

Jorge Medina-Romero<sup>1a</sup>, Otoniel Toledo-Salinas<sup>2b</sup>, Francisco Javier Reyes-Álvarez<sup>1c</sup>, Saira Sanjuana Gómez-Flores<sup>2d</sup>

## Resumen

**Introducción:** la dislipidemia es un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis y cardiopatía isquémica. Las estatinas son fármacos seguros que forman parte del tratamiento de rutina en el paciente con infarto agudo de miocardio (IAM). Sin embargo, la rabdomiólisis asociada a mionecrosis severa por estatinas puede presentarse y las complicaciones asociadas como la lesión renal aguda incrementan la mortalidad. El objetivo principal de este artículo es reportar el caso de un paciente críticamente enfermo con IAM que presentó rabdomiólisis severa asociada a estatinas documentada con biopsia muscular.

**Caso clínico:** hombre de 54 años que presentó IAM, choque cardiogénico y paro cardiorrespiratorio, que ameritó reanimación cardiopulmonar, fibrinólisis y angiografía coronaria de rescate exitosa. Sin embargo, presentó rabdomiólisis severa asociada a atorvastatina que requirió de suspensión del fármaco y soporte multiorgánico en una unidad de cuidados coronarios.

**Conclusiones:** la prevalencia de la rabdomiólisis asociada a estatinas es baja, sin embargo, la elevación tardía de la CPK por arriba de 10 veces su valor superior normal en aquellos pacientes con angiografía coronaria percutánea exitosa debe llamar la atención, generar un abordaje diagnóstico hacia causas adquiridas no traumáticas de rabdomiólisis y valorar la suspensión de estatinas.

## Abstract

**Background:** Dyslipidemia is a risk factor for the development of atherosclerosis and ischemic heart disease. Statins are safe drugs that are part of the routine treatment in patients with Acute Myocardial Infarction (AMI), however, rhabdomyolysis associated with severe myonecrosis due to statins can occur and associated complications such as acute kidney injury increase mortality. The main objective of this article is to report the case of a critically ill patient with AMI who presented severe statin-associated rhabdomyolysis documented with muscle biopsy.

**Description of the case:** A 54-year-old man who presented with AMI, cardiogenic shock, and cardiorespiratory arrest requiring cardiopulmonary resuscitation, fibrinolysis, and successful salvage coronary angiography. However, he presented severe rhabdomyolysis associated with atorvastatin that required suspension of the drug and multi-organ support in a Coronary Care Unit.

**Conclusions:** The prevalence of statin-associated rhabdomyolysis is low, however, the late elevation of CPK above 10 times its upper normal value in those patients with successful percutaneous coronary angiography should promptly draw attention, generate a diagnostic approach towards non-traumatic acquired causes of rhabdomyolysis and assess the suspension of statins.

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional “La Raza”, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Servicio de Cardiología. Ciudad de México, México

<sup>2</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional “La Raza”, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Unidad de Cuidados Intensivos. Ciudad de México, México

ORCID: [0000-0002-2425-1264<sup>a</sup>](https://orcid.org/0000-0002-2425-1264), [0000-0003-1459-4527<sup>b</sup>](https://orcid.org/0000-0003-1459-4527), [0000-0003-0564-7287<sup>c</sup>](https://orcid.org/0000-0003-0564-7287), [0000-0002-3820-1938<sup>d</sup>](https://orcid.org/0000-0002-3820-1938)

### Palabras clave

Rabdomiólisis  
Inhibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Reductasas  
Infarto del Miocardio

### Keywords

Rhabdomyolysis  
Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors  
Myocardial Infarction

Fecha de recibido: 23/072022

Fecha de aceptado: 10/08/2022

### Comunicación con:

Otoniel Toledo Salinas

 [otoniel\\_toledo@live.com.mx](mailto:otoniel_toledo@live.com.mx)

 55 3507 7210

**Cómo citar este artículo:** Medina-Romero J, Toledo-Salinas O, Reyes-Álvarez FJ, Gómez-Flores SS. Rabdomiólisis severa asociada a atorvastatina. Reporte de caso. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(2):245-50.

