

La miopatía por estatinas, un efecto dependiente de la dosis y de clase?

Introducción. La miopatía por estatinas es un efecto secundario conocido e infrecuente propio de todos los fármacos de este grupo en mayor o menor medida¹. Un reciente estudio de cohortes estima su incidencia entre usuarios de hipolipemiantes (fibratos o estatinas) en 2,3 por 10.000 personas/año, con un riesgo relativo de 7,6 para las estatinas frente a placebo². La incidencia aumenta al administrar de forma simultánea fármacos que aumentan sus concentraciones plasmáticas (ciclosporina, macrólidos, imidazoles) o las de otros, nefazodona, valproico, algunos antirretrovirales, y en particular el gemfibrozilo³, que inhiben la actividad de la isoenzima hepática CYP 3A4, única vía de metabolismo de la simvastatina, lovastatina y atorvastatina⁴.

Caso clínico. Varón de 36 años, enfermero, con sobrepeso e hipercolesterolemia, en tratamiento con 20 mg/día de lovastatina desde hacía un año. Tenía antecedentes familiares de hipercolesterolemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y cardiopatía isquémica (padre, 68 años). Reconocía no hacer dieta ni ejercicio y no tomaba otros fármacos. Se hacía análisis periódicos en los que se pedía el valor de la creatinfosfocinasa (CPK) de forma habitual, resultando siempre normal (220 U/l). Las cifras de colesterol y LDL no eran satisfactorias, por lo que se duplicó la dosis. A los 7 días consultó por astenia, pesadez y «agujetas» en las piernas. La analítica demostró cifras normales de tirotrópina y creatinina, con CPK de 5.752 U/l. Tras suspender el tratamiento, desapareció la clínica y las cifras de CPK volvieron a la normalidad en 15 días. Pasados 3 meses sin tratamiento las cifras lipídicas empeoraron, por lo que se reinstauró el tratamiento con estatinas, en este caso cerivastatina a dosis de 0,2 mg/día. El paciente no presentó síntomas de miopatía, alcanzó un aceptable control del colesterol y sus fracciones, y los

controles de CPK no evidenciaron cambios respecto a la basal. Al dejarse de comercializar, pasamos a atorvastatina (10 mg/día), con buen control y sin complicaciones.

Discusión y conclusiones. En el estudio EXCEL, en el que se administró lovastatina a distinta dosis durante 2 años, se definió la miopatía como la elevación de CPK 10 veces por encima del máximo. Así entendida, se encontró miopatía en el 0,24% de los tratados con 80 mg/día, el 0,06% de los que tomaban 40 mg y ninguno de los seguían tratamiento con 20 mg⁵. Así pues, tomando precaución respecto a las interacciones, no se aconseja la investigación sistemática de la CPK en pacientes tratados mientras estén asintomáticos, aunque sí se había hecho en el caso que presentamos. En general, es suficiente con advertir de los posibles síntomas para que el paciente consulte si los percibe. El diagnóstico clínico es fácil si se piensa en él y su pronóstico es bueno con sólo retirar el fármaco e hidratar adecuadamente.

Tal como ilustra el caso, la miopatía es un efecto dependiente de la dosis, puede aparecer al aumentar ésta y podría desaparecer al disminuirla, aunque la recomendación es su retirada inmediata. Por otra parte, aparecía en este paciente con uno de los fármacos del grupo y no con otros, lo que nos lleva a preguntarnos si realmente es un efecto secundario «de clase». De hecho, la cerivastatina utiliza para su metabolismo la isoenzima 2C8, además de la 3A4; la fluvastatina, la 2C9, mientras que la pravastatina no se metaboliza por el citocromo P450³. Se presumía que la cerivastatina, en el momento en que se presentó el caso, apenas tenía efectos secundarios de miopatía, y así parecía confirmarlo nuestra intervención. Sin embargo, como ha sido ampliamente comentado por los medios de comunicación, la aparición de miopatías por cerivastatina, sobre todo asociadas a gemfibrozilo, ha obligado a su retirada reciente⁶.

F. León Vázquez^a, R. Llanes de Torres^b e I. Morón Merchante^c

Médicos de Familia. ^aCS San Juan de la Cruz. Pozuelo de Alarcón (Madrid).

^bCS Presentación Sabio. Móstoles (Madrid).

^cCS Pozuelo I. Pozuelo de Alarcón (Madrid).

