras entre 5000-10000 UI/L.

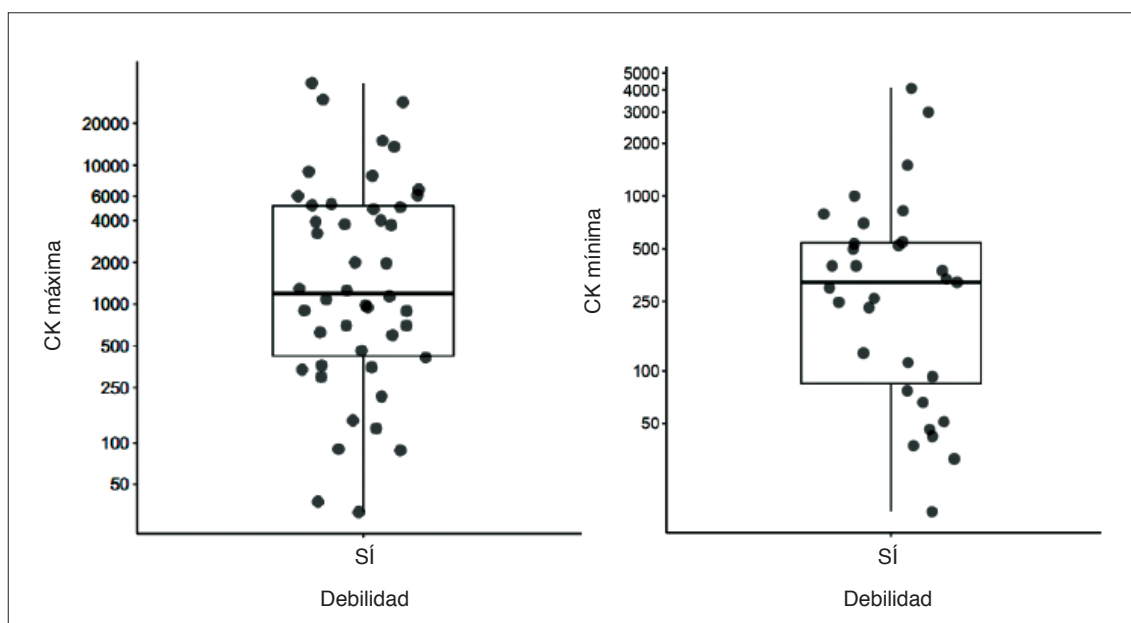


FIGURA 7. CK máxima y mínima (UI/L) en pacientes que han cursado con debilidad muscular significativa.

2.6.2 Autoanticuerpos

Se realizó determinación de ANAs en todos los pacientes con positividad en 10 de ellos, a título 1/80 con patrón moteado en cinco y patrón nucleolar en uno; título 1/160 con patrón nucleolar en tres. No se asociaron a diagnóstico de conectivopatía.

Se ha realizado determinación de anticuerpos anti-HMGCR incluidos en el blot de estudio de miositis en 30 pacientes, con resultado positivo en 11 (36.7%) y negativos en 19 (63.3%). Un paciente presentó positividad fuerte para anticuerpos anti-Ro 52 y anti-Jo 1 que junto con el perfil clínico, reúne las características de un síndrome anti-sintetasa. Un segundo paciente presentó positividad débil para anti-SRP y un tercero para anti-PL 12, también positivo débil.

2.7 Estudios electrofisiológicos

Se ha realizado estudio electromiográfico a 39 pacientes. La mayoría ha presentado un patrón miopático (88%), con actividad espontánea en el 47%. Un único paciente presentaba un patrón mixto (neurógeno-miopático). En cuatro pacientes (10.3%) el estudio fue normal.

2.8 Resonancia magnética muscular

Se ha realizado estudio de imagen muscular mediante resonancia magnética en 33 pacientes (72%), resultando patológica en la mayoría de ellos (94%).

El hallazgo más frecuente ha sido la presencia de edema muscular, expresado como brillo en la secuencia STIR. El edema ha afectado fundamentalmente a la musculatura axial y de cinturas con una distribución simétrica. En aquellos casos en los que se ha observado infiltración grasa y atrofia muscular, éstas han presentado similar localización, a nivel de cinturas y musculatura proximal de extremidades.

TABLA 13. RM muscular en miopatías con debilidad significativa.

PACIENTE	BRILLO STIR	GRUPO MUSCULAR	INFILTRACIÓN GRASA	GRUPO MUSCULAR	E. MERCURI	ATROFIA MUSCULAR	GRUPO MUSCULAR
1	SI	Cintura escapular	NO			SI	Cintura escapular
2	SI	Bíceps, tríceps, deltoides, gemelos, vastos, sartorios, isquiotibiales	NO			SI	Axial, cinturas
3	NO		SI	Cervical Cintura pélvica (glúteos)	2	SI	Axial, cinturas
4	SI	Axial, cinturas, piernas	NO			NO	
5	SI	Cintura pélvica, muslos	NO			NO	
6	SI	Axial, cintura escapular, Glúteos	NO			SI	Axial, cintura escapular, glúteos
7	SI	Proximal miembros inferiores	NO			NO	

TABLA 13. RM muscular en miopatías con debilidad significativa (*continuación*).

PACIENTE	BRILLO STIR	GRUPO MUSCULAR	INFILTRACIÓN GRASA	GRUPO MUSCULAR	E. MERCURI	ATROFIA MUSCULAR	GRUPO MUSCULAR
8	SI	Muslos	NO			NO	
9	SI	Cintura escapular, pectorales, muslos, piernas	NO			NO	
10	SI	Vastos	NO			SI	Global
11	NO		SI			NO	
12	SI	Musculatura abdominal, gemelos internos	NO			NO	
13	SI	Cintura escapular	NO			SI	Cervical, paraespinal, m. torácica, abdominal, pélvica, muslos, piernas
14	SI	Recto anterior derecho, Tibial anterior derecho	NO			NO	
15	SI	Muslos, gemelos, deltoides, supraespinoso	SI	Gemelos, Sóleos	2	NO	
16	SI	Abductores, glúteo mayor, deltoides	SI	Abductores, glúteo mayor, deltoides	2	SI	Abductores bilateral, glúteo mayor, deltoides
17	SI	Cintura escapular, deltoides	SI	Cintura escapular (deltoides) Dorsal (m. paraespinal) Cintura pélvica (glúteo adductor)	2	NO	
18	NO		SI	Glúteos mayores, muslos	2	SI	Glúteos mayores, muslos

TABLA 13. RM muscular en miopatías con debilidad significativa (*continuación*).

PACIENTE	BRILLO STIR	GRUPO MUSCULAR	INFILTRACIÓN GRASA	GRUPO MUSCULAR	E. MERCURI	ATROFIA MUSCULAR	GRUPO MUSCULAR
19	NO		SI	Tórax, dorso, cintura pélvica, CA muslo, CP muslo	3	SI	Cintura pélvica, piernas (sartorios, semitendinosos)
20	NO		SI	Cuádriceps, Vasto lateral		NO	
21	NO		SI	Axial		NO	
22	NO		NO			SI	Supra, infra-espinoso, subescapular, redondos hombro derecho
23	SI	Glúteo izquierdo, cuádriceps derecho	SI	Glúteos, cuádriceps	2	NO	
24	SI	Cintura escapular, Cintura pélvica	NO			NO	
25	NO		SI	Deltoides	2	NO	
26	SI	Muslos	SI	Muslos	4	NO	
27	NO		SI	Musculatura cervical, glúteos, muslos	4	SI	Musculatura cervical, cintura pélvica, glúteos
28	SI	Glúteo mayor izquierdo	SI	Cintura pélvica (glúteos, aductores)	2	NO	
29	NO		SI	Cintura escapular, tórax Dorso Cintura pélvica CA muslo CP muslo	2 3 2 2 3-4	NO	

2.9 Características anatomopatológicas

En la biopsia muscular se han encontrado características inflamatorias en el 75% de los pacientes y no inflamatorias en el 25%:

- Características inflamatorias (75%):
 - Miopático necrotizante inmunomediado (39%).
 - Miopatía inflamatoria inespecífica (16%).
 - Polimiositis (7%).
 - Miopatía por cuerpos de inclusión (4.5%).
 - Miopatía inflamatoria *border-line* necrotizante-polimiositis (4.5%).
 - Miopatía inmune con patología perimisial (4%).
- Características no inflamatorias (25%):
 - Con alteraciones mitocondriales.
 - Sin alteraciones mitocondriales.

Mediante hematoxilina-eosina la totalidad de los pacientes han presentado variabilidad en el tamaño de las fibras y presencia de núcleos centrales el 85%. Se ha encontrado necrosis de las fibras musculares en el 59% de los pacientes, fenómeno de fagocitosis en 20 (47.6%), atrofia de fibras en el 78.6%, hipertrofia en diez pacientes (23.8%); fibras regenerativas en 25 (58%) y presencia de vacuolas ribeteadas únicamente en tres pacientes (7%). Se ha observado proliferación mitocondrial en 12 (28%), presencia de fibras COX negativas en 15 (35%) y fibras rojo-rotas únicamente en un caso.

En 19 biopsias (43.2%) se ha observado celularidad inflamatoria conformando infiltrados inflamatorios.

El patrón histológico más frecuentemente encontrado ha sido una miopatía necrotizante en el 39% de los pacientes. Esta miopatía se caracteriza por presentar necrosis significativa y de forma simultánea, fibras regenerativas, en ausencia o escasa presencia, de infiltrados inflamatorios. Los infiltrados inflamatorios, en los casos en los que han estado presentes, estaban constituidos fundamentalmente por macrófagos (células CD68) cuantitativamente escasos a excepción de cinco casos en los que la celularidad macrofágica era abundante.

En 20 pacientes (45.4%) apareció expresión de MHC en la superficie de algunas fibras musculares, y en el interior de algunas fibras necróticas. En 17 casos (39.5%) se observaron depósitos de la fracción C5b9 del complemento en vasos de mediano calibre y en capilares. En dos pacientes se encontró un patrón histológico necrotizante en ausencia de celularidad

inflamatoria, expresión de MHC-I ni de depósitos de complemento. Uno de estos pacientes presentaba fibras necróticas junto con fibras regenerativas, y el segundo, fibras necróticas y atróficas así como hipertróficas en ausencia de fibras regenerativas. Uno de estos pacientes sin expresión inflamatoria en la biopsia muscular presentó positividad para anticuerpos anti-HMGCR lo que apuntaría a un mecanismo patogénico inmunomediado.

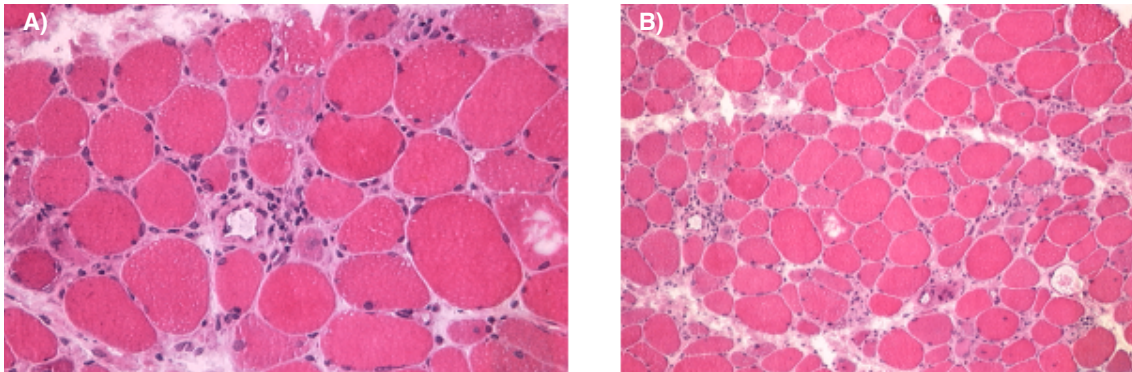


FIGURA 8. HE en MNI con abundantes macrófagos: A) fibras necróticas y atróficas. B) Abundantes Infiltrados de macrófagos en conectivo endomisial y yuxtavascular.

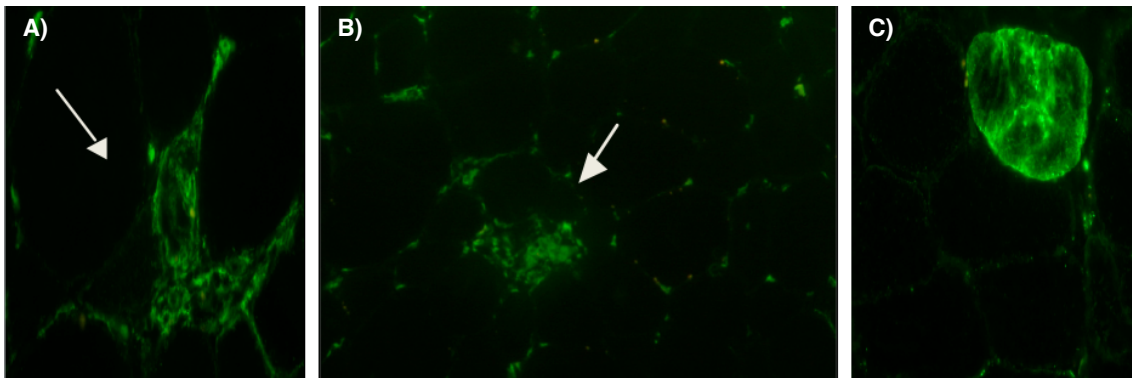


FIGURA 9. IF en MNI con abundantes macrófagos: En verde: A y B) Numerosos CD68. Ausencia de células CD8+ (linfocitos T citotóxicos). C) C5b9.

TABLA 14. Hallazgos en la biopsia muscular de los pacientes con MNI.