## Introducción

La dislipidemia es un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis y para la aparición de cardiopatía isquémica. El colesterol transportado en las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) es la fracción más asociada a la presentación temprana del infarto agudo de miocardio (IAM).<sup>1</sup> Las estatinas son fármacos que forman parte del tratamiento de rutina en el paciente con IAM, ya que además de reducir la concentración de LDL-C cuentan con efectos antiinflamatorios, antitrombóticos, antioxidantes y estabilizadores de la placa trombótica que disminuyen el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores.<sup>2</sup> El tamaño del efecto terapéutico depende del uso de estatinas en dosis de alta intensidad (atorvastatina 40-80 mg por día) tan pronto como sea posible después de un IAM.<sup>3</sup> Las estatinas son fármacos seguros, sin embargo, la rabdomiólisis asociada a miocrosis severa es un evento raro pero letal que afecta al 0.1% de los pacientes (0.3-13.5 casos por cada 1,000,000 de prescripciones de estatinas).<sup>4,5</sup>

La rabdomiólisis severa es un síndrome que se caracteriza por la marcada elevación de la creatinina fosfocinasa plasmática (CPK, por sus siglas en inglés), mialgia y mioglobinuria, que precipita el desarrollo de lesión renal aguda (LRA); la mortalidad en aquellos pacientes con LRA es del 24.8%.<sup>6</sup>

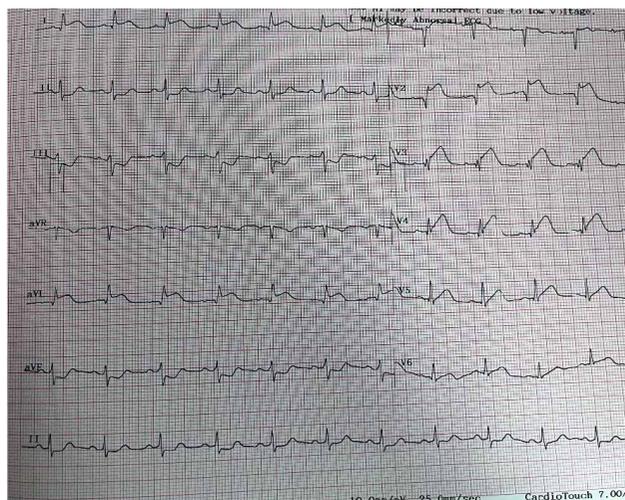
El objetivo principal de este artículo es reportar el caso de un paciente con IAM que presentó rabdomiólisis severa asociada a estatinas y que fue documentada con biopsia muscular.

## Caso clínico

Hombre de 54 años que presentó síndrome coronario agudo, el cual ameritó el manejo avanzado de la vía aérea a su llegada a urgencias (figura 1) con suministro de tenecteplase a 0.5 mg/kg con tiempo de isquemia de 1 hora y 40 minutos, sin reperusión.

El paciente presentó dos episodios de taquiarritmias sin pulso que ameritaron tres eventos de desfibrilación de 200 J, reanimación cardiopulmonar avanzada y amiodarona 300 mg por vía intravenosa para el retorno de la circulación espontánea. El tiempo acumulado de paro cardiorrespiratorio aproximado fue de 11 minutos. En la angiografía coronaria de rescate se colocó un *stent* medicado a la descendente anterior y un *stent* no medicado a la primera diagonal, flujo final TIMI 3, Blush 3. El paciente ingresó a la unidad de cuidados coronarios (UCC) con sedación profunda, ventilación mecánica, choque cardiogénico y puntaje SOFA de 7 puntos.

**Figura 1** Electrocardiograma de 12 derivaciones al ingreso a la unidad coronaria. Ritmo sinusal con desnivel positivo del segmento ST en derivaciones DI, aVL y V1-V6