1. Fuentes I, Aguilera C. Miopatía secundaria al tratamiento con fármacos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. *Med Clin (Barc)* 1998;111:700.
2. Gaist D, Rodríguez LA, Huerta C, Hallas J, Sindrup SH. Lipid-lowering drugs and risk of myopathy: a population-based follow-up study. *Epidemiology* 2001;12:565-9.
3. Illingworth DR. A review of clinical trials comparing HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Ther* 1994;16:366-85.
4. Frías J, Tabarés B, Carcas AJ. Interacciones medicamentosas de las estatinas. *JANO* 2001;(Suppl):1-12.
5. Dujovne C, Chremos AN, Pool JL, Schnaper H, Bradford RH, Shear CL, et al. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results: IV. Additional perspectives on the tolerability of lovastatin. *Am J Med* 1991;91(Suppl 1B):25-30.
6. Agencia Española del Medicamento. Cerivastatina: suspensión temporal de la comercialización. Comunicación sobre riesgos de medicamentos, n.º 2001/07 del 8 de agosto de 2001 [consultado 18/9/2001]. Disponible en: <<http://www.msc.es/age-med/csmh/notas/cerivastatina.2.asp>>

Síndrome seudotromboflebitico secundario a rotura espontánea de quiste poplíteo de Baker

Introducción. En la práctica clínica es frecuente la consulta por dolor, hinchazón y enrojecimiento en una de las extremidades inferiores (EEII). El diagnóstico inicial suele ser de trombosis venosa profunda (TVP) y se inicia tratamiento con heparina. Dentro del diagnóstico diferencial de la TVP hay que tener presente el síndrome seudotromboflebitico, constituido por las siguientes entidades nosológicas: celulitis, linfangitis, trastornos musculares de la pantorrilla y quiste sinovial de Baker. En raras ocasiones y de forma espontánea se produce la rotura o disección del quiste de Baker con extravasación del líquido sinovial poplíteo a los músculos de la pantorrilla. Sin embargo, la rotura del quiste poplíteo de Baker es más frecuente en aquellos

Palabras clave: Estatinas. Miopatía. Efecto secundario.
Key words: Statins. Myopathy. Secondary effect.

Palabras clave: Seudotromboflebitis. Quiste de Baker. Rodilla.
Key words: Pseudothrombophlebitis. Baker's cyst. Kneec.

pacientes que sufren de una artropatía inflamatoria subyacente, siendo la más frecuente la artritis reumatoide, aunque también se ha descrito en alteraciones no inflamatorias como la artrosis, traumatismos y desgarros de menisco¹.

Caso clínico. Mujer de 65 años de edad con antecedentes personales de diabetes tipo 2 en tratamiento con insulina, obesidad, hipertensión arterial e hiperlipemia. La paciente refería desde hacía unos meses dolor en la rodilla izquierda junto a tumoración en el hueco poplíteo. Acudió a urgencias porque, de forma brusca y sin traumatismo previo, notó un crujido en la rodilla izquierda y posteriormente dolor intenso, tumefacción progresiva de la rodilla que se extendía por la pierna y enrojecimiento de la EEII izquierda sin acompañarse de fiebre. En la exploración física se objetivó dolor en la rodilla izquierda con tumefacción en la pierna y signo de Homans negativo. La paciente no presentaba enrojecimiento ni aumento de la temperatura de dicha pierna, aunque sí había ligero edema y dolor a la palpación en los músculos de la pantorrilla. No se palpaba quiste poplíteo. Ante la sospecha de TVP se realizó una eco-Doppler urgente de la EEII izquierda, donde se evidenció un sistema venoso superficial y profundo permeable, junto a una imagen anecoica tubular de 5 mm de grosor en el hueco poplíteo izquierdo indicativa de quiste sinovial de Baker que parecía estar roto en su porción más inferior, existiendo líquido entre los haces musculares (fig. 1). Los exámenes de laboratorio indicaron que el hemograma, la VSG, el estudio de coagulación, iones, función renal, función hepática, sideremia, TSH y PCR eran norma-



Figura 1.

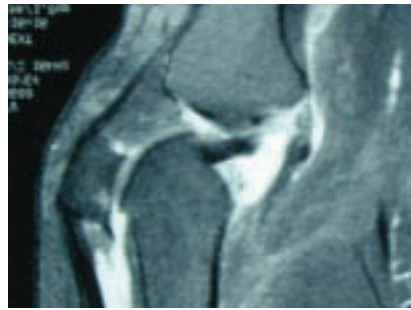


Figura 2.

les. Dímero D normal. Glucemia basal: 214 mg/dl; HbA_{1c}: 6,6%, y cLDL: 164 mg/dl. Tanto la radiografía simple de tórax como el electrocardiograma fueron normales. Ante la sospecha clínica y ecográfica de rotura de quiste de Baker y síndrome seudotromboflebítico se realizó una resonancia magnética (RM) de la rodilla izquierda donde se apreciaron cambios degenerativos de la articulación femoropatelar, sobre todo en su faceta externa, con derrame articular de mediana cuantía y pequeño quiste sinovial en el gemelo interno con líquido que se extendía por entre las fibras musculares y tejido celular subcutáneo compatible con la sospecha clínica de rotura de quiste sinovial (fig. 2).