PACIENTE	VARIA-BILIDAD FIBRAS	NÚCLEOS CENTRALES	NECRO-SIS	FAGOCI-TOSIS	ATROFIA FIBRAS	HIPER-TROFIA	FIBRAS REGENE-RATIVAS	VACUOLAS RIBE-TEADAS	FIBRO-SIS
1	-	-	+	+	-	-	-	-	-
2	+	+	+	+	-	-	+	-	+
3	+	-	+	-	+	-	+	-	-
4	+	-	+	+	+	-	+	-	-
5	+	-	+	+	+	-	-	-	-
6	+	+	+	+	+	+	-	-	+
7	+	+	+	+	+	+	-	-	+
8	+	+	+	+	+	+	+	-	-
9	+	+	+	+	-	-	+	-	-
10	+	+	+	+	+	-	+	-	+
11	+	+	+	+	+	-	+	-	-
12	+	+	+	+	+	+	+	-	-
13	+	+	+	+	-	-	+	-	+
14	+	+	+	+	+	-	+	-	-
15	+	-	++	+	+	+	+	-	+
16	-	-	+	-	-	-	+++	-	-
17	+	+	+	+	+	+	+	-	+

TABLA 15. IF en la biopsia muscular de los pacientes con MNI.

PACIENTE	CD8	CD4	CD68	MHC	C5b9
1	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo
2	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
3	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo
4	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo
5	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo
6	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo
8	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo
9	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo
10	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo
11	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
12	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
13	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo
14	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
15	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo

Las biopsias de tres pacientes (7%) reunían los criterios clásicos de polimiositis. En las biopsias musculares se encontraron cambios miopáticos con infiltrados inflamatorios constituidos fundamentalmente por linfocitos T CD8. En dos de ellos se encontró también alguna fibra necrótica y regenerativa; asimismo se observaron macrófagos en todos los casos aunque en escasa cuantía, así como expresión de MHC-I en el sarcolema de las fibras musculares de forma difusa.

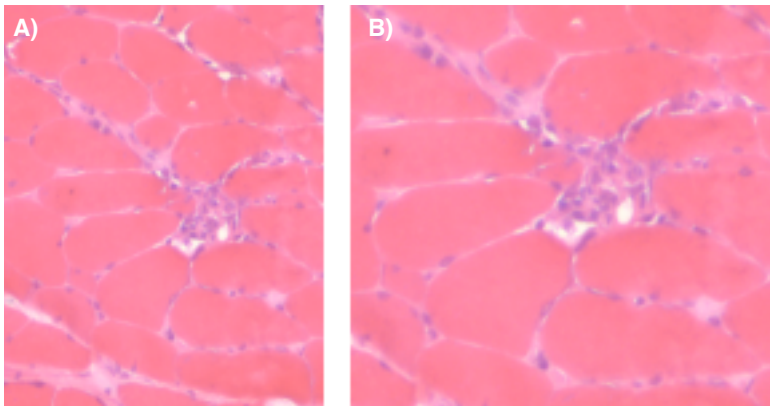


FIGURA 10. HE en PM.

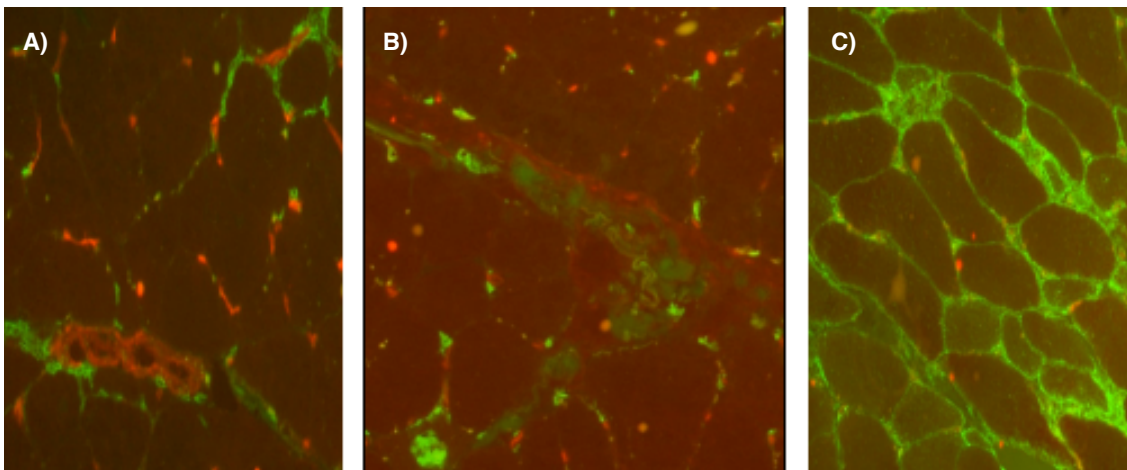


FIGURA 11. IF en PM. En verde: A. CD 8. B. CD68. C. MHC-I. En rojo: capilares.

TABLA 16. Hallazgos en la biopsia muscular de los pacientes con PM.

PACIENTE	VARIA-BILIDAD FIBRAS	NÚCLEOS CENTRALES	NECRO-SIS	FAGOCI-TOSIS	ATROFIA FIBRAS	HIPER-TROFIA	FIBRAS REGENE-RATIVAS	VACUOLAS RIBE-TEADAS	FIBRO-SIS
1	+	+	-	-	+	-	-	-	-
2	+	+	+	-	+	-	+	-	-
3	+	+	+	+	+	-	+	-	-

TABLA 17. IF en la biopsia muscular de los pacientes con PM.

PACIENTE	CD8	CD4	CD68	MHC	C5b9
1	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo
2	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo
3	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo

En dos pacientes (4.5%) se han encontrado hallazgos compatibles con IBM. En ellos se han observado mediante la HE variabilidad en el tamaño de las fibras, centralización nuclear y muy escasa necrosis, en presencia de vacuolas ribeteadas de forma característica. Ambos presentaban fibras COX negativas siendo en uno de ellos más abundantes. En un caso, mediante el tricrómico de Engel se observaron depósitos granulares subsarcolémicos e intermiofibrilares y en un segundo, aumento de material PAS positivo en forma de grumos con similar localización. Mediante IF se observó positividad para linfocitos T CD8 en un caso y en el segundo para CD68; en ambos aparecía expresión de MHC.

TABLA 18. Hallazgos en la biopsia muscular de los pacientes con IBM.

PACIENTE	VARIABILIDAD FIBRAS	NÚCLEOS CENTRALES	NECROSIS	FAGOCITOSIS	ATROFIA FIBRAS	HIPERTROFIA	FIBRAS REGENERATIVAS	VACUOLAS RIBETEADAS	FIBROSIS
1	+	+	+	+	+	-	+	+	-
2	+	+	+	-	+	-	+	+	+

TABLA 19. IF en la biopsia muscular de los pacientes con IBM.

PACIENTE	CD8	CD4	CD68	MHC	C5b9
1	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
2	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo

Cabe describir de forma independiente cuatro pacientes con un patrón de miopatía inflamatoria característico y diferenciado:

En un primer caso, mediante HE se ha observado variabilidad en el tamaño de las fibras y centralización nuclear, atrofia y alguna fibra COX negativa. Mediante IF el patrón MHC-I

era perifascicular y el marcaje para C5b9 apareció de forma intensa en vasos perimisiales, definiéndose como una *miopatía inflamatoria autoinmune perimisial como variante de dermatomiositis*.

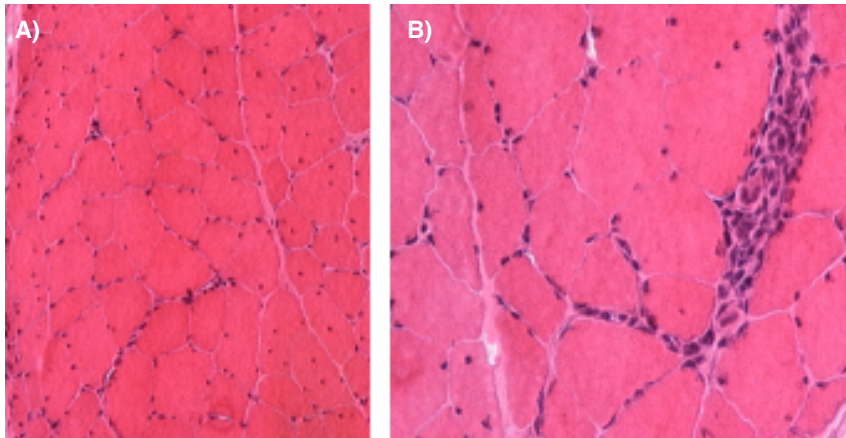


FIGURA 12. HE en miopatía inflamatoria autoinmune perimisial.

En un segundo caso, la biopsia muscular del paciente, presentaba mediante HE, una arquitectura de las fibras musculares levemente alterada por la presencia de focos de fibrosis endomisial, junto con aumento de la variabilidad en el tamaño y forma de las fibras, en presencia de alguna fibra hipertrófica y atrófica de forma aislada. Aparecían de forma frecuente fibras necróticas, alguna de ellas con fagocitosis y alguna fibra regenerativa. Mediante las técnicas de inmunofluorescencia, el MHC-I se expresaba en las membranas de las fibras musculares de forma parcheada y preferentemente a nivel perifascicular. Se observó abundante celularidad inflamatoria con distribución perimisial y endomisial, sobre todo alrededor de las fibras necróticas a expensas fundamentalmente de macrófagos (CD 68); ocasionalmente y de forma dispersa, se encontraron también linfocitos CD 4. El C5b9 se expresaba intensamente en fibras necróticas. Todo ello, fue diagnóstico de una miopatía inmune con patología perimisial, como en el caso anterior, pero en este paciente en el contexto de un síndrome clínico e inmunológico del perfil anti-sintetasa.

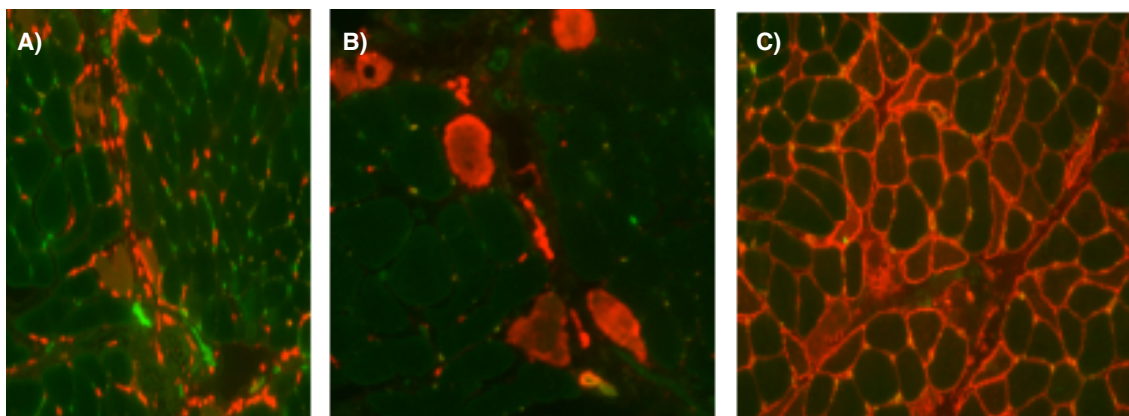


FIGURA 13. IF en miopatía inflamatoria autoinmune perimisial. En rojo: A. CD 68. B.C5b9. C. MHC-I. En verde: capilares.

En otros dos casos, se ha encontrado variabilidad en el tamaño de las fibras, junto con centralización nuclear y atrofia frecuente, en presencia de algunas fibras necróticas, fagocitosis y escasas fibras regenerativas, que podría remedar un patrón de miopatía necrotizante. Sin embargo el análisis mediante IF muestra muy abundante celularidad a expensas principalmente de linfocitos CD 8, aunque también aparece positividad para CD 68 y marcaje de C5b9 en el interior de las fibras musculares necróticas en ausencia de expresión de MHC en un caso. Por todo ello, encontramos rasgos necrotizantes pero en presencia de una celularidad excesiva para este subgrupo y en ausencia de expresión de MHC en un caso, lo que lleva a la definición de *miopatía inflamatoria border-line necrotizante-polimiositis* en estos dos pacientes.

TABLA 20. Hallazgos en la biopsia muscular de los pacientes con miopatía inflamatoria border-line necrotizante-polimiositis.

PACIENTE	VARIA-BILIDAD FIBRAS	NÚCLEOS CENTRALES	NECRO-SIS	FAGOCI-TOSIS	ATROFIA FIBRAS	HIPER-TROFIA	FIBRAS REGENE-RATIVAS	VACUOLAS RIBE-TEADAS	FIBRO-SIS
1	+	-	+	+	-	-	+	-	-
2	+	+	+	+	+++	-	+	-	+

TABLA 21. IF en la biopsia muscular de los pacientes con miopatía inflamatoria border-line necrotizante-polimiositis.

PACIENTE	CD8	CD4	CD68	MHC	C5b9
1	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo
2	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo

En siete pacientes (16%) se han encontrado cambios miopáticos en presencia de infiltrados inflamatorios, sin cumplir criterios definitorios de un determinado tipo de miopatía inflamatoria. Por ello, se han catalogado bajo el epígrafe de *miopatías inflamatorias inespecíficas*. Las principales características de las biopsias musculares en estos pacientes se describen a continuación:

Paciente 1: presentaba atrofia muy frecuente, centralización nuclear, fibrosis extensa, vacuolas ribeteadas y alguna fibra regenerativa, en ausencia de necrosis. Se encontró una sola fibra COX negativa. Las técnicas de inmunofluorescencia pusieron de manifiesto infiltrados inflamatorios constituidos por escasos macrófagos (CD 68). Por tanto, los rasgos distróficos degenerativos, en presencia de vacuolas ribeteadas y escasos macrófagos, en ausencia de CD8 ni sobreexpresión de MHC, sugiere un perfil histológico a caballo entre una miopatía necrotizante y una miopatía por cuerpos de inclusión.