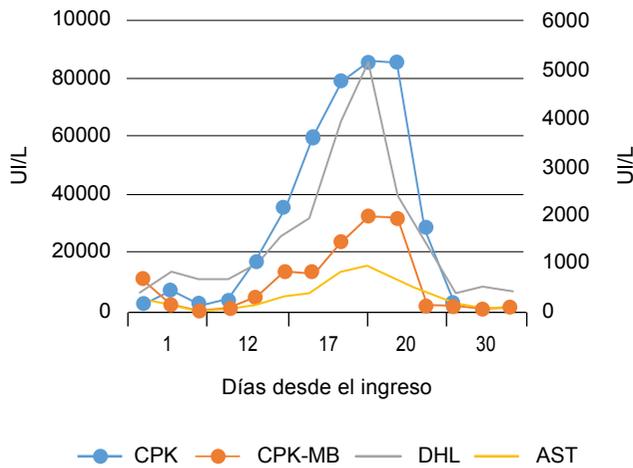


El paciente fue extubado a los 6 días de su ingreso, sin embargo, presentó delirio postextubación, estridor y neumotórax iatrogénico, que ameritó colocación de sonda endopleural y reintubación a las 48 horas. Durante ese periodo recibió fármacos asociados a miositis, como haloperidol (5 mg) por vía intravenosa en dosis intermitente (acumulado 30 mg), olanzapina (acumulado 20 mg) e hidrocortisona (200 mg). Posterior a la reintubación el paciente desarrolló choque séptico, por lo que se le dio tratamiento de soporte y se inició con vancomicina y meropenem a dosis plenas (con posterior ajuste a función renal) durante seis días como tratamiento de neumonía nosocomial. Se continuó la atorvastatina vía enteral a dosis de 80 mg cada 24 horas y se detectó elevación del nivel sérico de la creatinina fosfocinasa (CPK) que superó 10 veces su límite superior normal a los dos días de la reintubación (10 días después del ingreso a la UCC), alcanzando su pico máximo a los cinco días (momento en que se suspendió la atorvastatina) y teniendo una meseta de tres días más. El tiempo total de uso de la atorvastatina (80 mg cada 24 horas) fue de 15 días (figura 2).

La LRA KDIGO 3 oligúrica alcanzó su máximo nivel de azoados ocho días después de la reintubación (figura 3a y 3b).

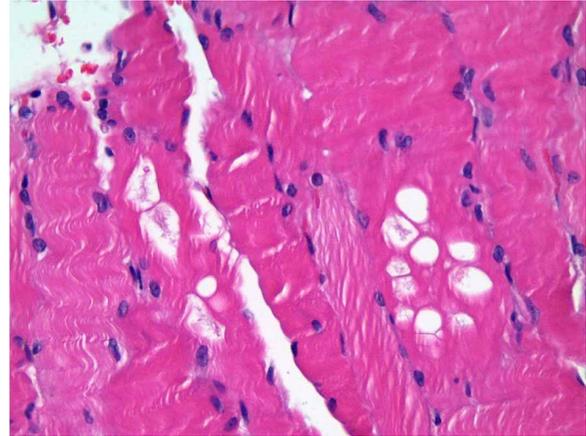
Se realizó la colocación de catéter para hemodiálisis, se otorgaron dos sesiones intermitentes y la extubación fue exitosa a los seis días del inicio de la terapia de reemplazo renal. Se realizó biopsia de músculo deltoides derecho en el pico máximo de elevación de enzimas musculares (figura 4) y, finalmente, el paciente egresó tres días después a sala general de hospitalización.

**Figura 2** Evolución de los niveles séricos de las enzimas musculares



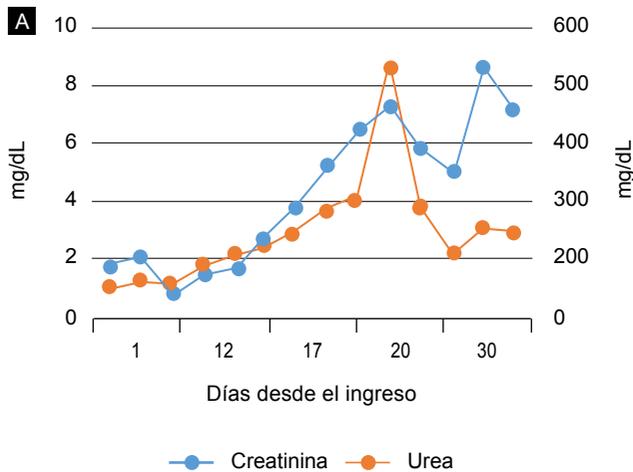
CPK: Creatinfosfocinasa; CPK-MB: Fracción MB de la CPK; DHL: Deshidrogenasa láctica; AST: Aspartato aminotransferasa

**Figura 4** Imagen histopatológica de biopsia de músculo deltoides derecho del paciente (tinción hematoxilina-eosina, 400x)

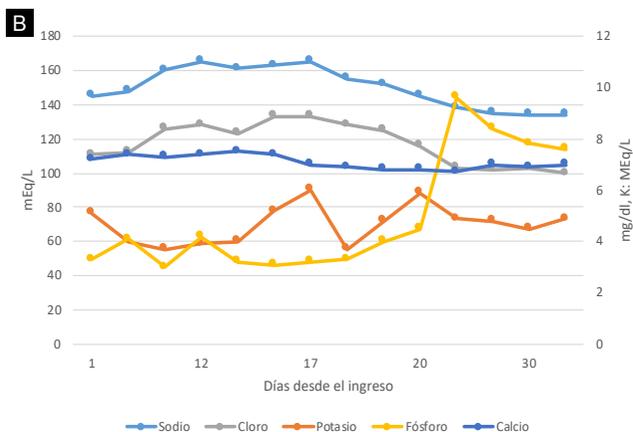


Miopatía vacuolar, necrosis y regeneración de fibras sin evidencia de características infiltrativas o autoinmunes  
Fuente: Dra. Magdalena Sánchez Uribe