Discusión. Aunque las primeras publicaciones sobre quistes poplíteos se atribuyen a Adams en 1840 y Foucher en 1856, el mérito de haber considerado los quistes poplíteos como una hernia posterior de la sinovial de la rodilla corresponde a Baker² en 1877 y 1883. Desde entonces se han publicado varias series en las que queda clara la asociación entre la presencia de quistes de Baker y el síndrome seudotromboflebítico, indistinguible clínicamente de una verdadera TVP³.

El diagnóstico clínico del quiste poplíteo se establece ante el hallazgo de una masa poplíteo lisa, de tamaño y consistencia variables, generalmente indolora y que disminuye de consistencia al flexionar la rodilla (signo de Foucher).

Desde el punto de vista etiológico, el 91% de los pacientes con este síndrome presenta una artritis inflamatoria y, con frecuencia mucho menor aparece en pacientes con patología articular degenerativa⁴.

El estudio mediante radiografía simple de la rodilla tiene un valor diagnóstico limitado en esta entidad, si bien puede orientar

sobre la presencia de una patología subyacente compatible con artritis inflamatoria y/o patología degenerativa. Sin embargo, la ecografía valora de forma óptima el hueco poplíteo y permite confirmar la existencia del quiste, que se comporta como una masa anecogénica de paredes finas y con septaciones ocasionales, localizada medialmente dentro de la fosa poplíteo. Su utilidad se ve incrementada si usamos eco-Doppler, ya que con ello descartaremos la coexistencia de una TVP.

En el estudio de las partes blandas de la rodilla, la tomografía computarizada (TC) ha sido claramente superada por la RM, que tiene una capacidad única para obtener imágenes de la articulación en diversos planos y determinar la integridad de todos sus componentes, por lo que esta técnica es ideal para la valoración de los quistes poplíteos⁵.

El presente caso clínico nos ayuda a pensar que, ante todo paciente con sospecha de TVP, la eco-Doppler urgente de EEII es un método adecuado y sensible en el diagnóstico de la rotura espontánea de un quiste sinovial de Baker y que la RM puede servirnos de ayuda para determinar cuál es el origen etiológico de dicha entidad, sin estar indicada en estos casos la terapia anticoagulante.

F. Villalba Alcalá, A. Espino Montoro, A. Monteagudo Parreño y A. Martínez Sánchez

Hospital de la Merced. Osuna (Sevilla). España.

1. Blumberg S, Kantrowitz FG. Síndrome de la seudotromboflebitis: una reevaluación. *Rheumatol Rev Rep* 1983;3:119-22.
2. Baker WM. Formation of abnormal synovial cyst in connection whit joint. *St. Bart Hosp Rep* 1883;21:177.
3. Good AE. Rheumatoid arthritis. Baker's cyst and thrombophlebitis. *Arthritis Rheum* 1964;7:56-64.
4. Katz RS, Zizic TM, Arnold WP, Stevens MB. The pseudothrombophlebitis syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1977;56:151-64.
5. Fielding JR, Franklin PD, Kustan J. Popliteal cysts: a reassessment using magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiol* 1991;20:433-5.

Gasto farmacéutico en atención primaria

Sr. Director: No cabe duda de que la atención sobre los gastos sanitarios es cada vez mayor debido a la exigencia de adecuar los recursos a las necesidades de la población. Fruto de este imperativo son los trabajos de farmacoeconomía que cada vez se realizan con mayor profusión e interés científico, como el presentado por Azpiazu Garrido y García Olmos sobre factores condicionantes del gasto en farmacia¹. La dificultad de la elección *a priori* de una serie de variables a analizar es uno de los principales problemas a abordar, siendo loable la cantidad y variedad de variables usadas por los autores en el citado trabajo, aunque nos gustaría puntualizar algunos aspectos. En primer lugar, y debido a las características del área estudiada, se contemplan centros de salud urbanos y periurbanos; como se comenta en «Material y métodos», los primeros están en una zona de clase media o media-alta y atienden a una población envejecida, mientras que los segundos se encuentran en una zona de clase media y media-baja, atendiendo a una población más joven. La valoración de estos hechos tendría especial importancia al abordar las diferencias de gasto farmacéutico entre ambos tipos de centros, ya que los pacientes con poder adquisitivo más elevado acuden con mayor frecuencia a consultas privadas y, asimismo, el gasto farmacéutico con datos basados en financiación pública es menor. La contemplación de este supuesto podría poner de manifiesto un mayor gasto en la población por encima de los 65 años con significación estadística.