Paciente 2: presentaba variabilidad en el tamaño de las fibras musculares y centralización nuclear; asimismo se observaron abundantes fibras regenerativas en ausencia de necrosis ni fagocitosis. Mediante técnicas de inmunofluorescencia apareció positividad para CD 68 en escasa cuantía.

Paciente 3: se encontró variabilidad en el tamaño de las fibras, centralización nuclear, necrosis en una única fibra, ocasionalmente, fibras regenerativas y alguna fibra atrófica aislada. Se observó presencia de tres fibras COX negativas. Mediante técnicas de IF apareció positividad para CD68 alrededor de una única fibra. Una o dos fibras necrosadas expresaron MHC. Por todo ello, dada la escasez de fibras necróticas se ha diagnosticado bajo el epígrafe de miopatía inflamatoria inespecífica con algún rasgo necrotizante.

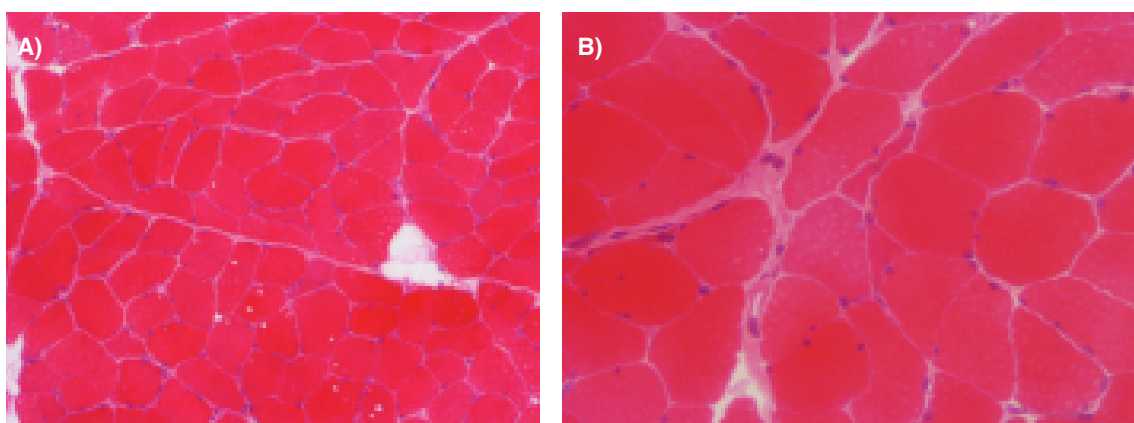


FIGURA 14. HE en miopatía inflamatoria inespecífica.

Paciente 4: presentó abundante variabilidad en el tamaño de las fibras, centralización nuclear, atrofia e hipertrofia de fibras así como fibrosis moderada. Mediante IF la celularidad inflamatoria estaba constituida por infiltrados CD8 positivos abundantes, sobre todo en el perimio, y también CD 68 muy abundantes a nivel perifascicular y en el endomio. Apareció expresión de MHC-I en el conectivo endomysial de todos los fascículos musculares.

Paciente 5: presentaba también variabilidad en el tamaño de las fibras y centralización nuclear, necrosis escasa y fagocitosis, fibras regenerativas y fibrosis. En las tinciones de IF apareció de forma significativa celularidad inflamatoria constituida fundamentalmente por CD68 muy abundantes y CD 8 abundantes aunque en menor cuantía. Se observó también expresión de MHC. Por todo ello, este paciente fue diagnosticado de una *miopatía inflamatoria con abundantes macrófagos*.

Paciente 6: en este paciente se observó al igual que en el resto, variabilidad en el tamaño y forma de las fibras con presencia de centralización nuclear aunque en escasa cuantía, en ausencia de fibras necróticas. Se apreciaron fibras regenerativas, aunque escasas. Mediante las técnicas de IF apareció celularidad inflamatoria con positividad dispersa para CD 68, preferentemente a nivel perimisial así como expresión de MHC.

Paciente 7: en este paciente, se observó variabilidad en el tamaño de las fibras y presencia de núcleos centrales, en ausencia de necrosis, fagocitosis, atrofia ni hipertrofia de fibras musculares. Aparecían fibras regenerativas. Los infiltrados inflamatorios estaban constituidos por linfocitos T CD4.

TABLA 22. Hallazgos en la biopsia muscular de los pacientes con miopatía inflamatoria inespecífica.

PACIENTE	VARIABILIDAD FIBRAS	NÚCLEOS CENTRALES	NECROSIS	FAGOCITOSIS	ATROFIA FIBRAS	HIPERTROFIA	FIBRAS REGENERATIVAS	VACUOLAS RIBETEADAS	FIBROSIS
1	+	+	-	-	+	-	+++	-	-
2	+	+	+	-	+	-	+	-	-
3	+	+	-	-	+	+	-	-	++
4	+	+	-	-	+++	-	+	+	++
5	+	+	+	+	-	-	+	-	+
6	+	+	-	-	-	-	+	-	-
7	+	-	-	+	-	-	+	-	-

TABLA 23. IF en la biopsia muscular de los pacientes con miopatía inflamatoria inespecífica.

PACIENTE	CD8	CD4	CD68	MHC	C5b9
1	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo
2	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo
3	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo
4	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo
5	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo
6	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
7	Pendiente	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo

En el 25% de las biopsias del grupo 2 se ha encontrado un patrón histológico miopático/distrófico sin necrosis ni infiltrados inflamatorios sugerente de un daño muscular de tipo tóxico o estructural no inflamatorio. En seis de estos pacientes se encontraron alteraciones mitocondriales (54.5%); estas han consistido en anomalías estructurales mediante la tinción NADH con presencia de fibras con grumos reactivos subsarcolémicos, alguna fibra “*rojo rota*” en un caso y fibras COX negativas en escasa cantidad en todos ellos. No se han encontrado alteraciones en la cadena respiratoria ni en la genética mitocondrial en ninguno de estos pacientes.

2.10 Correlación clínico-patológica

En el segundo grupo se intentó establecer una relación entre los hallazgos patológicos y las características clínicas y de laboratorio. En ese sentido podemos diferenciar:

Miopatías necrotizantes inmunomediadas

Los 17 pacientes que presentaban características histopatológicas compatibles con una miopatía necrotizante presentaron en su mayoría (82%) una clínica de instauración subaguda (en semanas), salvo en un caso en el que el inicio fue agudo (en días) y un segundo caso en el que el inicio fue crónico (instauración en meses). La edad media fue 63 años (8.56) y con predominio del sexo femenino (76.47%).

La totalidad de los pacientes cursaron con debilidad de la musculatura proximal tanto en extremidades superiores como en inferiores, salvo en un paciente que únicamente presentaba debilidad de extremidades superiores; en ocho pacientes (47%), ésta se acompañó de debilidad significativa de la musculatura axial. Debido a la debilidad de la musculatura axial paraespinal, estos pacientes presentaban un patrón característico de la marcha en anteroflexión denominada camptocormia. Un paciente desarrolló debilidad cervical grave. Tres pacientes también desarrollaron debilidad distal (17.6%). El síntoma que acompañó a la debilidad con más frecuencia fueron las mialgias, que aquejaban seis pacientes (35%); cuatro pacientes manifestaban cansancio (23.5%), y tres intolerancia al ejercicio (17.6%). Apareció disfagia en cinco pacientes (29%), disfonía en cuatro (23.5%), y disnea en un único caso (5.8%). Dos pacientes asociaron una pérdida ponderal significativa, en uno de ellos de forma secundaria a la disfagia. Tres pacientes llegaron a precisar silla de ruedas por la gravedad de la debilidad proximal en extremidades inferiores que imposibilitaba la marcha.

La mayoría de estos pacientes (88%) presentaron niveles de CK elevados a título muy alto por encima de 1000 UI/L.

Se ha encontrado positividad para anticuerpos anti-HMGCR en ocho pacientes (47%). Los pacientes anti-HMGCR positivos presentaron un cuadro clínico similar. Cursaron con debilidad de predominio proximal tanto en extremidades superiores como inferiores y en dos casos con afectación axial de curso agudo en un caso y subagudo en los demás. La debilidad se acompañó de mialgias en dos casos, intolerancia al ejercicio en otros dos y cansancio en tres pacientes. Un paciente presentó disfagia y un segundo disfonía. Ningún paciente presentó disnea. La marcha fue miopática en seis de los pacientes y en ningún caso apareció camptocormia. Todos los pacientes presentaron elevación de CK a título muy elevado. Los hallazgos en la biopsia muscular son similares a los encontrados en los casos de miopatía necrotizante no asociada a anticuerpos anti-HMGCR. Cabe destacar la presencia de abundantes macrófagos en tres casos; uno de ellos fue diagnosticado de forma simultánea de un tumor renal (hipernefroma) en paciente bajo tratamiento con Atorvastatina. Tras el tratamiento quirúrgico del tumor el paciente presentó remisión completa de la clínica muscular. En este caso, la activación del mecanismo autoinmune podría ser secundaria al tumor.

En el estudio electromiográfico se encontró un patrón miopático en el 58.8% de los casos, con actividad espontánea en reposo, en forma de fibrilaciones, ondas positivas y descargas repetitivas complejas en nueve pacientes (53%).

En el estudio de imagen muscular mediante RM se encontró con mayor frecuencia edema y atrofia de distribución proximal (en cintura escapular y pélvica), en dos casos también se encontró edema en piernas (gemelos).

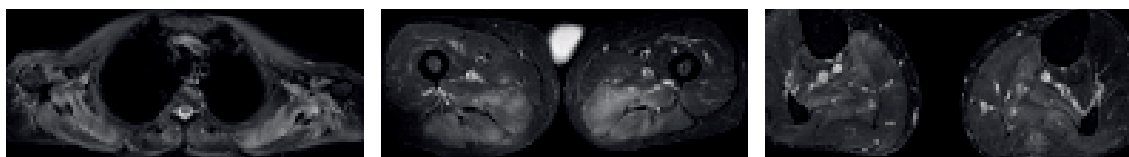


FIGURA 15. Brillo en STIR (edema) en RM muscular de paciente con MNI.

La biopsia mostró un patrón compatible con una miopatía necrotizante. Este tipo de daño muscular se caracteriza por la presencia de fibras necróticas y regenerativas. Asimismo, se ha encontrado con frecuencia atrofia y centralización nuclear y con menor frecuencia hipertrofia de fibras musculares. Se ha encontrado infiltrados inflamatorios en la mayoría de los casos cuantitativamente escasos. Las técnicas de inmunofluorescencia han permitido caracterizar estos infiltrados, estando constituidos a base de macrófagos (linfocitos CD 68). En algunos casos se observó expresión de MHC-I en la superficie de algunas fibras musculares y en el interior de algunas fibras necróticas. No fue infrecuente encontrar depósitos de la fracción C5b9 del complemento en vasos de mediano calibre y en capilares.

Miopatías inflamatorias no necrotizantes

Miopatías inflamatorias inespecíficas

En este grupo se han incluido un total de siete pacientes (16%). La edad media fue 67 años (8.5), mediana 70 años (66.5-71). Hubo un ligero predominio de mujeres (57%) en este grupo. Todos ellos debutaron con debilidad muscular de curso subagudo junto con mialgias en seis pacientes, intolerancia al ejercicio en otros dos, y cansancio en uno de ellos. La debilidad fue de distribución proximal en extremidades superiores e inferiores. Dos pacientes desarrollaron también debilidad de la musculatura axial. Un paciente presentó disfagia. En la mayoría la marcha fue miopática. En cuanto a los datos de laboratorio, la CK aumentó en rango muy elevado en cinco pacientes. Se determinaron los anticuerpos anti-HMGCR en todos los pacientes con positividad en dos de ellos. Los dos pacientes con positividad para anticuerpos anti-HMGCR debutaron con cifras muy elevadas de CK pero sin características clínicas diferenciales respecto a los pacientes seronegativos. Se realizó RM muscular en seis paciente siendo patológica en cuatro de ellos. Los hallazgos más frecuentes en la RM fueron edema en musculatura proximal, sobre todo en muslos, glúteos y cuádriceps, así como en extremidades superiores a nivel de musculatura escapular, pectoral, bíceps y deltoides. El EMG mostró un patrón miopático en cinco pacientes, con actividad espontánea en tres de ellos.

Todos los pacientes habían estado expuestos a la Atorvastatina a dosis variable (cuatro 20 mg día, dos 10 mg día y uno de ellos 80 mg).

En las biopsias musculares se encontraron cambios miopáticos inespecíficos. La celularidad inflamatoria mediante las técnicas de inmunofluorescencia, estaba constituida en su mayoría por macrófagos (CD68 en seis pacientes), presencia de linfocitos T CD 8 en tres y CD4 en único paciente. Se encontró sobreexpresión del MHC-I en tres pacientes. En ningún paciente se encontró positividad para C5b9.

Los hallazgos patológicos en estos pacientes son diagnósticos de una miopatía inflamatoria con presencia de macrófagos en su mayoría sin llegar a cumplir criterios de miopatía necrotizante u otro patrón inflamatorio concreto. Por ello, se han englobado bajo el epígrafe de miopatías inflamatorias inespecíficas.

Polimiositis

Las características clínicas, de laboratorio y anatomopatológicas de los pacientes diagnosticados de polimiositis se exponen a continuación:

Paciente 1: mujer de 78 años con antecedente de fenómeno de Raynaud en tratamiento con Atorvastatina 40 mg durante 72 meses. Desarrolló de forma subaguda debilidad muscular en extremidades inferiores con extensión progresiva a superiores junto con disfonía y disnea. En el examen presentaba debilidad axial y proximal con imposibilidad para la marcha autónoma. En esta paciente no se elevaron las cifras de CK. La RM muscular mostraba edema en musculatura de la pared torácica y abdominal, cintura pélvica, cuádriceps y piernas junto con infiltración grasa. El estudio EMG mostró un patrón miopático con actividad espontánea.