**Figura 3** Biomarcadores de lesión renal y electrolitos séricos



A. Evolución de los niveles séricos de los biomarcadores de lesión renal



B. Evolución de los niveles séricos de electrolitos

## Discusión

Realizamos una exploración de los términos MeSH “*Rhabdomyolysis*”, “*Atorvastatin*” y “*Myocardial Infarction*” en PubMed durante el mes de junio del 2022, encontrando solo seis reportes de caso. Hasta donde sabemos, a nivel nacional solo se han reportado dos casos: un caso similar al nuestro con desenlace fatal<sup>7</sup> y otro que no alcanzó el nivel de rabdomiólisis ni la gravedad del cuadro clínico que aquí documentamos<sup>8</sup> (anexo).

La atorvastatina es un fármaco que forma parte del grupo de las estatinas, las cuales fueron descubiertas en 1976 e inhiben la actividad de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A o  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) sobre el mevalonato como paso limitante en la síntesis de colesterol.<sup>9</sup> Las estatinas cuentan con efectos pleiotrópicos, antiinflamatorios, antitrombóticos e inmunomoduladores sobre la función endotelial y las vías de inflamación, sin embargo, su efecto en los dolicoles, la producción de la coenzima Q<sup>10</sup> y de ubiquinonas tiene un gran efecto deletéreo sobre la producción de energía por la célula muscular.<sup>10</sup>

La eficacia del uso de estatinas en dosis altas y a largo plazo en el contexto del infarto agudo de miocardio como prevención secundaria de eventos cardiovasculares se encuentra ampliamente demostrado con nivel de evidencia científica IA.<sup>11,12</sup> El perfil de seguridad de las estatinas ha sido evaluado en ensayos clínicos que reportan diferencia mínima (1 al 2%) en la frecuencia de los síntomas musculares asociados a las estatinas (SAMS, por sus siglas en inglés) entre los grupos de intervención y placebo;<sup>13</sup> sin

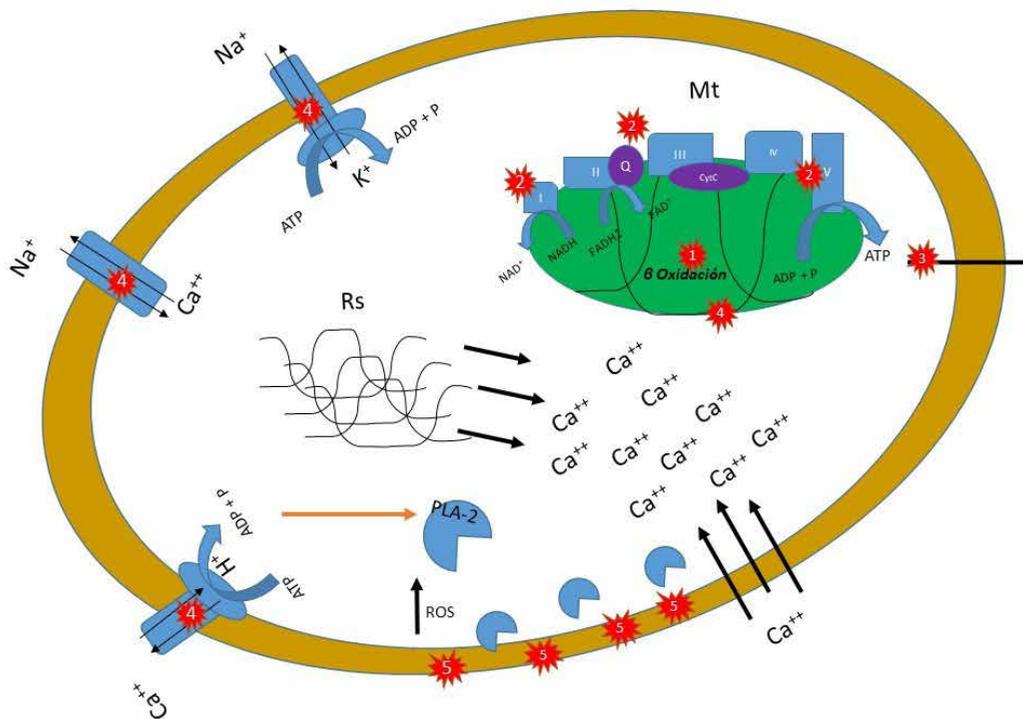
embargo, algunos estudios observacionales reportaron una frecuencia de SAMS (asintomático, mialgia, miositis, rabdomiólisis) del 10 al 29% en aquellos pacientes que usan estos fármacos.<sup>14</sup>

