



Título: MIOTOXICIDAD POR ESTATINAS EN PACIENTES TRASPLANTADOS CARDIACOS Y UTILIDAD DE ESTUDIOS GENÉTICOS PARA MEJORAR LA SEGURIDAD DE DICHOS FÁRMACOS

Nombre: Marzoa Rivas, Raquel

Universidad: Universidad de A Coruña

Departamento: Medicina

Fecha de lectura: 04/02/2013

Programa de doctorado: Medicina

Dirección:

- > **Codirector:** MARIA G. CRESPO LEIRO
- > **Codirector:** Manuel Hermida Prieto
- > **Codirector:** Javier Muñiz Garcia

Tribunal:

- > **presidente:** VALENTIN CUERVAS-MONS MARTÍNEZ
- > **secretario:** Francisco Javier De Toro Santos
- > **vocal:** EULALIA ROIG MINGUELL
- > **vocal:** ALFONSO CASTRO BEIRAS

Descriptores:

- > TRASPLANTE DE ORGANOS
- > EVALUACION DE FARMACOS
- > GENETICA CLINICA
- > CARDIOLOGIA

El fichero de tesis ya ha sido incorporado al sistema

- > <http://hdl.handle.net/2183/10282>

Localización: REPOSITORIO BIBLIOTECA UNIVERSIDAD DE A CORUÑA

Resumen: INTRODUCCIÓN: Ensayos clínicos randomizados sugieren que la toxicidad muscular por estatinas en pacientes trasplantados cardiacos (TC) es baja y comparable a la observada en la población general. El tratamiento hipolipemiante intensivo, la polimedicación y la comorbilidad asociada convierte a los pacientes TC en un subgrupo

con un riesgo potencial de miotoxicidad secundaria al uso de estatinas superior a la población general. Datos obtenidos de estudios observacionales sugieren que dicha toxicidad en la práctica clínica es mayor a la descrita.



OBJETIVOS: El objetivo primario del estudio fue determinar la incidencia de miotoxicidad asociada al uso de estatinas en una cohorte de 515 pacientes trasplantados cardiacos en la práctica clínica habitual. Se consideraron objetivos secundarios del estudio la evaluación de aquellos los factores genéticos y no genéticos asociados a un incremento de riesgo de toxicidad.

MÉTODOS: Estudio anidado en una cohorte histórica de 515 TC entre Abril de 1991 y Enero de 2011. El grado de toxicidad muscular se definió según las recomendaciones del Grupo de Trabajo Canadiense: a) Mialgias: dolor muscular sin elevación de CPK; b) Elevación de CPK leve: CPK menor o igual a 10 veces límite máximo de la normalidad (LMN) con o sin miositis; c) Rabdomiolisis: síntomas musculares, CPK mayor a 10 veces el LMN ó nivel superior a 10.000 U/L, disfunción renal, mioglobinuria ó necesidad de hidratación. Se consideró toxicidad probada cuando motivó un cambio terapéutico y, con ello, se confirmó su resolución.

RESULTADOS: Con un seguimiento medio de casi ocho años se observaron 49 casos de miotoxicidad en 41 pacientes (1,4% rabdomiolisis, 7,45% elevación de CPK leve y 0,8% mialgias). No se observó ningún evento fatal relacionado y ningún paciente precisó terapia de sustitución renal. El uso de simvastatina se asoció a un riesgo de miotoxicidad significativamente superior al observado para las restantes estatinas, fundamentalmente a expensas de un riesgo incrementado de rabdomiolisis no fatales. En el análisis multivariado el uso de simvastatina y la edad resultaron predictores independientes de miotoxicidad. El inicio de precoz de tratamiento con estatinas post-TC y otras características basales no se asociaron con un incremento de toxicidad. Tampoco se observó asociación entre la presencia de diversas variantes del gen SLCO1B1 y el riesgo de miotoxicidad.

CONCLUSIONES: La incidencia de miotoxicidad asociada al uso de estatinas en pacientes TC en la práctica clínica real es superior a la reportada en ensayos clínicos aleatorizados. Los eventos musculares observados fueron en general de carácter leve, sin necesidad de terapia de sustitución renal en los casos de rabdomiolisis ni mortalidad asociada. El uso de simvastatina y la edad resultaron predictores independientes de miotoxicidad en este subgrupo de pacientes. Sin embargo, no se observó asociación entre la presencia de determinados polimorfismos del gen SLCO1B1 y el desarrollo de toxicidad muscular por lo que la determinación sistemática de dichas variantes no está en la actualidad justificada.