Paciente 2: varón de 71 años expuesto durante 16 meses a Fluvastatina 80 mg día, que presentó un cuadro de instauración en meses en forma de poliartralgias, rigidez y debilidad proximal de predominio en extremidades inferiores. En el examen muscular presentaba debilidad de cinturas simétrica junto con atrofia de cuádriceps y glúteos de forma bilateral. La marcha era miopática autónoma. Presentó elevación de CK a títulos muy altos (CK máxima 15000 UI/L). El estudio EMG mostró un patrón miopático sin actividad espontánea.

Paciente 3: mujer de 52 años con antecedente de fenómeno de Raynaud y exposición a Atorvastatina, que desarrolló un cuadro crónico de un año y medio de evolución consistente en mialgias y debilidad. En el examen muscular presentaba debilidad muscular proximal en las cuatro extremidades. La marcha era miopática. Las cifras de CK se elevaron hasta un máximo de 900 UI/L. En la RM presentaba edema en el vientre distal del músculo vasto interno y vasto externo de la pierna derecha así como atrofia global. El EMG fue miopático con actividad espontánea.

La biopsia muscular fue diagnóstica de PM en estos tres pacientes. En ella, se encontraron cambios miopáticos en forma de variabilidad en el tamaño de las fibras, presencia de fibras atróficas en los tres casos; centralización nuclear, fibras regenerativas y necrosis en dos;

fenómeno de fagocitosis en un único caso y presencia de dos fibras COX negativas. En todos ellos, mediante técnicas de IF, hubo infiltrados inflamatorios constituidos fundamentalmente por linfocitos T CD8; presencia también de CD68 en los tres pacientes aunque de forma aislada y formando parte de algún infiltrado. Se observó expresión de MHC-I en el sarcolema de las fibras musculares.

Miopatías por cuerpos de inclusión

Los dos pacientes diagnosticados de IBM por los hallazgos patológicos, presentaron un patrón clínico similar, en forma de debilidad progresiva de ambas cinturas. Ambos pacientes fueron varones de 63 y 79 años respectivamente. Habían estado expuestos uno de ellos a Atorvastatina 20 mg y el segundo a Gemfibrozilo a dosis de 600 mg día. En la exploración, un paciente presentaba debilidad proximal y distal en extremidades inferiores (debilidad para la dorsiflexión pie izquierdo y flexión rodillas), junto a debilidad axial troncular con desarrollo de camptocormia, de forma similar a lo observado también en algunas formas necrotizantes.

Los niveles de CK en ambos se elevaron de forma moderada. En uno de ellos se llevó a cabo una RM en la que se observaba edema en muslos, con predominio en el compartimento anterior. En ambos, se encontró un patrón electromiográfico miopático con presencia de actividad espontánea.

En las biopsias se apreciaron cambios miopáticos. De forma característica aparecían vacuolas ribeteadas junto a agregados protéicos e infiltrados inflamatorios, aunque en escasa cuantía, constituidos por linfocitos T CD 8. Se observó también presencia de fibras COX negativas en un paciente.

Miopatía inmune con patología perimisial

En la serie aparecen dos pacientes con este patrón.

Paciente 1: varón de 65 años expuesto a Atorvastatina 10 mg durante unos 60 meses que desarrolló un cuadro de curso crónico, consistente en debilidad progresiva de cintura pelviana y mialgias. Presentaba como antecedentes gammapatía monoclonal y positividad para anticuerpos antifosfolípido. En el examen muscular se observó debilidad proximal de predominio en cintura pélvica y más leve en cintura escapular. La CK se elevó hasta 700 UI/L y el electromiograma mostró un patrón miopático con presencia de actividad espontánea en reposo. En la RM muscular aparecía edema en la musculatura de cintura pelviana y muslos, de predominio anterior. La biopsia muscular de este paciente se caracterizó por cambios miopáticos y atrofia perifascicular. Se observó un infiltrado inflamatorio de distribución

perimisial. Aparecieron depósitos de complemento en vasos medianos así como expresión de MHC-I en fibras perifasciculares y en el perimio. Así pues, la biopsia muscular fue compatible con una miopatía inmune con patología perimisial.

Paciente 2: cabe distinguir un paciente que según las últimas clasificaciones de las miopatías inflamatorias, se describiría de forma diferenciada como *síndrome anti-sintetasa*. Se trata de un varón de 70 años en tratamiento con Atorvastatina a dosis elevada (80 mg día) durante un mes, que desarrolló un cuadro agudo de debilidad proximal en extremidades superiores e inferiores junto con afectación de la musculatura axial y elevación de CK a título alto (CK máxima 4000 UI/L). Los anticuerpos anti-HMGCR fueron negativos pero apareció positividad fuerte para anticuerpos anti-Ro 52 y anti-Jo 1. Este paciente presentó un curso muy grave y fulminante, desarrollando infiltrados pulmonares con patrón intersticial.

En la biopsia muscular se encontró un patrón compatible con una miopatía inmune con patología perimisial. Aparecía necrosis abundante de las fibras musculares así como fenómenos de fagocitosis, atrofia, fibrosis, hipertrofia y algunas fibras regenerativas. Los infiltrados inflamatorios estaban constituidos fundamentalmente por macrófagos y de forma aislada se observaron linfocitos T CD4. Apareció expresión para MHC-I en las membranas de las fibras musculares de forma parcheada y preferentemente perifascicular y depósitos de complemento en las fibras necróticas. El curso clínico, la positividad para anticuerpos del grupo anti-sintetasa, así como los hallazgos de la biopsia muscular, fueron diagnósticos en este paciente, de una miopatía inmune con patología perimisial de *perfil anti-sintetasa*.

Miopatía inflamatoria border-line necrotizante-polimiositis

Paciente 1: varón de 64 años que desarrolló un cuadro de debilidad progresiva con instauración subaguda en el contexto de exposición a la Atorvastatina a dosis de 10 mg día durante 60 meses. El paciente presentaba debilidad proximal de extremidades acompañada de mialgias y disfagia. La CK se elevó a título elevado (2000 UI/L). El EMG fue miopático con actividad espontánea. En la RM muscular se encontraron cambios inflamatorios con presencia de edema en músculos maseteros, musculatura pterigoidea, esplenio, semiespinoso, cintura escapular, pectorales, pared torácica, ileopsoas, glúteos y aductores. Asimismo, presentó un patrón de atrofia muscular con la misma distribución.

En la biopsia muscular se encontró variabilidad en el tamaño de las fibras musculares, junto con centralización nuclear, fenómenos de necrosis y fagocitosis de fibras, así como atrofia frecuente, fibrosis y escasas fibras regenerativas. Junto a los cambios miopáticos descritos, se observó abundante celularidad inflamatoria, a expensas sobre todo de linfocitos T CD8, apareciendo también macrófagos y depósitos de complemento (C5b9) en las fibras necróticas. A pesar de la existencia de necrosis de fibras musculares de forma significativa,

una abundante celularidad inflamatoria que no es típica de las miopatías necrotizantes, hace que la definamos como *miopatía inflamatoria border-line entre polimiositis y miopatía necrotizante*, al compartir rasgos comunes entre ambas entidades.

Paciente 2: mujer de 72 años que desarrolló un cuadro de debilidad muscular crónica de predominio proximal y en extremidades inferiores, junto con clínica de disfagia y mialgias. La debilidad en extremidades inferiores condicionaba un patrón de la marcha miopático. La paciente estaba expuesta a tratamiento con Simvastatina a dosis de 20 mg día. La CK se elevó en rango moderado. El EMG fue miopático con actividad espontánea. En la RM se observó atrofia de musculatura axial y de cinturas con edema expresado por brillo en secuencia STIR localizado en bíceps, tríceps, deltoides derecho, gemelos, vastos, sartorio e isquiotibiales. En la biopsia muscular se encontraron cambios miopáticos. Los infiltrados inflamatorios estaban constituidos por linfocitos CD8 y macrófagos muy abundantes en endomisio y perimisio. Asimismo, apareció expresión de MHC en algunas fibras atroficas y depósitos de complemento en algún vaso de mayor tamaño.

En los dos casos descritos, la presencia de significativa necrosis de fibras musculares junto con abundante celularidad inflamatoria, que no es típica de las miopatías necrotizantes, hace que definamos como *miopatía inflamatoria border-line entre polimiositis y miopatía necrotizante*, al compartir rasgos anatomopatológicos de ambas entidades.

Miopatías No Inflamatorias

En este apartado englobamos un grupo heterogéneo de pacientes que ha desarrollado debilidad muscular tras la exposición a estatinas en los que en la biopsia muscular no se han encontrado hallazgos diagnósticos de una miopatía inflamatoria.

Está constituido por once pacientes; cinco mujeres y seis hombres, con edad media 59.91 (14.62), mediana 57 años (49.5, 72.5). La distribución por sexo fue 54.5% hombres y 45.4% mujeres. Todos ellos desarrollaron debilidad muscular durante el tratamiento con estatinas. Cuatro pacientes cursaron de forma subaguda, cinco de forma crónica y uno de ellos con carácter agudo. La estatina encontrada con mayor frecuencia ha sido la Atorvastatina en siete pacientes. Todos ellos desarrollaron debilidad proximal, cinco de ellos junto con debilidad de la musculatura axial; en dos se observó también debilidad de distribución distal. Dos pacientes presentaban marcha miopática y uno de ellos desarrolló camptocormia como consecuencia de la debilidad de la musculatura axial. Junto a la debilidad muscular, siete pacientes aquejaban mialgias, cinco cansancio, tres intolerancia al ejercicio y dos calambres; un paciente asoció disfagia y un segundo disnea. La CK máxima se elevó en todos ellos en rango alto, con CK media 1090.82 UI/L (1336.52), mediana 600 UI/L (344, 938.5). Se determinaron los anticuerpos anti-HMGCR en ocho pacientes, con positividad únicamente en uno de ellos y negatividad en los siete restantes. A destacar, que el paciente con positividad para anticuerpos anti-

HMGCR disponía de una primera biopsia con cambios distróficos inespecíficos. Sin embargo, posteriormente presentó empeoramiento clínico con aumento de la debilidad muscular, momento en el que se realizó la determinación de los anticuerpos; probablemente una segunda biopsia muscular habría mostrado una miopatía necrotizante inmumomediada. La RM ha sido patológica en diez casos, observándose de forma predominante, un patrón de inflamación (edema) e infiltración grasa en musculatura proximal de cinturas. Asimismo, el estudio EMG ha sido patológico en la totalidad de los pacientes con un patrón miopático; sólo se ha observado actividad espontánea en dos pacientes.

En la biopsia muscular se encontraron cambios miopáticos inespecíficos en la totalidad de los pacientes, apareciendo anomalías mitocondriales en seis de ellos. Las anomalías mitocondriales consistían en proliferación mitocondrial y algunas fibras COX negativas, aunque en escasa cuantía. Los cambios miopáticos consistían en presencia de variabilidad del tamaño de las fibras musculares, centralización nuclear y atrofia de fibras musculares. En ningún caso se encontró celularidad inflamatoria ni necrosis. El paciente que presentó positividad para anticuerpos anti-HMGCR no mostró alteraciones diferenciales en la biopsia. En la biopsia de este paciente, aparecieron cambios miopáticos, atrofia de fibras tipo 2, y signos de proliferación mitocondrial, con una fibra COX negativa. Las inmunotinciones fueron normales.

Por tanto, en estos pacientes se encontraron cambios miopáticos en ausencia de necrosis, fibras regenerativas ni infiltrados inflamatorios, en presencia de atrofia preferente en fibras tipo 2. En todos ellos apareció un patrón de debilidad proximal y dos pacientes presentaron edema en la imagen muscular, dos pacientes no elevaron niveles de CK.

TABLA 24. Características de las miopatías con debilidad muscular significativa tras exposición a estatinas.

	MIOPATÍAS INFLAMATORIAS (n = 35)	MIOPATÍAS NO INFLAMATORIAS (n = 11)
Género: F/M	F20 (60.61%), M 13 (39.39%)	F 5 (45.45%), M 6 (54.55%)
Edad media	65.39 (8.53)	59.91 (14.62)
Estatina	Atorvastatina (20) (57%)	Atorvastatina (5) (45.4%)
Debilidad proximal	100%	100%
Debilidad axial	12 (34.3%)	5 (45.45%)
RM: hiperintensidad STIR	18 (82%)	5 (45.45%)
Curso	Agudo 2 (5.7%) Subagudo 26 (74%) Crónico 6 (17%)	Agudo 1 (0.9%) Subagudo 3(27.3%) Crónico 6 (54.5%)

3. COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS

Se ha realizado un estudio estadístico descriptivo sobre las siguientes características: edad, género, curso clínico, presencia de mialgias, calambres, intolerancia al ejercicio, cansancio, disfonía, disnea y disfagia, distribución de la debilidad, niveles de CK máxima, EMG miopático o no miopático, RM muscular patológica o no patológica y anticuerpos anti-HMGCR positivos o negativos. Estas características se han comparado estadísticamente entre los grupos 1 y 2 (que constituyen grupos clínicos) y entre los grupos patológicos con diagnóstico final de miopatía inflamatoria y no inflamatoria (tablas 25 y 26).

TABLA 25. Comparación descriptiva entre los pacientes del grupo 1 y 2 (grupos clínicos con y sin debilidad muscular).