La rabdomiólisis puede clasificarse de acuerdo a su etiología en *adquiridas* (de origen traumático o no traumático) y *hereditarias*, por lo que realizamos un amplio abordaje diagnóstico que descartó por su naturaleza clínica, motivo de ingreso a la UCC, resultados paraclínicos y tiempo de evolución de acuerdo a la vida media de las enzimas (elevación > 10 veces su límite superior normal más de 10 días después de la reanimación cardiopulmonar y el IAM), así como aquellas causas de origen hereditario, traumático, isquémico (coronario y musculoesquelético), convulsivo y mionecrótico (sepsis de tejidos blandos), entre otras (hipertermia, electrolíticas, endocrinopatías, interacción farmacológica). Finalmente, elegimos la atorvastatina como la opción etiológica más plausible, la cual, al ser suspendida y en combinación con la hemodiálisis, permitió el descenso

abrupto del nivel sérico de enzimas musculares.<sup>15</sup> La rabdomiólisis por estatinas es infrecuente (1:10,000) y se define como la elevación > 10 veces el límite normal de la enzima CPK en sangre asociada a la elevación de creatinina sérica (disfunción renal por depleción de volumen intravascular, depósito de mioglobina y cristales de ácido úrico, especies reactantes de oxígeno y peroxidación lipídica).<sup>16</sup> Algunos de los mecanismos moleculares por los cuales las estatinas generan rabdomiólisis ya fueron mencionados previamente y se amplía su explicación en la figura 5.

La electromiografía es de poca utilidad para realizar el diagnóstico de SAMS,<sup>17</sup> mientras que la biopsia muscular solo es necesaria en aquellos casos atípicos y/o con rabdomiólisis severa persistente, la patología muscular no es específica y se reporta como necrosis, degeneración-regeneración de fibras e infiltración fagocíticas, en algunos casos puede observarse vacuolas llenas de lípidos, fibras rojas irregulares y acumulaciones-fisuras subsarcolémicas por ruptura de los túbulos en T.<sup>18,19</sup>

**Figura 5** Mecanismos de daño celular asociado a estatinas



1. Inhibición de la enzima HMG-CoA con disminución de la síntesis de mevalonato, farnesil-pirofosfato que genera disminución de la síntesis proteica, alteración de la señalización intracelular y de expresión de genes de supervivencia celular.
2. Disminución de la síntesis de proteínas de la cadena mitocondrial de transporte de electrones (ubiquinona y coenzima Q).
3. Disminución de la síntesis de adenosín trifosfato (ATP).
4. Disminución en la síntesis de colesterol que genera inestabilidad de la membrana y de los canales iónicos, daño mitocondrial y autofagia.
5. Activación de fosfolipasa A2 (PLA-2), destrucción de la membrana celular y de los organelos, liberación de mediadores inflamatorios y especies reactantes de oxígeno (ROS).
6. Inestabilidad de los transportadores transmembrana de calcio y de los receptores de rianodina del retículo sarcoplásmico que resulta en acumulación intracelular de calcio y citotoxicidad

Fuente: elaboración propia

El tratamiento de la rabdomiólisis severa se realiza mediante la corrección de la causa, el empleo de líquidos intravenosos, corrección de anomalías electrolíticas, alcalinización urinaria con bicarbonato, administración de manitol y la terapia de sustitución renal en aquellos casos refractarios al tratamiento.<sup>20</sup>

## Conclusiones

La prevalencia de la rabdomiólisis asociada a estatinas es baja, sin embargo, en aquellos pacientes con IAM y angiografía coronaria percutánea exitosa que presentan un incremento persistente de la CPK por encima de 10 veces su valor superior normal, se recomienda suspender las estatinas, iniciar un rápido abordaje diagnóstico de rabdomiólisis y establecer el tratamiento encaminado a prevenir la lesión renal aguda o evitar su progresión.

## Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Magdalena Sánchez Uribe, especialista en Anatomía Patológica, por su apoyo en el otorgamiento de las imágenes histopatológicas.

Agradecemos al jefe de la Unidad de Cuidados Coronarios, Dr. Ernesto García Hernández, por las facilidades otorgadas para la recolección de los datos.

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

## Referencias

- Bødtker H, Gunnarsen S, Adelborg K, Kulenovic I, Kanstrup H, Falk E, et al. Association between lipid fractions and age of first myocardial infarction. *Scand Cardiovasc J*. 2020;54(6):346-351.
- Han X, Zhang Y, Yin L, et al. Statin in the treatment of patients with myocardial infarction: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(12):e0167.
- Navarese EP, Kowalewski M, Andreotti F, et al. Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2014;113:1753.
- Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA*. 2004;292(21):2585.
- Davidson MH, Clark JA, Glass LM, Kanumalla A. Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system. *Am J Cardiol*. 2006;97(8A):32C-43C. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.12.008.
- Yang J, Zhou J, Wang X, Wang S, Tang Y, Yang L. Risk factors for severe acute kidney injury among patients with rhabdomyolysis. *BMC Nephrol*. 2020;21:498.
- Delgado-Leal L, Álvarez-Camarena B, de la Cruz-Valdivia JM, Hernández-Godínez E, Ramírez-Salazar A. Rabdomiólisis por estatinas: Reporte de un caso fatal y revisión de la literatura. *Rev Mex Cardiol*. 2012;23(1):27-32.
- Olmedo-Alcántara AI, Cobo-Abreu C, Espinoza-Vázquez BJ, Carrillo-Esper R, Fabián-San Miguel MG. Rabdomiólisis secundaria a estatinas. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía. *Med Int Mex*. 2011;27(6):621-623.
- Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Statins: pros and cons. *Med Clin (Barc)*. 2018;150(10):398-402.
- Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2231-7.
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177.
- Corbett SJ, Ftouh S, Lewis S, Lovibond K; Guideline Committee. Acute coronary syndromes: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2021;372:m4760.
- Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388(10059):2532-2561.
- Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding statin use in America and gaps in patient education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol*. 2012;6:208-215.
- Chavez LO, Leon M, Einav S, Varon J. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. *Crit Care*. 2016;20(1):135.
- Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, 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(17):1012-22.
- Abdulrazaq M, Hamdan F, Al-Tameemi W. Electrophysiologic and clinic-pathologic characteristics of statin-induced muscle injury. *Iran J Basic Med Sci*. 2015;18(8):737-44.
- Sathasivam S, Lecky B. Statin induced myopathy. *BMJ*. 2008;337:a2286.
- Meng L, Lu Y, Zhang W, Wang Z, Lyu H, Yuan Y. The clinical and muscular pathological features of statin-induced myopathy. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2015;54(8):716-20.
- Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, Kaye AD. Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Ochsner J*. 2015;15(1):58-69.

**Anexo Casos clínicos similares reportados en la literatura**

| País   | Año  | Sexo        | Edad    | Descripción del caso   |
|--------|------|-------------|---------|--|
| México | 2011 | Desconocido | 66 años | IAM en tratamiento con bezafibrato (800 mg al día) y atorvastatina (20 mg al día), rabdomiólisis, CPK máxima: 4160 UI/L, lesión renal aguda, hemodiálisis intermitente, presentó mejoría |
| México | 2012 | Mujer       | 70 años | IAM en tratamiento con simvastatina (80 mg), CPK máxima: 44,760 UI/L, hemodiálisis, paciente crítico, falleció   |
| Qatar  | 2018 | Hombre      | 67 años | Cardiopatía isquémica crónica, atorvastatina (40 mg), CPK máxima: 26,774 UI/L, hepatitis aguda y lesión renal aguda, hemodiálisis, falleció  |
| EUA    | 2015 | Mujer       | 62 años | Cardiopatía isquémica crónica, atorvastatina (80 mg), CPK: 5270 UI/L, sin disfunción orgánica, presentó mejoría  |
| India  | 2011 | Hombre      | 54 años | Infarto agudo de miocardio, CPK: 21,025 UI/L, diálisis peritoneal, paciente crítico, falleció  |
| EUA    | 2017 | Hombre      | 91 años | Infarto antiguo, atorvastatina (80 mg), CPK: 13,050 UI/L, lesión rena aguda sin terapia de sustitución renal, presentó mejoría   |