En segundo lugar, notamos la falta de datos comparativos con áreas rurales. En un trabajo reciente realizado por nuestro grupo a propósito del consumo de antibióticos en nuestra provincia², hemos podido constatar un menor consumo (y gasto) de este grupo de fármacos en las áreas de carácter rural respecto de las urbanas, incluso para áreas con índices poblacionales por edad semejantes. Esta tendencia ha sido observada por otros autores³, siendo las posibles explicaciones de esta diferencia el distinto concepto subjetivo de salud-enfermedad en los ámbitos rural y urbano, y la menor presión asistencial que por término medio se produce en las zonas rurales.

En último lugar, querríamos señalar que sería interesante evaluar las tendencias temporales que se producen en el gasto farmacéutico⁴ con el fin de valorar adecuadamente los resultados de las medidas correctoras sobre la prescripción, así como estimar la influencia de nuevos principios activos en el gasto y su relación con las variables que han demostrado una significación estadística.

**E. Pastor García^a, J.M. Eiros Bouza^b
y A. Mayo Iscar^c**

^aMédico de Familia. CS Rondilla I. Valladolid. ^bDepartamento de Microbiología. Hospital Clínico. Valladolid. ^cDepartamento de Bioestadística. Facultad de Medicina. Valladolid. España.

1. Azpiazu Garrido M, García Olmos L. Factores condicionantes del gasto en farmacia en los centros de atención primaria de un área de salud. *Aten Primaria* 2002;29:84-9.
2. Pastor García E. Estudio farmacoeconómico del consumo de antibióticos de uso sistémico en la provincia de Valladolid. Período 1996-2000 [tesis doctoral]. Valladolid: Universidad de Valladolid.
3. Cabedo García VR, Poveda Andrés JL, Peiró Moreno S, Nacer Fernández A, Goterris Pinto MA. Factores determinantes del gasto por prescripción farmacéutica en atención primaria. *Aten Primaria* 1995;16:407-16.
4. Crespo Sánchez-Eznarriaga, Guerra Aguirre FJ. Evolución de la prestación farmacéutica en el Sistema Nacional de Salud (período 1984-1994). *Aten Primaria* 1996;17:546-50.

Réplica de los autores

Sr. Director: Agradecemos a Pastor García et al su interés por nuestro trabajo «Factores condicionantes del gasto en farmacia en los centros de atención primaria de un área de salud».

En cuanto a los comentarios que hacen respecto a nuestro trabajo, nos gustaría reseñar que el estudio se hace utilizando datos secundarios, cuyas ventajas e inconvenientes están bien descritos en la bibliografía¹. Recurrir a datos secundarios plantea al investigador la disyuntiva de buscar bases de datos que se adapten a preguntas concretas o encontrar preguntas que

se adapten a la base de datos. En uno u otro caso el investigador tiene que decidir sobre las variables que intervienen en el estudio, y nuestra decisión estuvo guiada por lo que se había publicado recientemente en la bibliografía². Por tratarse de un estudio ecológico, somos conscientes de que su valor se limita a apuntar hipótesis para futuras investigaciones.

Nos parecen interesantes las observaciones de Pastor García et al pero, en relación con algunas de ellas, poco podemos aportar, pues no fueron objetivo de nuestro estudio. Por otro lado, nuestros datos no avalan algunos de sus supuestos. Así, en el análisis de regresión simple encontramos una relación directamente proporcional entre el porcentaje de población mayor de 65 años y el gasto en farmacia por habitante, siendo dicho gasto mayor en los centros de salud urbanos (mayor nivel socioeconómico y mayor envejecimiento de la población) que en los centros periurbanos. Tanto la edad como el medio en el que se localiza la consulta fueron eliminados del modelo, en el análisis de regresión lineal múltiple, por no alcanzar significación estadística.

En el estudio, la denominación «centros periurbanos» hace referencia a su localización alrededor de la capital. Sin embargo, con arreglo a su tamaño (salvo en un caso) se trata de núcleos de población urbanos³ y no hay ningún centro rural.

**M. Azpiazu Garrido^a
y L. García Olmos^b**

^aMédico de Familia y Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Técnico de Salud en la Gerencia de Atención Primaria de Talavera de la Reina. ^bMédico de Familia. Coordinador de la Unidad de Docencia e Investigación de Atención Primaria del Área 2 de Madrid. España.