VARIABLE	GRUPO 1 (n = 32)	GRUPO 2 (n = 46)
	Mean (SD) / n(%)	Mean (SD) / n(%)
	Median (1st, 3rd Q.)	Median (1st, 3rd Q.)
Edad	55.44 (9.51)	64.2 (10.27)
	57 (49, 61.5)	65.5 (58, 71)
CK máxima	1306.86 (1501.76)	4751.93 (8209.51)
	700 (431.5, 1550)	1197.5 (425.25, 5108.75)
Género		
Hombre	26 (81.25%)	19 (41.3%)
Mujer	6 (18.75%)	27 (58.7%)
Curso		
Agudo	0 (0%)	3 (6.82%)
Crónico	12 (42.86%)	12 (27.27%)
Subagudo	16 (57.14%)	28 (63.64%)
Subagudo-crónico	0 (0%)	1 (2.27%)
Mialgias		
No	13 (40.62%)	23 (50%)
Sí	19 (59.38%)	23 (50%)
Calambres		
No	22 (68.75%)	44 (95.65%)
Sí	10 (31.25%)	2 (4.35%)

TABLA 25. Comparación descriptiva entre los pacientes del grupo 1 y 2 (grupos clínicos con y sin debilidad muscular) (continuación).

VARIABLE	GRUPO 1 (n = 32)	GRUPO 2 (n = 46)
Intolerancia al ejercicio		
No	20 (62.5%)	37 (80.43%)
Sí	12 (37.5%)	9 (19.57%)
Cansancio		
No	20 (62.5%)	35 (76.09%)
Sí	12 (37.5%)	11 (23.91%)
Disfagia		
No	32 (100%)	37 (80.43%)
Sí	0 (0%)	9 (19.57%)
Disnea		
No	32 (100%)	43 (93.48%)
Sí	0 (0%)	3 (6.52%)
Disfonia		
No	32 (100%)	41 (89.13%)
Sí	0 (0%)	5 (10.87%)
Debilidad axial		
No	0	28 (62.22%)
Sí	0	17 (37.78%)
Debilidad proximal		
No	0	1 (2.17%)
Sí	0	45 (97.83%)
Anticuerpos ANTI-HMGCR		
Negativos	18 (100%)	19 (63.33%)
Positivos	0 (0%)	11 (36.67%)
RM muscular		
No	12 (37.5%)	13 (28.26%)
Sí	20 (62.5%)	33 (71.74%)

TABLA 25. Comparación descriptiva entre los pacientes del grupo 1 y 2 (grupos clínicos con y sin debilidad muscular) (continuación).

VARIABLE	GRUPO 1 (n = 32)	GRUPO 2 (n = 46)
RM patológica		
No	13 (68.42%)	2 (6.25%)
Sí	6 (31.58%)	30 (93.75%)
EMG		
Miopático	5 (17.24%)	34 (87.18%)
Mixto	0 (0%)	1 (2.56%)
Neurógeno	4 (13.79%)	0 (0%)
Normal	20 (68.97%)	4 (10.26%)
Diagnóstico AP		
Inflamatoria	0 (0%)	34 (75.56%)
No inflamatoria	32 (100%)	11 (24.44%)
Diagnóstico final		
Síndrome antisintetasa	0 (0%)	1 (2.27%)
Miopatía cuerpos inclusión	0 (0%)	2 (4.55%)
Miopatía inespecífica	23 (74.19%)	11 (25%)
Miopatía inflamatoria autoinmune perimisial	0 (0%)	1 (2.27%)
Miopatía inflamatoria borderline polimiositis-necrotizante	0 (0%)	2 (4.55%)
Miopatía inflamatoria inespecífica	0 (0%)	7 (15.91%)
Miopatía mitocondrial	8 (25.81%)	0 (0%)
Miopatía necrotizante	0 (0%)	17 (38.64%)
Polimiositis	0 (0%)	3 (6.82%)
<i>AP: anatomopatológico.</i>		

TABLA 26. Comparación descriptiva entre los pacientes en base al diagnóstico patológico de miopatía inflamatoria y no inflamatoria.

VARIABLE	DCO.AP. INFLAMATORIA (n = 34)	DCO.AP. NO INFLAMATORIA (n = 43)
	Mean (SD) / n(%)	Mean (SD) / n(%)
	Median (1st, 3rd Q.)	Median (1st, 3rd Q.)
Edad	65.68 (8.56)	56.42 (10.79)
	66 (61, 71)	57 (49, 64.5)
CK máxima	6164 (9148.74)	1164.26 (1404.87)
	3469 (912.25, 6051.75)	643.5 (359.5, 996.25)
Género		
Hombre	13 (38.24%)	32 (74.42%)
Mujer	21 (61.76%)	11 (25.58%)
Debilidad		
No	0 (0%)	32 (74.42%)
Sí	34 (100%)	11 (25.58%)
Curso		
Agudo	2 (6.06%)	1 (2.63%)
Crónico	6 (18.18%)	18 (47.37%)
Subagudo	24 (72.73%)	19 (50%)
Subagudo-crónico	1 (3.03%)	0 (0%)
Mialgias		
No	17 (50%)	18 (41.86%)
Sí	17 (50%)	25 (58.14%)
Calambres		
No	34 (100%)	31 (72.09%)
Sí	0 (0%)	12 (27.91%)
Intolerancia al ejercicio		
No	29 (85.29%)	28 (65.12%)
Sí	5 (14.71%)	15 (34.88%)

TABLA 26. Comparación descriptiva entre los pacientes en base al diagnóstico patológico de miopatía inflamatoria y no inflamatoria(*continuación*).

VARIABLE	DCO.AP. INFLAMATORIA (n = 34)	DCO.AP. NO INFLAMATORIA (n = 43)
Cansancio		
No	29 (85.29%)	26 (60.47%)
Sí	5 (14.71%)	17 (39.53%)
Disfagia		
No	27 (79.41%)	42 (97.67%)
Sí	7 (20.59%)	1 (2.33%)
Disnea		
No	32 (94.12%)	42 (97.67%)
Sí	2 (5.88%)	1 (2.33%)
Disfonia		
No	29 (85.29%)	43 (100%)
Sí	5 (14.71%)	0 (0%)
Debilidad axial		
No	22 (66.67%)	6 (54.55%)
Sí	11 (33.33%)	5 (45.45%)
Debilidad proximal		
No	1 (2.94%)	0 (0%)
Sí	33 (97.06%)	11 (100%)
Anticuerpos anti-HMGCR		
Negativos	10 (47.62%)	26 (100%)
Positivos	11 (52.38%)	0 (0%)
RM muscular		
No	13 (38.24%)	12 (27.91%)
Sí	21 (61.76%)	31 (72.09%)

TABLA 26. Comparación descriptiva entre los pacientes en base al diagnóstico patológico de miopatía inflamatoria y no inflamatoria(*continuación*).

VARIABLE	DCO.AP. INFLAMATORIA (n = 34)	DCO.AP. NO INFLAMATORIA (n = 43)
RM patológica		
No	1 (5%)	14 (46.67%)
Sí	19 (95%)	16 (53.33%)
EMG		
Miopático	25 (92.59%)	13 (32.5%)
Mixto	1 (3.7%)	0 (0%)
Neurógeno	0 (0%)	4 (10%)
Normal	1 (3.7%)	23 (57.5%)
Diagnóstico final		
Síndrome antisintetasa	1 (2.94%)	0 (0%)
Miopatía cuerpos inclusión	2 (5.88%)	0 (0%)
Miopatía inespecífica	1 (2.94%)	33 (80.49%)
Miopatía inflamatoria autoinmune perimisial	1 (2.94%)	0 (0%)
Miopatía inflamatoria borderline polimiositis-necrotizante	2 (5.88%)	0 (0%)
Miopatía inflamatoria inespecífica	7 (20.59%)	0 (0%)
Miopatía mitocondrial	0 (0%)	8 (19.51%)
Miopatía necrotizante	17 (50%)	0 (0%)
Polimiositis	3 (8.82%)	0 (0%)
<i>Dco. AP: diagnóstico anatomopatológico.</i>		

TABLA 27. Tabla comparativa según positividad para anticuerpos anti-HMGCR.

VARIABLE	ANTI-HMGCR NEGATIVOS (n = 37) n (%)	ANTI-HMGCR POSITIVOS (n = 11) n (%)
Debilidad		
No	18 (48.65%)	0 (0%)
Sí	19 (51.35%)	11 (100%)
Diagnóstico		
Síndrome antisintetasa	1 (2.86%)	0 (0%)
Miopatía cuerpos inclusión	0 (0%)	0 (0%)
Miopatía inespecífica	23 (65.71%)	1 (9.09%)
Miopatía inflamatoria autoinmune perimisial	1 (2.86%)	0 (0%)
Miopatía inflamatoria borderline polimiositis-necrotizante	0 (0%)	0 (0%)
Miopatía inflamatoria inespecífica	5 (14.29%)	2 (18.18%)
Miopatía mitocondrial	2 (5.71%)	0 (0%)
Miopatía necrotizante	2 (5.71%)	8 (72.73%)
Polimiositis	1 (2.86%)	0 (0%)

La positividad para anticuerpos anti-HMGCR se ha asociado de forma estadísticamente significativa (Chi-Square test $p=0.0103$) con la presencia de debilidad y el desarrollo de una miopatía necrotizante respecto al grupo control constituido por el grupo de pacientes expuestos a estatinas que han desarrollado síntomas musculares en ausencia de debilidad (paucisintomáticos o con hiperCKemia asintomática). Los niveles de CK fueron más elevados en el grupo de pacientes que desarrollaron debilidad muscular significativa (grupo 2), tal y como se refleja en la figura 16. Además, se ha obtenido que el estudio EMG normal (p valor=0.001, IC95%:0.001;0.11) produce una disminución en el riesgo de tener diagnóstico final de miopatía inflamatoria (OR=0.016), mientras que el aumento de CK máxima (p valor=0.006, IC95%:1.382;4.588) produce un incremento estadísticamente significativo en el riesgo de tener diagnóstico final de miopatía inflamatoria.

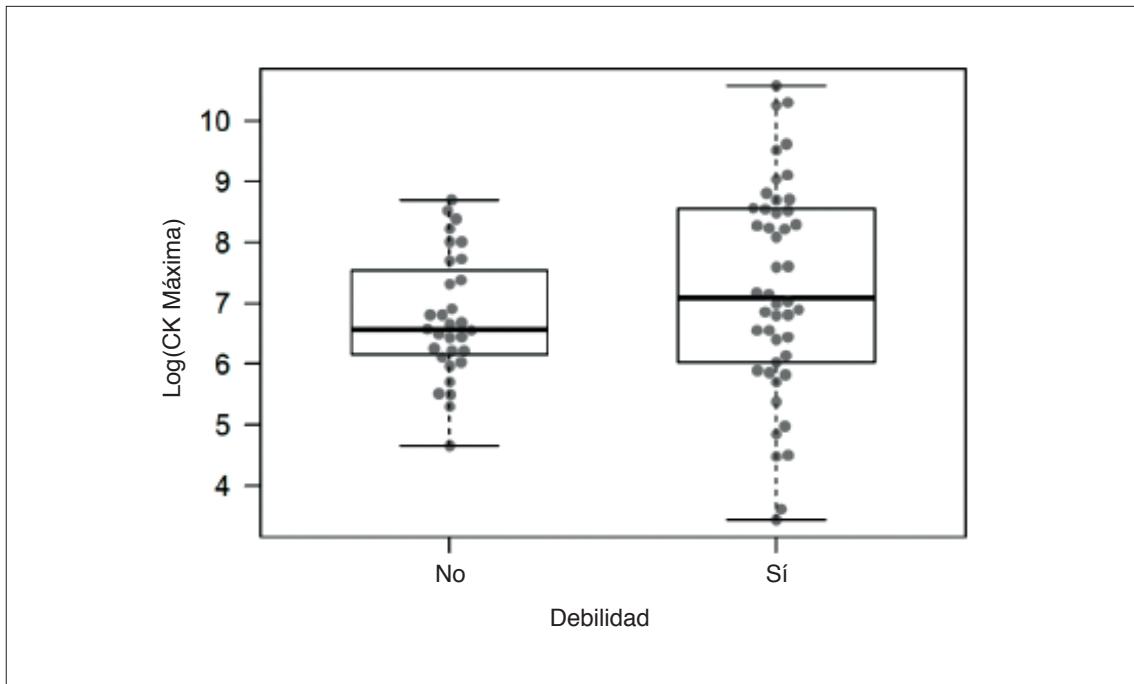


FIGURA 16. Niveles de CK en pacientes con y sin debilidad muscular.

F. DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Los fármacos hipolipemiantes, en su mayoría las estatinas, son un grupo farmacológico utilizado de forma muy extendida en la población occidental. Se calcula que varios millones de personas en todo el mundo se encuentran en tratamiento con estatinas⁷⁵. Su uso se ha incrementado exponencialmente en las dos últimas décadas y es previsible que continúe en aumento^{10,76}. De ahí que el estudio de los efectos secundarios de estos fármacos resulte un tema de especial interés.

Los síntomas musculares constituyen la principal causa de abandono del tratamiento con estatinas³. Suelen ser síntomas heterogéneos que en muchos casos remiten con la discontinuidad del tratamiento, de forma similar a lo que sucede en otras miopatías tóxicas^{2,77}. Habitualmente estas manifestaciones musculares se resuelven en un periodo de tiempo que puede variar desde una semana hasta 14 meses tras la retirada, sobre todo si se trata únicamente de mialgias^{2,77,78}. Así pues, son relativamente bien conocidos los síntomas musculares autolimitados, sin embargo, no sucede lo mismo con los síntomas persistentes en pacientes que han estado expuestos a estos fármacos con potencial miotóxico, en parte por su baja incidencia y por la escasez de estudios de series de pacientes.

En la presente tesis se ha llevado a cabo en una Unidad especializada en enfermedades neuromusculares un estudio sistematizado de pacientes que desarrollaron síntomas musculares tras la exposición a fármacos hipolipemiantes, mayoritariamente estatinas, y que persistieron tras la retirada de los mismos. Ello ha permitido la identificación de fenotipos clínicos, inmunológicos y patológicos en una amplia serie hospitalaria. La evaluación de los pacientes y de las pruebas complementarias, incluyendo las biopsias musculares, se ha realizado de forma protocolizada por personal experto en este campo. Hasta el momento no se han publicado estudios que aporten una visión integral clínico-patológica en relación al daño muscular persistente tras la exposición a fármacos hipolipemiantes en una serie numerosa de pacientes.

Los pacientes objeto del presente estudio se clasificaron en dos grupos, según la gravedad de las manifestaciones clínicas tras la exposición a fármacos hipolipemiantes. El primer grupo englobó a los pacientes con hiperCKemia asintomática o con leves síntomas musculares y el segundo grupo incluyó aquellos pacientes que desarrollaron síntomas moderados o graves, con debilidad muscular significativa.

En el primer grupo de pacientes no se encontró asociación con otras enfermedades, hábitos tóxicos ni exposición a politerapia por lo que cabe remarcar la escasa frecuencia de estos

factores de riesgo coadyuvantes. El hipolipemiente más común fue la atorvastatina. Cerca de un tercio de los pacientes presentaron una hiperCKemia asintomática, mientras que la mayoría de pacientes presentaron manifestaciones clínicas de intensidad leve, fundamentalmente mialgias, con un curso subagudo o crónico.

Los pacientes presentaron elevación de CK a título alto con promedio de CK máxima de 1306.86 UI/L y en ningún caso se detectaron anticuerpos anti-HMGCR. Las biopsias musculares mostraron cambios miopáticos inespecíficos y alteraciones mitocondriales con proliferación mitocondrial en el 29%. Sin embargo, los estudios de cadena respiratoria mitocondrial fueron normales. Por tanto, en el grupo de pacientes con hiperCKemia asintomática o síntomas leves no se encontraron alteraciones patológicas ni de laboratorio que sugieran un mecanismo inmunomediado en su patogénesis. Las alteraciones mitocondriales observadas podrían ser secundarias al daño muscular en relación con las estatinas inducido por un mecanismo desconocido o bien, deberse a una disfunción mitocondrial derivada de la disminución de la coenzima Q10 que actúa como antioxidante a nivel mitocondrial y de las membranas^{1,31}.

El segundo grupo incluyó pacientes que desarrollaron debilidad muscular significativa. En este grupo un mayor porcentaje de pacientes estaban expuestos a politerapia (56,5%), siendo algunos fármacos inhibidores del citocromo P450. Un único paciente estaba en tratamiento combinado con atorvastatina y fenofibrato. La mayoría de pacientes tomaba atorvastatina. La debilidad muscular siguió normalmente un curso subagudo o crónico y su distribución fue proximal afectando a extremidades superiores e inferiores. El 35% de pacientes asoció debilidad axial y en un 15% de los casos la debilidad fue generalizada. Tres pacientes tuvieron una presentación aguda. Más de la mitad de pacientes asoció mialgias y menos frecuentes fueron la presencia de disfagia, disnea y disfonía. En este grupo los niveles de CK se encontraban elevados a título muy alto (valor promedio 4.752 UI/L). Los anticuerpos anti-HMGCR fueron positivos en el 37% de los casos en los que fueron testados. La positividad para anticuerpos anti-HMGCR se ha asociado de forma estadísticamente significativa con la presencia de debilidad y el desarrollo de una miopatía necrotizante. El papel diagnóstico de estos anticuerpos se discute más adelante. Un paciente presentó positividad fuerte para anticuerpos anti-Ro 52 y anti-Jo 1 que junto con el perfil clínico y patológico apoyaron el diagnóstico de un síndrome anti-sintetasa. Otro paciente presentó una forma de miopatía necrosante inmunomediada con positividad para los anticuerpos anti-HMGCR de forma concomitante a un tumor renal maligno. En este caso, en la activación del mecanismo autoinmune podría haber intervenido el proceso neoplásico, tal y como está descrito en la literatura⁴². Las biopsias musculares de este grupo mostraron rasgos compatibles con un proceso inflamatorio o inmunomediado en el 75% de los casos, con patrón necrotizante inmunomediado en 39%, miopatías inflamatorias inespecíficas en 16%, polimiositis en 7%, miopatía por cuerpos de inclusión en 4,5%, miopatía con rasgos superpuestos de polimiositis y miopatía necrotizante inmunomediada en 4,5% y miopatía inmune con patología perimisial

en 4%. La presencia de fenómeno de Raynaud en dos de los pacientes con PM condujo a un diagnóstico final de miositis overlap siguiendo las clasificaciones más recientes³⁹. En el 25% de los pacientes la biopsia muscular mostró cambios miopáticos en ausencia de necrosis y de infiltrados inflamatorios, en seis de los cuales se observaron anomalías mitocondriales, descartándose alteraciones en la cadena respiratoria y mutaciones mitocondriales. En este subgrupo, el mecanismo patogénico de la miopatía post-estatinas tendría una etiología no inmunomediada o bien inflamatoria no detectada.

Por tanto, el diagnóstico patológico más frecuente en el grupo 2 fue una MNI, que se caracteriza por necrosis y regeneración de fibras, sin presencia o con escasos infiltrados inflamatorios. La presencia de macrófagos, la expresión de MHC-I en la superficie de algunas fibras musculares y en el interior de algunas fibras necróticas junto con los depósitos de complemento en vasos, hace pensar en un mecanismo patogénico inmunomediado en el origen del daño muscular. En este sentido, resulta de gran importancia para el diagnóstico la determinación de anticuerpos específicos. En esta serie, han presentado positividad para anticuerpos anti-HMGCR el 47% de los pacientes con MNI. Dos pacientes con diagnóstico patológico de miopatía inflamatoria inespecífica presentaron positividad para estos anticuerpos. En un caso, la biopsia se había realizado tras iniciar tratamiento esteroideo lo cual pudo influir en los hallazgos y la biopsia del otro paciente no mostró necrosis de fibras pero sí expresión de MHC-I junto con celularidad macrofágica. Ambos casos presentaron CK en rango muy elevado y actividad espontánea en el estudio electromiográfico, lo que junto con la positividad de estos anticuerpos hizo que el diagnóstico final fuera de MNI. No se encontró positividad para anticuerpos anti-HMGCR en ningún otro tipo de miopatía inflamatoria. De todo ello, se deduce que los anticuerpos anti-HMGCR son específicos de las miopatías necrotizantes inmunomediadas. Este hallazgo va en consonancia con la evidencia en los últimos años de la relación de las estatinas con el desarrollo de miopatías necrotizantes de base inmunomediada^{12,79-81} aunque también se han descrito otros tipos de miopatías inflamatorias⁸²⁻⁸⁵. Por otro lado, la prevalencia de exposición a estatinas en sujetos con miopatía necrotizante inmunomediada es significativamente mayor que en el resto de miopatías inflamatorias⁵⁶. No obstante, no se puede descartar la existencia de distintos mecanismos fisiopatológicos o predisponentes que conduzcan al desarrollo de distintos tipos de miopatías inmunomediadas. En este sentido, la caracterización de autoanticuerpos asociados a un determinado patrón histopatológico es de gran utilidad en el proceso diagnóstico de las miopatías por estatinas, y en general de las miopatías inflamatorias⁸⁶. Así pues, en vista de los avances recientes en este campo, las clasificaciones clásicas de las miopatías inflamatorias se han modificado sustancialmente^{39,86}.

En el presente trabajo se ratifica la relación de la MNI y las estatinas como se había descrito previamente^{10,12,51,54,79} y el valor diagnóstico de los anticuerpos anti-HMGCR en esta entidad siendo de utilidad para identificar a los pacientes que desarrollarán una MNI⁵⁷. Por ello,

debe considerarse su determinación en los casos en los que los síntomas musculares o la elevación de CK no se resuelven o normalizan tras el cese del tratamiento^{57,87}. No obstante, estos anticuerpos pueden ser positivos en formas de miopatía necrotizante no relacionadas con la exposición a estatinas; así, la tasa de exposición a estatinas en pacientes anti-HMGCR positivos varía entre el 15 y 72,7% en función del área geográfica y de la edad media de los pacientes⁵⁷. Es más infrecuente la exposición a estatinas en cohortes asiáticas, en donde se ha visto una mayor asociación a cáncer⁴². No obstante, una baja relación con hipolipemiantes puede verse compensada por una mayor exposición a otras fuentes no medicamentosas de estatinas (hongos, levadura de arroz rojo o suplementos dietéticos)⁵⁷. Se han identificado otros anticuerpos en las MNI, los anti-SRP, los cuales no se han asociado con el tratamiento con estatinas^{83,88,89}. Las características clínicas y patológicas de las MNI relacionadas con ambos anticuerpos son similares, aunque algunos estudios apuntan a una mayor gravedad clínica en las formas relacionadas con los anti-SRP⁸⁹.

La enzima HMGCR está localizada en el retículo endoplásmico y cataliza la conversión a mevalonato, el principal precursor del colesterol. Esta enzima es clave en la vía metabólica del colesterol y constituye la diana terapéutica de las estatinas, especialmente la parte C-terminal^{13,57}. En 2010 se identificó un anticuerpo contra esta proteína^{57,58}. En estudios animales, se ha llevado a cabo la supresión de HMGCR en ratones KO lo que condujo a un daño muscular grave con infiltrados macrofágicos^{57,73}. Por todo ello, aunque la patogénesis de la MNI requiere de más estudios, parece claro el papel patogénico de estos autoanticuerpos. En este sentido, se han llevado a cabo estudios tanto *in vitro* como *ex vivo*. *In vitro*, se ha experimentado con microtúbulos a los que se ha incubado anticuerpos anti-HMGCR o bien Ig G total procedentes de plasmaféresis de pacientes, induciéndose atrofia así como aumento de expresión de factores de transcripción implicados en la vía que conduce a la atrofia muscular^{57,74,75}. En estudios *ex vivo*, se han encontrado depósitos sarcolémicos de C5b-9 (complejo de ataque de membrana) de forma dispersa en los fascículos, así como depósitos de C1q y tinciones para Ig G. Estos hallazgos, algunos corroborados en este trabajo como es la expresión de C5b-9 en la membrana de las fibras musculares, sustentan la hipótesis de la activación de la vía clásica del complemento como mecanismo fisiopatológico^{57,74}. Todo ello, apoya el rol patogénico de los autoanticuerpos en la MNI, siendo su determinación crucial en el proceso diagnóstico y pronóstico de estas enfermedades⁸⁶, por lo que habría que extender su uso clínico. Aunque la inmunoprecipitación continúa siendo la técnica gold standard en la determinación de los anticuerpos anti-HMGCR, en los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas mediante ELISA y blot test así como técnicas complementarias como HALIP (HMGCR-Associated Liver Indirect immunofluorescence Pattern)^{1,90}.

La principal limitación de este estudio, es que en parte es retrospectivo por lo que la determinación de anticuerpos anti-HMGCR se ha llevado a cabo en distintos momentos de la evolución clínica y además no pudieron estudiarse en la totalidad de los pacientes. En un

futuro, sería de gran interés el desarrollo de estudios prospectivos de pacientes expuestos a estatinas que desarrollan una miopatía, en los que también se pueda analizar factores genéticos predisponentes, dado que los factores últimos determinantes del daño muscular son desconocidos.

En conclusión, los resultados del presente estudio ponen de manifiesto la heterogeneidad del daño muscular asociado a hipolipemiantes. De dicha diversidad se deduce que pueden implicarse distintos mecanismos fisiopatológicos o bien, facilitarse por factores individuales predisponentes. Se han caracterizado diferentes patrones clínicos, inmunológicos y patológicos que han permitido agrupar a los pacientes en dos categorías: pacientes con una hiperCKemia asintomática, o paucisintomática, en los que subyace un patrón histológico miopático inespecífico, acompañado en algunos casos por anomalías mitocondriales que podrían ser secundarias y pacientes con debilidad muscular significativa, en los que se encuentran en su mayoría rasgos histológicos compatibles con una miopatía inflamatoria, siendo la más frecuente la MNI.

Asimismo, y al igual que se ha reportado en la literatura, se han identificado otros subtipos de miopatías inflamatorias pero su relación con las estatinas podría ser casual. Sin embargo, en algunos pacientes con mayor afectación sintomática, incluso en presencia de datos de laboratorio, imagen y EMG que hacían pensar en una miopatía inflamatoria, los hallazgos histopatológicos fueron inespecíficos, sugerentes de un mecanismo de daño muscular no inmunomediado, o bien inflamatorio que no se ha podido detectar.

Este trabajo contribuye a una mejor caracterización de las miopatías post-estatinas y realza la existencia de una miopatía potencialmente tratable, la MNI, así como el papel de los anticuerpos anti-HMGCR en su diagnóstico.

G. CONCLUSIONES FINALES

CONCLUSIONES

1. Las miopatías post-estatina son un grupo de entidades de carácter heterogéneo.
2. Dicha heterogeneidad puede ser la expresión de distintos mecanismos patogénicos que den lugar a diversos patrones clínicos y patológicos.
3. Los factores determinantes del desarrollo de un tipo u otro de daño muscular son desconocidos.
4. En base a la caracterización patológica de las biopsias musculares se ha llegado al diagnóstico final de miopatías inflamatorias y no inflamatorias.
5. Las miopatías necrotizantes inmunomediadas constituyen el grupo predominante dentro de las miopatías inflamatorias.
6. La determinación de anticuerpos anti-HMGCR es de gran utilidad para el diagnóstico de las miopatías necrotizantes inmunomediadas asociadas a estatinas.
7. La mayor gravedad sintomática así como el curso clínico de los pacientes que desarrollan una miopatía inflamatoria, y en especial la forma necrotizante inmunomediada, obliga a establecer con celeridad un correcto diagnóstico para no diferir el inicio de tratamiento inmunosupresor. Para ello, es fundamental la definición del patrón clínico y patológico así como la determinación de autoanticuerpos específicos.

H. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Selva-O'Callaghan A, Alvarado-Cardenas M, Pinal-Fernández I, Trallero-Araguás E, Milisenda JC, Martínez MA, Marín A, Labrador-Horrillo M, Juárez C, Grau-Junyent JM. Statin-induced myalgia and myositis: an update on pathogenesis and clinical recommendations. *Expert Review of Clinical Immunology* 2018;14:3, 215-224.
2. Andrew L, Mammen AL. Toxic myopathies. *Continuum (Minneapolis)* 2013;19(6):1634–1649.
3. Stoes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel statement on assessment, aetiology and management. *Eur Heart J*. 2015;36:1012–1022.
4. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients- the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19:403–414
5. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation*. 2013;127:96–103.
6. Pinal-Fernández I, Casal-Domínguez M, Mammen AL. Immune-Mediated Necrotizing Myopathy. *Current Rheumatology Reports* 2018; 20:21.
7. Mandel D, Malemud CJ, Askari AD. Idiopathic inflammatory myopathies: a review of the classification and impact on pathogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18,1084.
8. Simon J, Marie I, Jouen F, Boyer O, Martinet J. Autoimmune myopathies: Where do we stand? *Front. Immunol.* 2016; 7, 234.
9. Vattemi G, Mirabella M, Guglielmi V, Lucchini M, Tomelleri G, Ghirardello A, Doria A. Muscle biopsy features of idiopathic inflammatory myopathies and differential diagnosis. *Autoimmun Highlights* 2014; 5: 77-85.
10. Tiniakou E, Christopher-Stine L. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins: history and recent developments. *Curr Opin Rheumatol.* 2017 Nov; 29 (6): 606-611.
11. Allenbach Y, Mammen AL, Stenzel W, Benveniste O. Immunemediated necrotizing myopathies working G. 224th ENMC International Workshop: Clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies Zandvoort, The Netherlands, 14–16 October 2016. *Neuromuscul Disord* 2017.
12. Mammen AL. Necrotizing myopathies: beyond statins. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26:679-683.
13. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum.* 2011;63:713–721.
14. Arouche-Delaperche L, Allenbach Y, Amelin D, et al. Pathogenic role of antisignal recognition protein and anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase antibodies in necrotizing myopathies: myofiber atrophy and impairment of muscle regeneration in necrotizing autoimmune myopathies. *Ann Neurol*. 2017;81:538–548.
15. Allenbach Y, Benveniste O. Acquired necrotizing myopathies. *Curr Opin Neurol* 2013; 26:554-560.
16. Tomaszewski M, Stepień KM, Tomaszewska J, Czuczwar SJ. Statin-induced myopathies. *Pharmacological Reports* 2011; 63:859-866.

17. Mastaglia FL. Iatrogenic myopathies. *Current Opinion in Neurology* 2010; 23:445-449.
18. Argov Z. Statins and the neuromuscular system: a neurologist's perspective. *European Journal of Neurology* 2015;22: 31-36.
19. Rothwell S, Lamb, J; Chinoy, H. New developments in genetics of myositis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2016; 28, 651–656.
20. Mammen AL, Gaudet D, Brisson D, Christopher-Stine L, Lloyd TE, Leffell MS, et al. Increased frequency of DRB1*11:01 in anti-hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(8):1233–7.
21. Ohnuki Y, Suzuki S, Shiina T, et al. HLA-DRB1 alleles in immunemediated necrotizing myopathy. *Neurology*. 2016;87(18):1954–5.
22. Needham M, Mastaglia FL. Statin myotoxicity: a review of genetic susceptibility factors. *Neuromuscul Disord* 2014; 24:4-15.
23. Link E, Parish S, Armitage J, et al.; SEARCH Collaborative Group. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy genome wide study. *N Engl J Med*. 2008;359:789–799.
24. Voora D, Shah SH, Spasojevic I, et al. The SLCO1B*5 genetic variant is associated with statin-induced side effects. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1609-1616.
25. SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—a genomewide study. *N Engl J Med* 2008;359(8):789-799.
26. Limaye V, Bundell C, Hollingsworth P, Rojana-Udomsart A, Mastaglia F, Blumbergs P, Lester S. Clinical and genetic associations of autoantibodies to 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase in patients with immune-mediated myositis and necrotizing myopathy. *Muscle Nerve* 2015; 52: 196-203.
27. Taylor BA, Thompson PD. Muscle-related side-effects of statins: from mechanisms to evidence-based solutions. *Curr Opin Lipidol*. 2015;26:221–227.
28. Peters BJ, Klungel OH, Visseren FL et al. Pharmacogenomic insights into treatment and management of statin-induced myopathy. *Genome Med* 2009; 1:120.
29. Apostolopoulou M, Corsini A, Roden M. The role of mitochondria in statin-induced myopathy. *Eur J Clin Invest* 2015; 45(7):745-754.
30. Banach M, Serban C, Sahebkar A et al. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin. Proc.* 2015,90,24-34.
31. Ramachandran R, Wierzbicki AS. Statins, muscle disease and mitochondria. *J Clin Med*. 2017;6(8):pii: E75.
32. Vladutiu GD, Simmons Z, Isackson PJ et al. Genetic risk factors associated with lipid-lowering drug-induced myopathies. *Muscle Nerve* 2006;34:153-162.
33. Phillips PS, Haas RH, Bannykh S et al. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann. Intern. Med.* 2002; 137: 581-585.
34. Schick BA, Laaksonen R, Frohlich JJ et al. Decreased skeletal muscle mitochondrial DNA in patients treated with high-dose simvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:650-3.
35. Sirvent P, Bordenave S, Vermaelen M, Roels B, Vassort G, Mercier J, Raynaud E, Lacampagne A. Simvastatin induces impairment in skeletal muscle while heart is protected. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005;338: 1426-1434.

36. Bohan, A. Peter, J. Polymyositis and Dermatomyositis (first of two parts). *N. Engl. J. Med.* 1975; 292: 344–347.
37. Bohan, A. Peter, J. Polymyositis and Dermatomyositis (second of two parts). *N. Engl. J. Med.* 1975; 292: 403–407.
38. Dalakas M C. Inflammatory muscle diseases. *N. Engl. J. Med.* 2015, 372, 1734-1747.
39. Schmidt J. Current Classification and Management of Inflammatory Myopathies. *Journal of Neuromuscular Diseases* 5. 2018; 109-129.
40. Mariampillai K et al. Development of a New Classification System for Idiopathic Inflammatory Myopathies Based on Clinical Manifestations and Myositis-Specific Autoantibodies. *JAMA Neurol.* 2018;2598.
41. Allenbach Y, Keraen J, Bouvier AM, et al. High risk of cancer in autoimmune necrotizing myopathies: usefulness of myositis specific antibody. *Brain.* 2016;139:2131–2135.
42. Kadoya M, Hida A, Hashimoto Maeda M, et al. Cancer association as a risk factor for anti-HMGCR antibody-positive myopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2016;3:e290.
43. Pinal-Fernandez I, Parks C, Werner JL, et al. Longitudinal course of disease in a large cohort of myositis patients with autoantibodies recognizing the signal recognition particle. *Arthritis care res (Hoboken).* 2017;69(2):263–70.
44. Milone M. Diagnosis and management of immune-mediated myopathies. *Mayo Clin Proc.* May 2017;92(5):826-837.
45. Lo YC, Lin SY, Ulzijiargal E, Chen SY, Chien RC, Tzou YJ, et al. Comparative study of contents of several bioactive components in fruiting bodies and mycelia of culinary-medicinal mushrooms. *Int J Med Mushrooms.* 2012;14(4):357–63.
46. Klimek M, Wang S, Ogunkanmi A. Safety and efficacy of red yeast rice (*Monascus purpureus*) as an alternative therapy for hyperlipidemia. *P T.* 2009;34(6):313–27.
47. Jeng KC, Chen CS, Fang YP, Hou RC, Chen YS. Effect of microbial fermentation on content of statin, GABA, and polyphenols in pu-erh tea. *J Agric Food Chem.* 2007;55(21):8787–92.
48. Selva-O'Callaghan A, Alvarado-Cardenas M, Marin-Lago Pinal-Fernández A. Statins and myositis: the role of anti-HMGCR antibodies. *Expert Review of Clinical Immunology* 2015; 11:12, 1277-1279.
49. Mammen AL, Pak K, Williams EK, Brisson D, Coresh J, Selvin E, et al. Rarity of anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibodies in statin users, including those with self-limited musculoskeletal side effects. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(2):269–72.
50. Needham M, Fabian V, Knezevic W, Panegyres P, Zilko P, Mastaglia FL. Progressive myopathy with up-regulation of MHC-I associated with statin therapy. *Neuromuscul Disord* 2007; 17:194-200.
51. Grable-Esposito P, Katzberg HD, Greenberg SA, Srinivasan J, Katz J, Amato AA. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. *Muscle Nerve* 2010; 41: 185-190.
52. El-Salem K, Ababneh B, Rudnicki S, et al. Prevalence and risk factors of muscle complications secondary to statins. *Muscle Nerve.* 2011;44:877–881.
53. Dimachkie M. M. Barohn R.J. Idiopathic inflammatory myopathies. *Semin Neurol* 2012; 32 (3):227-236.
54. Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy. *N Engl J Med.* 2016;374:664–669.
55. Casciola-Rosen L, Mammen A. L. Myositis autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24(6).

56. Dimachkie M. M. Idiopathic inflammatory myopathies. *Neurol Clin* 2014; 32(3): 595-628.
57. Anquetil, C., *Autoimmunity Reviews*, <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.09.008>
58. Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, Chung T, Corse AM, Mammen AL. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum* 2010; 62:2757-2766.
59. Maurer B, Walker UA. Role of MRI in diagnosis and management of idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Rheumatol Rep* 2015; 17:67.
60. Day J, Patel S, Limaye V. The role of magnetic resonance imaging techniques in evaluation and management of the idiopathic inflammatory myopathies. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Apr;46(5):642-649.
61. Wattjes MP, Kley RA, Fischer D. Neuromuscular imaging in inherited musclediseases. *Eur Radiol*. 2010 Oct;20(10):2447-60.
62. Dion E, et al. Magnetic resonance imaging criteria for distinguishing between inclusión body myositis and polymyositis. *J Rheumatol*, 2002; 29 (9): 1897-906.
63. Zheng Y et al. Magnetic resonance imaging changes of thigh muscles in myopathy with antibodies to signal recognition particle. *Rheumatology (Oxford)*, 2015; 54 (6): 1017-24.
64. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Carrino JA, et al. Thigh muscle MRI in immune-mediated necrotising myopathy: extensive edema, early muscle damage and role of anti-SRP autoantibodies as a marker of severity. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(4):681-7.
65. Badrising UA, et al. Inclusion body myositis. Clinical features and clinical course of the disease in 64 patients. *J Neurol* 2005; 252 (12): 1448-54.
66. Cox FM, et al. Magnetic resonance imaging of skeletal muscles in sporadic inclusion body myositis. *Rheumatology (Oxford)*, 2011; 50 (6): 1153-61.
67. Cantwell C, et al. A comparison of inflammatory myopathies at whole-body turbo STIR MRI. *Clin Radiol*, 2005; 60 (2): 261-7.
68. Lidov H, De Girolami U, Gherardi R. Skeletal Muscle Diseases. In: Françoise Gray, Umberto De Girolami, and Jacques Poirier. *Escourolle & Poirier Manual of Basic Neuropathology*. Fourth edition. Philadelphia: Butterworth Heinemann. Elsevier;2004.p.281-314.
69. Chung T, Christopher-Stine L, Paik JJ, Corse A, Mammen AL. The composition of cellular infiltrates in anti-HMG-CoA reductase associated myopathy. *Muscle Nerve*. 2015;52(2):189-95.
70. Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, Sacconi S, Siciliano G, Vilchez J. J. Hilton-Jones D. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. EFNS. *European Journal of Neurology* 2010; 1468-1331.
71. Barba-Romero MA, Barrot E, Bautista-Lorite J, Gutierrez-Rivas E, Illa I, Jimenez LM, Ley-Martos M, Lopez de Munain A, Pardo J, Pascual-Pascual SI, Perez-Lopez J, Solera J, Vilchez-Padilla JJ. Guía clínica para la enfermedad de Pompe de inicio tardío. *Rev Neurol* 2012; 54 (8): 497-507 497.
72. Lehmann D, Motlagh L, Zierz S. Muscle carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency: A Review of Enzymatic Controversy and Clinical features. *Int J Mol Sci* 2017;18(1):82.
73. Medical Research Council. Aids to the examination of the peripheral nervous system, Memorandum no. 45, Her Majesty's Stationery Office, London, 1981.

74. Mercuri E, Counsell S, Allsop J. A short protocol for muscle MRI in children with muscular dystrophies. *Eur J Paediatr Neurol* 2002; 6:305–7.
75. Sakamoto K, Kimura J. Mechanism of statin-induced rhabdomyolysis. *J Pharmacol Sci.* 2013;123:289–294.
76. Statins for millions more? *Lancet.* 2014;383:669
77. Albayda J, Christopher-Stine L. Identifying statin-associated autoimmune necrotizing myopathy. *Cleveland clinic journal of medicine.* 2014;12:736-741.
78. Armour R, Zhou L. Outcomes of statin myopathy after statin withdrawal. *J Clin Neuromuscul Dis.*2013;14:103-109.
79. Mohassel P, Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy and anti-HMGCR autoantibodies. *Muscle Nerve* 2013; 48:477-483.
80. Meriggioli M. N. The clinical spectrum of necrotizing autoimmune myopathy. A mixed bag with blurred lines. *JAMA Neurol* 2015; 72(9): 977-979.
81. Kassardjian CD, Lennon VA, Alfugham NB, Mahler M, Milone M. Clinical features and treatment outcomes of necrotizing autoimmune myopathy. *JAMA Neurol.* 2015; 72(9):996-1003.
82. Thual N, Penven K, Chevallier JM, Dompormartin A, Leroy D. Fluvastatin-induced dermatomyositis. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:996-999.
83. Takagi A, Shiio Y. Pravastatin-associated polymyositis, a case report. *Rinsho Shinkeigaku* 2004; 44:25-27.
84. Riesco-Eizaguirre G, Arpa-Gutiérrez FJ, Gutiérrez M, Toribio E. Severe polymyositis with simvastatin use. *Rev Neurol* 2003;37:934-936.
85. Rasch A, Schimmer M, Sander CA. Simvastatin-induced dermatomyositis. *Hautarzt.* 2009 Jun;60(6):489-93.
86. Senecal JL, Raynauld JP, Troyanov Y. Editorial: a new classification of adult autoimmune myositis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(5):878–84.
87. Chhibber S, Amato AA. Clinical evaluation and management of inflammatory myopathies. *Semin Neurol* 2015; 35(4): 347-59.
88. Ramanatham S, Langguth D, Hardy TA, Garg N, Bundell C, Rojana-Udomsart A, Dale RC, Robertson T, Mammen AL, Reddel SW. Clinical course and treatment of anti-HMGCR antibody-associated necrotizing autoimmune myopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2:e96.
89. Watanabe Y, Uruha A, Suzuki S, et al. Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotizing myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(10):1038–44.
90. Alvarado-Cardenas M, Marin-Sánchez A, Martínez MA, et al. Statin-associated autoimmune myopathy: a distinct new IFL pattern can increase the rate of HMGCR antibody detection by clinical laboratories. *Autoimmun Rev.* 2016;15:1161–1166.