1. Hearst N, Hulley SB. Utilización de datos secundarios. En: Hulley SB, Cummings SR, editores. *Diseño de la investigación clínica*. Barcelona: Doyma, 1993.
2. Abánades Herranz JC, Cabedo García V, Cunillera Grañó R, García Díez JJ, Jolín Garijo L, Martín Bun M, et al. Factores que influyen en la prescripción farmacológica del médico de atención primaria. *Aten Primaria* 1998;22:391-8.
3. Bentzen N, editor. *An international glossary for general/family practice*. *Fam Pract* 1995;12:341-69.

La investigación en atención primaria debe ser potenciada

Sr. Director: Los antiinflamatorios no esteroides (AINE) son como grupo uno de los más prescritos en el ámbito de la atención primaria. No obstante, debido al riesgo de toxicidad gastrointestinal, se emplean en ocasiones asociados a protectores gástricos. El consumo de estos últimos ha aumentado muy por encima del incremento experimentado por otros grupos farmacológicos¹. Por otra parte, los beneficios de la llamada gastroprotección en las condiciones reales de uso son controvertidos². Por todo ello, nos hemos planteado llevar a cabo un estudio que, por un lado, permita conocer el perfil de utilización de los fármacos protectores gástricos (antiácidos, anti-H2, inhibidores de la bomba de protones y misoprostol) cuando se asocian al tratamiento con AINE en pacientes ambulatorios y, por otro, evaluar la efectividad del protector en la disminución de la toxicidad gastrointestinal. El estudio se realiza mediante un cuestionario aplicado a pacientes en farmacias para estimar la utilización, y otro cuestionario distinto en centros de atención primaria para valorar la efectividad. El objetivo final sería procurar una información directa e independiente que nos permita una mejor utilización de esta medicación.

Este estudio necesita de la participación de los profesionales sanitarios, pero promover su participación es una tarea ardua y compleja. En el ámbito de la atención primaria el escaso reconocimiento de las labores de investigación, la carencia adicional de programas y medios dirigidos a tal fin, la presión asistencial y, con ello, la escasa disponibilidad de tiempo tienen como consecuencia una infrautilización de este ámbito con un gran potencial investigador. Incluso persiste una idea, a nuestro juicio equivocada, de que el espacio propio para la investigación clínica sería el hospital.

La investigación clínica en atención primaria debe ser potenciada e incorporada a la cultura de los propios médicos. Existe al respecto un interés creciente por estas cuestiones constatado por el aumento de publicaciones sobre este particular^{3,4}. Es necesario que se lleven a cabo estudios en este medio que den respuestas adecuadas a los problemas que se planteen. La extrapolación directa y mecánica de los resultados de los ensayos clínicos al ámbito de la atención primaria nos conduciría a cometer no pocos errores, puesto que las diferencias en las características de los pacientes y en las condiciones son notorias^{5,6}. El fomento de la investigación exigiría, en primer lugar, un reconocimiento adecuado de dicha actividad desde el Sistema Nacional de Salud. Serían necesarios una disminución de la actividad asistencial en beneficio de las ta-

reas investigadoras, una asignación acorde de recursos, el apoyo técnico adecuado, promover la formación continuada y favorecer la coordinación de las iniciativas investigadoras.

E. Vega Cubillo, J.A. García Sánchez, P. García Ortega y A. Carvajal
Instituto de Farmacoepidemiología.
Universidad de Valladolid. España.

1. Carvajal A, García del Pozo J, Del Olmo L, Rueda AM, Álvarez Requejo A. Consumo de fármacos antiulcerosos en España. *Aten Primaria* 1999;23:218-21.
2. Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Shi H, Hatoum HT, Fries JF. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in arthritis. A prospective observational cohort study. *Arch Intern Med* 1996;156:1530-6.
3. Ruiz Moral R, Pérula de Torres LA, Romero de Castilla Gil RJ, Del Pozo Guzmán R. Investigación en atención primaria: visión de los médicos de familia formados en la Unidad Docente de Córdoba. *Aten Primaria* 1995;16:360-3.
4. Álvarez Solar M, López González ML, Cueto Espinar A. Análisis temático y metodológico de la investigación en atención primaria (1988-1992). *Aten Primaria* 1996;18:297-303.
5. Mant D. Can randomised trials inform clinical decisions about individual patients? *Lancet* 1999;353:743-6.
6. Avorn J. Including elderly people in clinical trials. *BMJ* 1997;315:1033-4.