I. ANEXOS

Anexo I. Dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica



FPNT-07-14-EO (D)

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Don Serafín Rodríguez Capellán, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,

CERTIFICA

Que este Comité, ha evaluado en su sesión de fecha 9 de noviembre de 2016, con acta nº 388, la propuesta del promotor para que se realice el estudio:

Código de protocolo del promotor: **YPM-EST-2016-01**

Código de protocolo AEMPS: **YPM-EST-2016-01**

Versión/fecha del protocolo: **1/ 04 de agosto de 2016**

Versión/fecha de la Hoja de Información y consentimiento informado para el paciente: **2/ 31 de octubre de 2016**

Título: **“MIOPATÍAS TRAS EXPOSICIÓN A FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES.”**

Promotor: **YOLANDA PAMBLANCO BATALLER. SERVICIO DE NEUROLOGÍA. HOSPITAL FRANCESC DE BORJA. GANDÍA.**

Que se han evaluado las compensaciones económicas previstas y su posible interferencia con el respeto a los postulados éticos.

Que se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Y emite un **DICTAMEN FAVORABLE** para la realización de dicho estudio en este centro, en el servicio de **NEUROLOGÍA**, por el/la **Dr./Dra. JUAN JESÚS VILCHEZ PADILLA** como investigador principal.

Que el CEIC, tanto en su composición como en los PNT, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y que su composición actual es la siguiente:

Presidente:

Dra. ADELA CAÑETE NIETO (Oncología Pediátrica)

Vicepresidente - Farmacólogo Clínico:

Dr. SALVADOR ALIÑO PELLICER (Catedrático Farmacólogo Clínico)

Secretario- Licenciado en Derecho:

D. SERAFIN RODRIGUEZ CAPELLAN (Licenciado en derecho-Ajeno profesión sanitaria)

Miembros:

Dra. BELEN BELTRAN NICLOS (Medicina Digestiva)

Dr. MARINO BLANES JULIA (Unidad de Enfermedades Infecciosas)

Dra. INMACULADA CALVO PENADES (Reumatología Pediátrica)

Dr. BONAVENTURA CASANOVA ESTRUCH (Neurología)

Dr. JOSE VICENTE CASTELL RIPOLL (Hepatología Experimental)

Dr. JOSE VICENTE CERVERA ZAMORA (Hematología)

Dra. MARIA ISABEL IZQUIERDO MACIAN (Neonatología)

Dr. LUIS MARTINEZ DOLZ (Cardiología)

Dra. PAULA RAMIREZ GALLEYMORE (UCI general)

Dr. JOAN SALOM SANVALERO (Unidad de Circulación Cerebral Experimental)

Dr. MAXIMO VENTO TORRES (Neonatología)



FPNT-07-14-EO (D)

Dr. ISIDRO VITORIA MIÑANA (Pediatria)
Dra. SARA BRUGGER FRIGOLS (Radiodiagnóstico)
Dra. EUGENIA PAREJA IBARS (Cirugía General y Aparato Digestivo)
Dr. FELIPE QUEROL FUENTES (Rehabilitación)
Dra. ESPERANZA FERRER FERRANDIZ (Directora Escuela de Enfermería)
Dra. MARIA LUISA MARTINEZ TRIGUERO (Análisis Clínicos)
Dra. MARIA TORDERA BAVIERA (Farmacéutica del Hospital)
Dr. CESAR DIAZ GARCIA (Reproducción - Miembro de la Comisión de Investigación)
Dr. SANTIAGO DOMINGO DEL POZO (Jefe Clínico-Oncología Ginecológica)
Dr. JOAQUIN ERNESTO HINOJOSA DE VAL (Medicina Digestiva - Hospital de Manises)
Dra. M^a ANGELES CANOS VERDECHO (Unidad del Dolor)
Dña. ANA MARIA VIVAS BROSETA (Diplomada en Enfermería)
Dña. MARIA VICTORIA PARICIO GOMEZ (Área de Enfermería)
Dr. OSCAR JOSÉ JUAN VIDAL (Oncología Médica)
Dr. JOSÉ MARÍA CANELLES GAMIR (Farmacéutico de Atención Primaria)
Dña. AMPARO FUERTES VIDAL (Subdirectora Económica)
Dr. JOSE IVORRA CORTES (Reumatología)
Dr. MATTEO FRASSON (Cirugía General y Aparato Digestivo)
Dr. JOSÉ VICENTE SOLANAS PRATS (Atención Primaria)
Dña. PILAR ROBLES VILLALBA (Vicepresidenta de la asociación de Miastenia - Miembro ajeno a la profesión sanitaria)
Dr. JAVIER LLUNA GONZÁLEZ (Cirugía Pediátrica - Miembro del Comité de Ética Asistencial)
Dra. MONICA ALMIÑANA RIQUE (Gerente del Dpto. de Salud Valencia La Fe)
D. MIGUEL ÁNGEL CANO TORRES (Secretario de ASLEUVAL - Representante de los pacientes)

Lo que firmo en Valencia, a 9 de noviembre de 2016

Fdo.: Serafín Rodríguez Capellán
Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica

Anexo II. Cuaderno de recogida de datos

1. Datos demográficos:

- Cronológicos: edad actual y edad de inicio.
- Género.

2. Características clínicas:

- Estado clínico: asintomático o sintomático.
- Síntomas: mialgias, calambres, cansancio, intolerancia al esfuerzo, debilidad muscular.
- Exploración neurológica: valoración de la debilidad muscular por grupos y gradación en base a la escala del *Medical Research Council* (MRC); exploración de los reflejos miotáticos; exploración de la sensibilidad; descripción del patrón de marcha.

3. Laboratorio: niveles de CK sérica y detección de anticuerpos anti-HMGCR.

4. Estudios electrofisiológicos: estudios de conducciones nerviosas sensitivas y motoras y estudios electromiográficos.

5. Estudios de imagen mediante RM muscular: descripción de los grupos musculares afectados, tipo de alteración morfológica (reemplazamiento por tejido fibroadiposo; signos de edema; atrofia muscular) y gradación de la afectación.

6. Biopsias musculares: descripción de los hallazgos patológicos (variabilidad del tamaño de fibras musculares, agrupamiento de fibras por tipos, presencia de necrosis, regeneración, fenómenos de miofagia, infiltrados inflamatorios, atrofia muscular). Aplicación de técnicas de inmunofluorescencia para caracterizar el proceso inflamatorio (CD8, CD 4, CD68, MHC-I, IMAC).

ANEXO III. Hoja de información al paciente y consentimiento informado



HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Versión de la HIP: 2	Fecha de la versión: 31/10/2016
Investigador Principal: YOLANDA PAMBLANCO BATALLER NEURÓLOGO	
CENTRO: HOSPITAL LA FE	
Título del proyecto de investigación: MIOPATÍAS TRAS EXPOSICIÓN A FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES	

1. INTRODUCCIÓN:

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio en el que se le invita a participar. El estudio se titula *Miopatías tras exposición a fármacos hipolipemiantes*. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario y Politécnico la Fe.

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportunas.

2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA:

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar. También puede retirar el consentimiento de participación en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento o seguimiento clínico.

3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Los fármacos hipolipemiantes más empleados son las estatinas y los fibratos. En general son fármacos seguros y bien tolerados. Su uso está muy extendido. Sin embargo, un pequeño porcentaje de pacientes desarrollan síntomas musculares bajo la exposición a estos fármacos, en la mayoría de los casos de carácter leve.

Mediante el presente estudio se pretende estudiar el daño muscular y las miopatías relacionadas con los fármacos hipolipemiantes. Es conocido que en algunas formas de miopatías producidas por estos fármacos se implican fenómenos autoinmunes y se han descrito diversos anticuerpos implicados, los más conocidos los anti-HMGCR. En este estudio se va a analizar la



presencia de anticuerpos específicos en pacientes que han estado expuestos a estos fármacos y que han desarrollado síntomas musculares.

La finalidad de este estudio es profundizar en el conocimiento de los mecanismos que ponen en marcha el desarrollo de esta patología en determinados pacientes predispuestos.

Para analizar la presencia de anticuerpos relacionados con la miopatía por fármacos hipolipemiantes se extraerá una muestra de sangre (20 ml). En el caso de disponer de muestra de sangre almacenada, se le solicitará autorización para llevar a cabo estos estudios.

La detección de los anticuerpos se llevará a cabo en el laboratorio de bioquímica del Hospital La Fe. La muestra sobrante se reservará en el Biobanco para futuros estudios que puedan surgir en el avance del estudio de las miopatías de causa autoinmune, siempre que usted se muestre de acuerdo.

Para nuestro estudio se le solicitará la extracción de muestra de sangre una sola vez.

4. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO:

Este estudio puede contribuir al conocimiento de los mecanismos implicados en el desarrollo de enfermedades musculares en relación al uso de fármacos hipolipemiantes, incluyendo las formas inflamatorias. Ello podría repercutir en un mejor manejo de los pacientes que sufren estas enfermedades. Su participación en el estudio puede no aportarle ningún beneficio.

La participación en este estudio no supone ningún riesgo para el paciente, más allá del que implica una extracción de sangre.

5. N° DE URGENCIA PARA PROBLEMAS DEL ESTUDIO:

En caso de que desee formular preguntas acerca del estudio o daños relacionados con el mismo, contactar con el médico del estudio en el número de teléfono 961245542 (Secretaría de Neurología, preguntar por la Dra. Pamblanco Bataller).

6. CONFIDENCIALIDAD:

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes, se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio o colaboradores podrán relacionar dichos datos



con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal. Respecto a la confidencialidad de la información del paciente, el responsable del Registro de los datos en la Agencia Española de Protección Datos es la Conselleria de Sanitat.

Sólo se tramitarán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio, que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc... En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio, colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Biomédica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. El acceso a su historia clínica ha de ser sólo en lo relativo al estudio.

7. COMPENSACIÓN ECONÓMICA:

El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo, por lo que su participación en éste no le supondrá ningún gasto.

8. OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE:

Cualquier nueva información referente a los fármacos utilizados en el estudio que se descubra durante su participación y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, no se añadirá ningún dato nuevo a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente obtenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del mismo lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la mediación en estudio o porque consideren que usted no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo por el que se ha decidido su retirada del estudio.

El promotor podrá suspender el estudio siempre y cuando sea por alguno de los supuestos contemplados en la legislación vigente.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto. Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad, pero es posible que no se le pueda seguir administrando la



Instituto de
Investigación
Sanitaria LaFe

medicación objeto del presente estudio. Por lo tanto, ni el investigador, ni el promotor, adquieren compromiso alguno de mantener dicho tratamiento fuera de este estudio.



MODELO DE CONSENTIMIENTO POR ESCRITO

Título del estudio: MIOPATÍAS TRAS EXPOSICIÓN A ESTATINAS

Yo, _____ *(nombre y apellidos).*

He leído la hoja de información que se me ha entregado.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: _____ *(nombre del Investigador)*

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1º Cuando quiera
- 2º Sin tener que dar explicaciones.
- 3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del Participante

Firma del Investigador

Nombre:

Fecha:

Nombre:

Fecha:



MODELO DE CONSENTIMIENTO ORAL ANTE TESTIGOS

Título del estudio: MIOPATÍAS TRAS EXPOSICIÓN A ESTATINAS

Yo, *(nombre y apellidos)*,

He recibido la hoja de información sobre el estudio.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He recibido suficiente información sobre el estudio.
He sido informado por: *(nombre del investigador)*

Declaro bajo mi responsabilidad que: *(nombre del participante del estudio)*

Comprende que su participación es voluntaria.

Comprende que puede retirarse del estudio:

- 1º Cuando quiera
- 2º Sin tener que dar explicaciones.
- 3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Y ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio.

Firma del testigo

Firma del Investigador

Nombre:
Fecha:

Nombre:
Fecha:



MODELO DE CONSENTIMIENTO DEL REPRESENTANTE LEGAL

Título del estudio: MIOPATÍAS TRAS EXPOSICIÓN A ESTATINAS

Yo, *(nombre y apellidos)*

He leído la hoja de información que se me ha entregado.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: *(nombre del investigador)*

Comprendo que la participación de *(nombre del participante)* es voluntaria.

Comprendo que *(nombre del participante)* puede retirarse del estudio:

- 1º Cuando quiera
- 2º Sin tener que dar explicaciones.
- 3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

En mi presencia se ha dado a *(nombre del participante)*, toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar.

Y presto mi conformidad con que *(nombre del participante)* participe en el estudio.

Firma del Representante

Firma del Investigador

Nombre:
Fecha:

Nombre:
Fecha:

