



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Incidencia de Síntomas Musculares en Pacientes Después de un Evento Coronario Agudo que Reciben Estatinas a Dosis Altas: Atorvastatina 80 mg y Rosuvastatina 20, 40 mg/día.

Cynthia Ortiz Roa

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna
Bogotá, Colombia
Año 2016

Incidencia de Síntomas Musculares en Pacientes Después de un Evento Coronario Agudo que Reciben Estatinas a Dosis Altas: Atorvastatina 80 mg/día, Rosuvastatina 20 – 40 mg/día

Cynthia Ortiz Roa

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Medicina Interna

Director:

Doctor Guillermo Mora Pabón

Especialista en Medicina Interna. Cardiología. Electrofisiología

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna

Bogotá, Colombia

Año 2016

A mis padres, a mi hermana y a mi novio por su apoyo, por su sacrificio diario, por sus palabras de fortaleza y amor.

A la Universidad Nacional de Colombia, por la oportunidad más grande y más bella de mi vida, ser Médica

Agradecimientos

Agradecimiento especial a Dr. Fernán Mendoza Beltrán Cardiólogo de la Fundación Clínica Shaio, docente de la Universidad del Bosque en Bogotá D.C, por su incondicional apoyo y guía para la elaboración de este trabajo.

A la Fundación Clínica Shaio por permitir el desarrollo del presente trabajo y la recolección de pacientes en Unidad de Cuidados Coronarios y área de hospitalización general.

Al Dr. Oscar Amarís, Cardiólogo, Profesor de la Universidad Nacional de Colombia, por su labor como Profesor evaluador del presente trabajo.

Resumen

Antecedentes: Las estatinas han demostrado efectividad en la disminución de eventos cardiovasculares en individuos de alto riesgo. Las mialgias son el efecto adverso más frecuente, los reportes van desde 1 - 5% en los estudios clínicos aleatorizados y 7 a 29% en estudios observacionales. En nuestro medio, no todos los pacientes después de un evento coronario agudo reciben dosis alta de estatinas, por temor a efectos adversos e intolerancia, sin embargo se desconoce la incidencia de los mismos.

Objetivos: El objetivo del estudio fue determinar la incidencia de síntomas musculares en pacientes después de evento coronario agudo que inician estatinas a dosis de alta intensidad, describir las características de la población y determinar la frecuencia de cambio del tratamiento por el médico tratante.

Metodología: Se realizó un estudio observacional prospectivo, en pacientes de la Unidad de Cuidados Coronarios y Hospitalización de la Fundación Clínica Shaio, aportaron un seguimiento telefónico de máximo 12 semanas.

Resultados: Se determinó una incidencia acumulada de 0,29 que coincide con estudios observacionales previos, un tasa de incidencia de 0,11casos/mes de acuerdo con el tiempo aportado de seguimiento de cada individuo. El grupo sintomático tuvo mayor población femenina 41,37% vs 13,79% ($p=0,0012$), mayor población con uso de analgésicos 20,68% vs 5,17% ($p=0,034$). El grupo sintomático tuvo mayor cambio en el tratamiento, 65,5% vs 37,9% ($p=0,015$), aunque la mayor frecuencia de cambio se dio en las primeras 4 semanas y solo el 34,4% manifestaron síntomas antes de 4 semanas.

Palabras clave: (Mialgia, Estatinas, Intolerancia a estatinas, Riesgo cardiovascular).

Abstract

Background: Statins have proven effective in reducing cardiovascular events in high-risk individuals. The muscle pain are the most common adverse event reports ranging from 1 to 5% in randomized trials and 7-29% in observational studies. In our environment, not all patients after an acute coronary event receive high doses of statins, for fear of adverse effects or intolerance, however the incidence of them is unknown.

Objectives: The objective of the study was to determine the incidence of muscle symptoms in patients after acute coronary event starting dose statins to high intensity, describe characteristics of the population and determine the rate of change of treatment by the treating physician.

Methodology: A prospective observational study was conducted in patients at Coronary Care Unit and Hospitalization Fundación Clínica Shaio , provided a telephone follow-up of maximum 12 weeks.

Results: The cumulative incidence of 0.29 which coincides with previous observational studies, an incidence rate of 0,11cases/month according to the time provided each individual was determined. Symptomatic population group had 41.37% vs 13.79% female ($p = 0.0012$), greater use of analgesics population with 20.68% vs 5.17% ($p = 0.034$). The symptomatic group had a greater change in treatment, 65.5% vs 37.9% ($p = 0.015$), although the higher frequency of change occurred in the first 4 weeks and only 34.4% reported symptoms before 4 weeks

Keywords: (Myalgia, Statins, Statin intolerance, Cardiovascular risk)

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Lista de tablas	XV
Introducción	1
1. Materiales y Métodos	7
2. Resultados	13
3. Discusión	19
4. Conclusiones y Recomendaciones	25
A. Anexo: Formato de Consentimiento Informado	31
B. Anexo: Formato de Recolección de Datos	35
C. Anexo: Esquema de Grupos Musculares y EVA	37
Bibliografía	41

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1: Puntuación Clínica Para Mialgia Por Estatinas.....	9
Tabla 2: Descripción Características de Base de la Muestra	13
Tabla 3: Prueba de Normalidad y Estadísticos de Tendencia Central y Dispersión de Variables Continuas.....	15
Tabla 4: Características Individuos que Presentaron Síntomas Musculares vs. Individuos que no Presentaron Síntomas Musculares.....	15
Tabla 5: Características de los síntomas musculares	17

Introducción

Las estatinas a dosis altas, han demostrado efectividad en la disminución de la frecuencia de eventos coronarios en pacientes de alto riesgo que incluyen pacientes con enfermedad coronaria establecida y después de un evento coronario agudo, constituyendo la piedra angular para la prevención y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular en general **(1)**. Los datos son consistentes con que el beneficio aportado por las estatinas, tiene una mayor magnitud en comparación con los riesgos, específicamente en lo relacionado a mortalidad debida a eventos cardiovasculares comparado con mortalidad por eventos adversos graves como rhabdomiolisis, por lo que en general se considera un tratamiento bien tolerado y seguro **(2)**.

En nuestro medio, no todos los pacientes después de un evento coronario agudo reciben dosis de alta intensidad de estatinas como parte de las estrategias de prevención secundaria, lo anterior, principalmente por temor a efectos adversos e intolerancia. Podría plantearse, que el énfasis excesivo sobre la intolerancia a estatinas, puede dificultar el uso clínico apropiado de un medicamento que ha demostrado disminuir el impacto de la enfermedad vascular aterosclerótica.

La no adherencia o la discontinuación del medicamento, ha demostrado tener un papel en la disminución del beneficio potencial, con datos que demuestran una mayor mortalidad en pacientes en prevención secundaria con baja adherencia comparado con pacientes con alta adherencia: 24% vs. 16% $P = 0.001$ **(3)** y 15% menos riesgo cardiovascular en pacientes adherentes vs. pacientes baja adherencia **(4)**.

Dentro de los efectos adversos, los síntomas musculares son los más frecuentes y han mostrado ser la principal razón de mala adherencia al tratamiento en la mayoría de los pacientes usuarios de estatina **(5)**, la presencia de síntomas musculares en otras

poblaciones se ha asociado con tasas de suspensión hasta del 75% a 2 años del inicio del medicamento **(6)**.

El espectro de la toxicidad muscular por estatinas, comprende desde mialgias, miopatía, hasta mionecrosis y rhabdomiolisis. Los reportes de mialgias van desde 1 - 5% en los estudios clínicos aleatorizados, sin diferencia respecto al grupo placebo **(7)** y de un 7 a 29% en cohortes observacionales en Estados Unidos y Francia **(8)**.

Esta diferencia en los reportes, puede ser explicada en parte, por la exclusión de pacientes con riesgo aumentado para mialgia en los estudios aleatorizados, de tal manera que la incidencia de los síntomas en las poblaciones de los ensayos clínicos es probablemente una subestimación de la verdadera incidencia en la población que corresponde a la práctica clínica diaria, teniendo en cuenta que la mayoría de los estudios aleatorizados, excluyen pacientes que presentan síntomas musculares durante la etapa de exposición antes de la aleatorización y los criterios de exclusión comunes para ingresar a un estudio de estatinas incluyen entre otros: historia de algún tipo de intolerancia a estatinas, encontrarse recibiendo algún tipo de medicamento que interfiere con el metabolismo de las estatinas y ciertas comorbilidades, por lo que más de 26 años después del uso y la disponibilidad clínica de las estatinas, los estudios al respecto están por ser realizados **(8)**.

La intensidad o interferencia de los síntomas con las actividades del paciente pueden determinar el cambio en la terapia, constituyendo el componente clave en concepto de intolerancia a las estatinas. En nuestro medio, se desconoce la incidencia de los síntomas musculares en pacientes que reciben terapia con estatina a dosis de alta intensidad.

Pocos años después de la introducción de las estatinas para su uso en la práctica, un clínico reportó que hasta un 5% de los sus pacientes formulados con simvastatina, suspendieron el tratamiento dentro de 6 meses debido a la percepción de efectos adversos y el 14 % de todos los pacientes, la mayoría de quienes continuaron el tratamiento describieron mialgias **(9)**. Hacia 1995, Shepherd sugirió que la lovastatina, podría inducir una especie de miopatía, "con o sin elevación de las enzimas musculares" en aproximadamente un 5% de los pacientes **(10)**.

Dos estudios grandes han incluido monitoreo específico para efectos adversos de las estatinas. El estudio PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk), evaluó efectos a nivel cognitivo y discapacidad como puntos terciarios. La pravastatina, no cambió la tasa de disminución de la función cognitiva y no afectó las evaluaciones de discapacidad **(11)**.

El estudio HPS (The Heart Protection Study) por su parte, registró específicamente “nuevo dolor muscular inexplicado o debilidad”, en las visitas posteriores a la aleatorización, la fracción de pacientes que los reportó fue exactamente la misma (33% tanto en el grupo de simvastatina, como en el grupo placebo. Sin embargo, durante la fase de pre-aleatorización, fase de “Run-in” (4 semanas de placebo, seguida de 4 a 6 semanas de simvastatina 40mg), un 36% de sujetos potenciales, fueron excluidos de la aleatorización, de los cuales menos del 3% tuvieron efectos adversos como razón para detener el tratamiento **(12)**. En forma interesante, de los pacientes que asistieron a la primera visita, pero no fueron aleatorizados, un 15,4% reportó síntomas musculares inexplicados, en respuesta a una búsqueda activa. La búsqueda activa condujo a un mayor porcentaje de pacientes excluidos del estudio y por lo tanto a llevar a una subestimación de los síntomas musculares relacionados con estatina durante el estudio **(13)**. La evaluación a través de Creatin kinasa (CK) para el diagnóstico de daño muscular es complicada debido a las diferencias raciales, interindividuales y hábitos como el ejercicio **(14)**.

El estudio de Parker et al, STOMP (Effect of Statins on Skeletal Muscle Function and Performance), estudio aleatorizado, evaluó específicamente síntomas musculares, CK y capacidad de ejercicio después de atorvastatina 80 mg o placebo por 6 meses en 420 sujetos sanos, que no habían recibido estatinas previamente, excluyendo cáncer dentro de 5 años, alteración de la función hepática, función renal, función tiroidea, historia de enfermedad cardiovascular, prueba de esfuerzo positiva, diabetes mellitus, problemas musculares, debilidad subjetiva o discapacidad que impida pruebas de ejercicio, pacientes tratados con hipolipemiantes previamente o en tratamiento con otras medicaciones que afectan el músculo esquelético o afectan el metabolismo de las estatinas. Es el primer estudio doble ciego aleatorizado diseñado para tal fin, documentando que la atorvastatina 80mg, incrementó la presencia de mialgias y elevación de la CK, sugiriendo que las estatinas pueden producir un nivel bajo de daño

muscular, aunque no hubo efecto en el estiramiento muscular ni en el desempeño en ejercicio durante 6 meses de tratamiento. La presencia de mialgias fue 4,5% vs . 9,4% ($P=0,054$), sugiriendo que la incidencia de síntomas musculares es considerablemente menor que la reportada por estudios observacionales . Los sujetos con mialgias en este estudio tendieron a ser individuos con edad superior y el 60% fueron mujeres, sin embargo el pequeño tamaño de la muestra no permitió detectar verdaderamente diferencias del género en la incidencia **(15)**.

Con respecto a los datos a partir de estudios observacionales, el estudio PRIMO (Prediction of Muscular Risk in Observational conditions), fue una encuesta basada en internet en una población no seleccionada de 7924 pacientes con hiperlipidemia, en Francia, en pacientes con tratamiento con estatinas a dosis altas. Los investigadores encontraron que los síntomas musculares leves a moderados, pueden ser más comunes y ejercer un mayor impacto en la vida diaria de lo que previamente se pensaba, reportando eventos adversos musculares en un 29% de los casos. En este estudio, únicamente fueron excluidos los pacientes que se encontraban recibiendo terapia con estatinas como parte de un estudio clínico en curso **(16)**, características que son más cercanas a la población general.

La definición propuesta para intolerancia a estatinas según el NLA Expert Panel on Statin Intolerance 2014, consiste en un síndrome clínico caracterizado por la incapacidad de tolerar al menos 2 estatinas: una estatina a la dosis diaria más baja de inicio y otra estatina en cualquier dosis diaria, ya sea debido a síntomas desagradables (mialgias) y/o resultados de laboratorio anormales, que se encuentren en relación temporal con el tratamiento con estatinas y que son reversibles al suspender el tratamiento, pero reproducibles por la reexposición **(17)**. La determinación de la presencia de mialgias asociada a estatinas es importante en la clínica ya que puede interferir con la calidad de vida y con la adherencia al tratamiento, con consecuencias en la mortalidad y el riesgo cardiovascular.

El objetivo del estudio fue determinar la incidencia de síntomas musculares en pacientes después de un evento coronario agudo que iniciaron tratamiento con estatinas a dosis de alta intensidad incluyendo atorvastatina 80 mg VO cada día o rosuvastatina 20 o 40 mg VO cada día, durante un tiempo de seguimiento máximo de 12 semanas

1. Materiales y Métodos

El objetivo del estudio fue determinar la incidencia de síntomas musculares en pacientes después de un evento coronario agudo recibiendo estatinas a dosis altas. Se realizó un estudio observacional prospectivo de cohorte única. Se determinó el tamaño de muestra empleando un marco muestral de 1556 individuos correspondientes a los hospitalizados por evento coronario agudo en la Unidad de Cuidados Coronarios de la Fundación Clínica Shaio en el año anterior. Utilizando un alfa (máximo error tipo I) de 0,050, un nivel de confianza de 0,957, Z de 1,96, empleando una prevalencia de la condición a estudio obtenida de estudios previos similares de 0,29, complemento de P de 0,71 y una precisión de 0,09, para un cálculo de tamaño de muestra de 91,94 individuos.

A través de participación voluntaria, con firma de consentimiento informado (**Anexo A**), fueron incluidos en el estudio 100 individuos, hospitalizados por síndrome coronario agudo en la Fundación Clínica Shaio, que cumplieron con los criterios de inclusión. La recolección de datos, fue elaborada a partir de la historia clínica y complementada por datos aportados por el paciente, diligenciada debidamente por el investigador en el formato de recolección de datos, junto con la información de contacto aportada en forma voluntaria por el participante (**Anexo B**).

Cada participante fue instruido en la terminología básica de los grupos musculares de las extremidades y en el empleo de la escala visual análoga. Cada uno recibió un diagrama sencillo con la ubicación de los grupos musculares y una escala visual análoga para facilitar el aporte de la información en el momento del seguimiento (**Anexo C**).

8 **Incidencia de Síntomas Musculares en Pacientes Después de un Síndrome Coronario Agudo que Reciben Estatinas a Dosis Altas: Atorvastatina 80 mg/día, Rosuvastatina 20 – 40 mg/día**

Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión :

- Pacientes >18 años
- Hospitalizados después de un evento coronario agudo (Infarto agudo de miocardio con elevación del ST, sin elevación del ST y angina inestable)
- Que recibieran terapia con estatinas a alta intensidad: Atorvastatina 80 mg/día y Rosuvastatina 20 o 40 mg/día

Criterios de exclusión:

- Recibir estatinas a dosis alta: Atorvastatina 80 mg/día o Rosuvastatina 20 mg/día antes del evento coronario agudo actual (pueden encontrarse recibiendo otra estatina diferente o a dosis inferiores).
- Presentar síntomas musculares al momento del inicio del seguimiento

Se utilizó la definición de mialgia del NLA Expert Panel on Statin Intolerance 2014 **(17)**. Consiste en la presencia de una sensación de malestar muscular inexplicable que incluye: dolor muscular, rigidez y calambres. Una distribución simétrica y regional que incluye: proximales superiores, cadera-muslos, pantorillas, no específica o asimétrica. Un tiempo de presentación clasificable entre: menor de 4 semanas, entre 4 y 12 semanas y mayor de 12 semanas.

El NLA Expert Panel on Statin Intolerance 2014, ha propuesto un elemento de puntuación clínica para evaluar la probabilidad de que los síntomas musculares estén relacionados con estatinas **(Tabla 1)**. La herramienta clínica, aun sin validación, incluye la suspensión del medicamento y la re exposición, dado que el objetivo del estudio fue determinar la incidencia de los síntomas musculares en el grupo de pacientes recibiendo estatinas a dosis de alta intensidad y no su relación causal con las estatinas, se utilizó la definición

Tabla 1: Puntuación Clínica Para Mialgia Por Estatinas

Síntomas Clínicos (Síntomas Inexplicados Nuevos o en Aumento)	Puntaje
Distribución Regional/Patrón	
Flexores de la cadera simétricos / dolores de muslo	3
Dolores de pantorrilla simétricos	2
Dolores proximales superiores simétricos	2
No específica asimétrica, intermitente	1
Patrón temporal:	
Síntomas de comienzo <4 semanas	3
Síntomas de inicio 4-12 semanas	2
Síntomas de inicio > 12 semanas	1
Suspensión	
Mejora con suspensión (<2 semanas)	2
Mejora con suspensión (2-4 semanas)	1
No mejora con suspensión (> 4 semanas)	0
Exposición	
Los mismos síntomas se producen en la reexposición <4 semanas	3
Los mismos síntomas se producen con la reexposición 4-12 semanas	1
Statin myalgia clinical index score	
Probable	9-11
Posible	7-8
Improbable	<7

Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA. An assessment by the statin muscle safety task force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;**8**:558-571.

del NLA Expert Panel on Statin Intolerance 2014 para elaborar la ficha de seguimiento: el tipo de síntoma, la distribución, la simetría y el tiempo de aparición de los síntomas.

Se incluyeron 100 participantes en el estudio, los cuales fueron contactados telefónicamente cada 4 semanas, por un tiempo máximo de seguimiento de 12 semanas. En una llamada con una duración media de 3 minutos, se interrogó sobre la prescripción actual de la estatina con el fin de determinar suspensión o cambio, la fecha de cambio o suspensión, la presencia de síntomas musculares, en caso de dolor calificación según escala visual análoga, distribución regional, simetría y fecha de inicio de los síntomas.

Una vez que el participante presentaba los dos desenlaces (cambio en el tratamiento con estatinas o síntomas musculares) era excluido del seguimiento adicional, si presentaba uno de los dos desenlaces o ninguno, continuaba en el plan de seguimiento hasta completar las 12 semanas. Se presentaron pérdidas durante el seguimiento, algunos de ellos sin lograrse ningún contacto telefónico. Los datos de seguimiento se consignaron en la ficha de recolección de datos (**Anexo B**) y posteriormente fueron ingresados en la base de datos para realizar el estudio estadístico.

En cuanto a el análisis estadístico, Se realizó el cálculo de la incidencia de síntomas musculares, definida como número de casos nuevos en un periodo de tiempo en una población determinada. Se determinó la incidencia acumulada como el número o proporción de casos durante el intervalo de tiempo de observación como numerador y el número de individuos sin síntomas musculares al principio de la observación como denominador.

Teniendo en cuenta que no todos los individuos aportaron el mismo tiempo de seguimiento, se determinaron las tasas de incidencia de la siguiente manera: número de individuos con síntomas musculares durante los tres meses de observación como numerador y el número de meses aportados por el total de individuos durante el seguimiento. De la misma manera se determinó la tasa de incidencia de casos por semana de seguimiento.

Dado que se presentó cambio de tratamiento durante el seguimiento, no todos los pacientes continuaron expuestos a la misma dosis de estatina durante las 12 semanas de seguimiento, luego se determinó una tasa de incidencia para el total de casos que permanecieron a dosis alta durante las 12 semanas de seguimiento, número de casos por mes.

Se realizó la descripción de las características de la población, clasificándose en variables cuantitativas o categóricas. Las variables cuantitativas corresponden a variables continuas, que fueron clasificadas según su distribución en normal y no normal utilizando la prueba de Shapiro – Wilk . A continuación, las variables con distribución normal se presentaron con descripción de la media como medida de tendencia central y desviación estándar. Las variables continuas con distribución no normal se presentaron en función de mediana, clasificadas según rango intercuartil y se excluirán valores atípicos definidos como $Q1-1,5$ o $Q3 + 1,5$.

Las variables categóricas por su parte, fueron presentadas y clasificadas según se tratara variable nominal dicotómica u nominal ordinal.

Se determinó la diferencia de las características de la muestra entre los individuos que presentaron síntomas musculares y los individuos que no presentaron síntomas musculares. De acuerdo a la clasificación de cada una de las variables se presentó la media o mediana o categórica dicotómica. Para las variables cuantitativas continuas se realizó la prueba de significancia estadística de la diferencia a través de la prueba t student no pareada, intervalos de confianza, definiendo como significancia estadística $p < 0,05$. Para las variables categóricas se determinó la significancia estadística de la diferencia a través de la prueba de Chi cuadrado X^2 . Cuando los valores para el cálculo esperado fueron menores a 5, se empleó la prueba de Fisher.

12 **Incidencia de Síntomas Musculares en Pacientes Después de un Síndrome Coronario Agudo que Reciben Estatinas a Dosis Altas: Atorvastatina 80 mg/día, Rosuvastatina 20 – 40 mg/día**

Se realizó la descripción de la frecuencia de presentación de síntomas musculares, clasificados como : dolor, calambres, debilidad o rigidez. En quienes manifestaron dolor, se realizó la clasificación de la intensidad según la escala visual análoga.

Se calculó el porcentaje de pacientes que presentó cambio en la intensidad del tratamiento con estatina, tanto entre los pacientes que presentaron síntomas musculares como en los que no los presentaron, y se realizó la determinación de la significancia estadística de la diferencia utilizando la prueba de Chi cuadrado χ^2 .

El análisis de los datos se realizó con los paquetes estadísticos SPSS 22®, Stata 13® y R.

2. Resultados

A continuación, en la **Tabla 2**, se presentan las características de base de la muestra.

Tabla 2: Características de Base de la Muestra

Variable	n=100(%) Total
Femenino	25(25)
Tipo de Estatina	
Atorvastatina	98(98)
Rosuvastatina	2(2)
Tipo de Evento	
IAM con ST	32(32)
IAM sin ST	43(43)
Angina Inestable	25(25)
Uso previo de estatina	43(43)
Comorbilidades	
DMT2	25(25)
EPOC	9(9)
ERC	23(23)
Hipotiroidismo	20(20)
Hepatopatía	0(0)
Inmunosupresión	2(2)
HTA	65(65)
Dislipidemia	57(57)
Otras	
Fibrilación auricular	9(9)
Valvulopatía moderada a severa	6(6)
SAHOS	5(5)
Tabaquismo	5(5)
Hiperplasia prostática	5(5)
Artritis reumatoide	5(5)
Enfermedad arterial periférica	2(2)
ACV previo	2(2)

14 **Incidencia de Síntomas Musculares en Pacientes Después de un Síndrome Coronario Agudo que Reciben Estatinas a Dosis Altas: Atorvastatina 80 mg/día, Rosuvastatina 20 – 40 mg/día**

Tabla 2 (continuación): **Descripción Características de la Muestra**

Otros Medicamentos	
Variable	n=100(%) Total
Gemfibrozil	0(0)
Macrolidos	0(0)
Antifungicos	0(0)
Ciclosporina	0(0)
Inhibidores de Proteasa	0(0)
Corticoides	4(4)
Analgésicos	10(10)
Verapamilo	0(0)
Diltiazem	0(0)
Tacrolimus	0(0)
Actividad Fisica	
Regular	34(34)
Irregular	19(19)
Ninguna	47(47)
Edad	64,94
IMC	25,8
Tiempo para cambio de dosis	34

En la **Tabla 3**, se presentan las variables cuantitativas continuas, las respectivas pruebas de normalidad, medias y medianas según su clasificación

Tabla 3: Prueba de Normalidad y Estadísticos de Tendencia Central y Dispersión de Variables Continuas

Variable	n	W	Crit	p	Media	DE	Mediana	RIC	Normal
Edad	100	0,991	0,974	0,763	64,92	9,988			SI
IMC	100	0,903	0,974	0			25,8	4,375	NO
Tiempo para inicio de síntomas en días	29	0,927	0,928	0,047			43	38	NO
EVA	21(21)	0,904	0,907	0,042			6	3	NO
Tiempo para el cambio de la dosis días	41(41)	0,911	0,945	0,003			34	51,5	NO
Edad con síntomas	29	0,965	0,928	0,442	65,7	8,585			SI
Edad No síntomas	58	0,986	0,959	0,777	64,3	10,337			SI
IMC con síntomas	29	0,939	0,928	0,095	26,6	3,654			SI
IMC No Síntomas	58	0,889	0,959	0			25,85	4,95	NO
Tiempo cambio de dosis síntomas	19	0,881	0,9	0,023			26	47	NO
Tiempo cambio de dosis No síntomas	22	0,914	0,911	0,058	40,2	25,473			SI

n= número de individuos, W= W de Shapiro Wilk, Crt: Valor Crítico de W, DE= desviación estándar, RIC: Rango intercuartil. EVA: Escala visual análoga, IMC: Índice de Masa Corporal

En la **Tabla 4**, se presentan la características de los individuos que presentaron síntomas durante el seguimiento y los individuos que no presentaron síntomas. Se realizaron las respectivas pruebas para significancia estadística para la diferencia encontrada según el caso de cada variable y el cálculo del esperado en el caso de las variables categóricas

Tabla 4: Características Individuos que Presentaron Síntomas Musculares vs. Individuos que no Presentaron Síntomas Musculares

Variable	n=100(%) Total	Síntomas n=29 (%)	No síntomas n=58(%)	X ²	p
Femenino	25(25)	12(41,37)	8(13,79)	10,377	0,00128*
Tipo de Estatina					
Atorvastatina	98(98)	28(96,5)	58(100)		0.333**
Rosuvastatina	2(2)	1(3,44)	0(0)		1**
Tipo de Evento					
IAM con ST	32(32)	10(34,48)	18(31,03)	0,105	0,745*
IAM sin ST	43(43)	11(37,93)	27(46,5)	0,584	0,444*
Angina Inestable	25(25)	8(27,58)	13(22,41)	0,282	0,595*
Uso previo de estatina	43(43)	15(51,72)	23(39,6)	1,115	0,284*
Comorbilidades					
DMT2	25(25)	8(27,58)	14(24,13)	0,122	0,727*

16 **Incidencia de Síntomas Musculares en Pacientes Después de un Síndrome Coronario Agudo que Reciben Estatinas a Dosis Altas: Atorvastatina 80 mg/día, Rosuvastatina 20 – 40 mg/día**

Tabla 4 (Continuación): Características Individuos que Presentaron Síntomas Musculares vs. Individuos que no Presentaron Síntomas Musculares

Variable	n=100(%) Total	Síntomas n=29 (%)	No síntomas n=58(%)	X ²	p
EPOC	9(9)	5(17,24)	2(3,44)		0,385**
ERC	23(23)	4(13,79)	14(24,13)	1,261	0,261*
Hipotiroidismo	20(20)	7(24,13)	11(18,9)	0,315	0,574*
Hepatopatía	0(0)	0(0)	0(0)		
Inmunosupresión	2(2)	2(6,89)	0(0)		0,108**
HTA	65(65)	18(62,06)	37(63,79)	0,025	0,875*
Dislipidemia	57(57)	18(62,06)	29(50)	1,134	0,286*
Otros Medicamentos					
Corticoides	4(4)	3(10,34)	1(1,72)		0,105**
Analgésicos	10(10)	6(20,68)	3(5,17)		0,034**
Actividad Física					
Regular	34(34)	9(31,03)	20(34,48)	0,103	0,747*
Irregular	19(19)	5(17,24)	13(22,41)	0,315	0,574*
Ninguna	47(47)	15(51,72)	25(43,1)	0,578	0,446*
Edad	64,94	65,4	64,3		0,527***
IMC	25,8	26,6	25,85		0,736***
Tiempo para cambio de dosis	34	26	40,2		0,205***

X²=prueba chi cuadrado, IAM: Infarto Agudo de Miocardio, DMT2: Diabetes Mellitus tipo 2, EPOC=Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, ERC= Enfermedad Renal Crónica, HTA: Hipertensión arterial, SAHOS: Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño, ACV: Ataque cerebrovascular, IMC: Índice de Masa Corporal. * Prueba de Chi Cuadrado, **Prueba de Fisher, *** Prueba T de Student no pareada.

En la **Tabla 5**, se presentan las características de los síntomas musculares y su clasificación de acuerdo a la distribución regional. Se presenta la frecuencia de cambio en el tratamiento durante el seguimiento y la prueba de significancia para la diferencia encontrada durante el seguimiento en los dos grupos.

Tabla 5: Características de los Síntomas Musculares.

Variables de Descénlace	Total n=87*	Síntomas n=29	No síntomas n=58(%)	X²	p
Síntomas Musculares	29(33,33)	29(100)	0(0)		
Tipo de Síntomas					
Dolor		21(72,41)			
Rigidez		0(0)			
Calambres		6(20,68)			
Debilidad		4(13,79)			
Distribución Regional					
Proximales superiores		10(34,48)			
Cadera- Muslos		7(24,13)			
Pantorrillas		8(27,5)			
No específica		4(13,79)			
Simetria					
Simétrico		14(48,27)			
Asimétrico		15(51,72)			
Cambio tratamiento					
Cambio dosis	41(47,12)	19(65,51)	22(37,93)	5,905	0,015**
Suspensión	1(1)	1(3,44)	0(0)		0,333***

*Total de individuos que aportaron seguimiento. ** Prueba de Chi cuadrado, **Prueba de Fisher.

La incidencia acumulada, se calculó teniendo en cuenta el número de casos de síntomas musculares presentados durante el tiempo de seguimiento, respecto al total de individuos al inicio del estudio libres de síntomas: 0,29 casos/Total individuos inicio del estudio.

Debido a que no todos los pacientes aportaron el mismo tiempo de seguimiento, se calcularon las tasas de incidencia en relación al tiempo aportado por cada individuo: 29/261 meses=0,11/mes y 29/1044 semanas=0,027/semana.

De igual manera, no todos los pacientes estuvieron expuestos a dosis alta de estatina durante todo el tiempo de seguimiento, luego se calculó la tasa de incidencia para los individuos que permanecieron sin cambio en la dosis de estatina durante el seguimiento: 9/27 meses=0,33/mes la cual fue mayor.

3. Discusión

Las estatinas son la piedra angular de la prevención y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular. Múltiples estudios clínicos con grandes números de pacientes han demostrado que las estatinas reducen sustancialmente la morbilidad y mortalidad tanto en prevención primaria como en prevención secundaria. En un meta-análisis que incluyó 26 estudios y 170000 participantes, se reportó un 10% de reducción proporcional de mortalidad por toda causa, un 20% de reducción en muerte cardiovascular por cada disminución de 40 mg/dL (1 mmol/L) en el colesterol LDL. El riesgo de eventos coronarios mayores se redujo en 23%, el riesgo de accidente cerebrovascular se redujo en 17% por cada reducción de colesterol LDL de 40mg/dL. La reducción en los eventos cardiovasculares fue proporcional al riesgo cardiovascular de base y la reducción del riesgo claramente sobrepasó el riesgo de los eventos adversos **(18)**.

La Asociación Americana del Corazón (American Heart Association) y el Colegio Americano de Cardiología (American College of Cardiology), recientemente, en el año 2013, expanden el número de individuos elegibles para el tratamiento con estatinas, aun en el escenario de prevención primaria en cuatro grupos de pacientes: 1) Pacientes con enfermedad aterosclerótica cardiovascular. 2) Pacientes con colesterol LDL \geq 190 mg/dL. 3) Pacientes con diabetes mellitus tipo 2, edades entre 40 y 75 años, con colesterol LDL entre 70 y 189 mg/dL. 4) Riesgo cardiovascular estimado a 10 años \geq 7,5% edades entre 40 a 75 años **(19)**.

En este último grupo, correspondiente a pacientes con riesgo cardiovascular elevado a 10 años, el papel de las estatinas es prevención primaria y el beneficio sobre el riesgo de efectos adversos no es tan claro. En Estados Unidos se ha reportado una población entre 40 y 75 años que no tiene enfermedad cardiovascular, correspondiente a 101 millones de personas, de los cuales 33 millones tienen un riesgo cardiovascular estimado \geq 7,5% y

otros 13 millones tienen un riesgo entre 5% y 7,4%. Empleando una estimación global cruda, unos 920 millones de personas en el mundo podrían clasificar dentro de estas categorías de riesgo y ser candidatos al uso de estatinas en prevención primaria **(20)**. Respecto a costoefectividad y calidad de vida, los estudios concluyen que debe haber precaución en la formulación de estatinas en prevención primaria, particularmente en personas con un riesgo cardiovascular total bajo **(21)**.

Mucha de la evidencia publicada al respecto de efectos adversos proviene de los ensayos clínicos que no han sido diseñados para la evaluación de seguridad, luego los estudios observacionales tienen un importante papel en la evaluación de este tipo de efectos en las poblaciones, ya que las características de los individuos se asemejan en mayor medida con la población de la práctica clínica diaria.

Probablemente, una proporción importante de pacientes no reciben la dosis alta de estatina recomendada posterior a un evento coronario agudo, en la mayoría de los casos el cambio o la suspensión de la terapia obedece al temor de efectos adversos. Siendo los efectos musculares los más frecuentemente reportados, es relevante aclarar la cantidad de pacientes que presentan los síntomas musculares durante los primeros meses de tratamiento con estatina a alta intensidad y cuantos de esos cambios o suspensiones se dan en pacientes con manifestaciones musculares.

La incidencia acumulada de síntomas musculares en un periodo de seguimiento de 12 semanas, para una población al inicio del seguimiento de 100 individuos fue de 0,29, que coincide con la incidencia encontrada en otros estudios de características metodológicas similares en otros países. Es necesario tener en cuenta que para dicho cálculo se considera el total de individuos libres de síntomas musculares al inicio del seguimiento, sin embargo se presentaron pérdidas de seguimiento, por imposibilidad de contacto en 13 de los 100 individuos incluidos, luego la incidencia para el total de individuos en los que se logró el seguimiento (n=87) es incluso un poco mayor.

Dado que no hubo aporte completo del tiempo de seguimiento, se calculó la tasa de incidencia según el tiempo aportado por cada individuo, determinándose 0,11 casos/ mes o 0,027 casos por semana.

Es importante aclarar que debido a que la prescripción del medicamento durante el seguimiento continuó a criterio del médico tratante de cada individuo, se presentaron cambios en la dosis de la estatina durante estas 12 semanas, luego no todos los pacientes que iniciaron el seguimiento recibiendo dosis alta de estatina, terminaron el seguimiento de la misma manera, luego no permanecieron con la exposición durante el periodo completo de seguimiento. Se calculó una tasa de incidencia entre los pacientes que permanecieron sin cambio en la prescripción de la estatina y aportaron las 12 semanas de seguimiento (9 individuos), para una Tasa de incidencia de 0,33 casos/mes. En términos generales, la incidencia encontrada en el presente estudio, concuerda con lo esperado dado que los síntomas musculares manifestados por los pacientes, son mucho más frecuentes de lo reportado en los ensayos clínicos.

De los síntomas musculares, el más frecuentemente reportado fue dolor con un 72,4%, seguido de calambres en un 20,3% y debilidad en un 13,8%. Respecto al dolor, la mediana para la clasificación de la intensidad por la EVA, fue de 6, para un dolor moderado.

Empleando la definición de NLA Expert Panel on Statin Intolerance 2014 y las características incluidas en el puntaje para la clasificación clínica de mialgia por estatinas, de los individuos que manifestaron síntomas, sólo el 3,4% presentó características simultáneas compatibles con miopatía probable: distribución cadera – muslos, simétrica y con inicio de los síntomas en la primeras cuatro semanas del inicio de estatina a dosis alta. El porcentaje restante de individuos presentaron síntomas de características mixtas, por lo que a pesar de que el dolor muscular es un síntoma frecuente en el paciente que recibe dosis alta de estatina, las características de dicho síntoma, probablemente no se correlacionan con miopatía por estatinas en la gran mayoría de los casos.

El tiempo para la disminución de la dosis de estatina en general estuvo alrededor de los 34 días, para los pacientes sintomáticos, el cambio en la dosis se realizó en forma temprana, incluso antes de las primeras 4 semanas, en los pacientes sintomáticos la mediana fue de 26 días y en los asintomáticos de 40 días. Aunque en el grupo de pacientes sintomáticos sólo el 34,4% presentó síntomas antes de las primeras 4 semanas, luego el 65,6% restante realizó cambio de la dosis incluso en el periodo de tiempo en que aun se encontraban asintomáticos, por lo que no fue el motivo del cambio de la dosis en la mayoría de los casos.

Respecto a las diferencias en las características de los grupos, destacan el género femenino, con un 41,37% en pacientes sintomáticos y un 13,79% en pacientes asintomáticos, diferencia que fue estadísticamente significativa ($p=0,0012$). En cuanto a los otros medicamentos recibidos en forma simultánea con estatinas y que potencialmente pueden interferir con el metabolismo de las mismas y la presentación de síntomas musculares, un pequeño grupo de pacientes recibió simultáneamente corticoides y/o analgésicos. En el grupo sintomático el 10,34% de los pacientes recibió corticoide, vs el 1,72% en el grupo asintomático, sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,105$). En cuanto a los analgésicos, el 20,6% en el grupo sintomático y el 5,17% en el grupo asintomático recibieron simultáneamente analgésicos con regularidad, aun así la presentación de síntomas fue mayor en el grupo con mayor exposición a analgésicos y la diferencia encontrada fue estadísticamente significativa ($p=0,034$).

Aunque los pacientes sintomáticos tuvieron un mayor número de usuarios previos de estatina antes del cambio a dosis alta 51,7% vs 39,6% para los asintomáticos, esta diferencia encontrada tampoco tuvo una significancia estadística, por lo que no se puede concluir una mayor o menor frecuencia de presentación entre usuarios nuevos o usuarios previos de estatina, los dos grupos están en riesgo de desarrollar la sintomatología con el aumento de la dosis.

No hubo diferencias significativas en el tipo de evento coronario agudo entre grupos, ni en la media de edad 65,4 años vs 64,3 años para cada uno de los grupos.

Tampoco se encontraron diferencias significativas en las comorbilidades de base entre los pacientes sintomáticos y quienes permanecieron asintomáticos durante el periodo de seguimiento, destacan enfermedad renal crónica, más frecuente en asintomáticos e hipotiroidismo más frecuente en sintomáticos. Las comorbilidades más comunes en la población entre pacientes sintomáticos vs pacientes asintomáticos fueron respectivamente: HTA 62,03% vs 63,79% ($p=0,875$), DM2 27,58% vs 24,13% ($p=0,727$), enfermedad renal crónica 13,79% vs 24,13% ($p=0,216$), hipotiroidismo 24,13% vs 18,9% ($p=0,574$).

En cuanto a actividad física regular e Índice de Masa Corporal (IMC), tampoco se encontraron diferencias significativas. Entre los pacientes sintomáticos el 51,72% no realizaba ningún tipo de actividad física vs un 43,1% en los pacientes asintomáticos con una $p=0,446$. El IMC tuvo una tendencia similar entre pacientes sintomáticos 26,6 kg/m² vs 25,8 kg/m² en pacientes asintomáticos.

4. Conclusiones y Recomendaciones

La incidencia de síntomas musculares encontrada en el presente estudio, concuerda con lo esperado, los síntomas musculares suelen ser más frecuentemente reportados por los pacientes que lo reportado por los estudios clínicos aleatorizados, la incidencia calculada de 0,29 coincide incluso con el dato encontrado en otros estudios observacionales similares, realizados en otros países. Sin embargo, no todos los pacientes sintomáticos estuvieron expuestos a dosis de alta intensidad durante el tiempo total de seguimiento, la formulación de la estatina continuó según el criterio del médico tratante en todos los casos, luego no todos los pacientes aportaron la misma cantidad de tiempo al seguimiento incluyendo las pérdidas que fueron 13 pacientes. De tal manera que la tasa de incidencia calculada para los pacientes que tuvieron dosis de alta intensidad durante el tiempo total de seguimiento fue calculada en 0,33 casos/mes.

De los pacientes sintomáticos, la mayoría presentaron características mixtas, solo un pequeño porcentaje cumplieron con las características para miopatía probable por estatinas. El síntoma predominante fue el dolor con 72,4%, con una intensidad moderada por una tendencia de la EVA de 6. Luego las manifestaciones musculares reportadas por los pacientes en tratamiento con estatinas pueden no necesariamente cumplir las características que hacen probable la miopatía por estatinas, luego es necesario tener estas características en consideración a la hora de determinar la posibilidad de cambio de tratamiento o disminución de la dosis.

La disminución de la dosis de estatina durante el periodo de seguimiento, continuó según criterio del médico tratante, del presente estudio es posible concluir que en la mayoría de los casos el cambio no estuvo motivado por la presencia de síntomas musculares en todos los casos, aunque la frecuencia de cambio fue mayor en pacientes sintomáticos 65,5% vs 37,9% ($p=0,015$), el cambio de dosis fue también más temprano (<4 semanas)

en el grupo sintomático, pero sólo el 34,4% de los sintomáticos manifestaron síntomas antes de las 4 semanas, nuevamente, la presentación de síntomas no parece ser el principal motivo de cambio en la terapia.

Respecto a las características entre los grupos, hubo una mayor población femenina en el grupo sintomático, así como una mayor cantidad de personas consumiendo analgésicos en conjunto con estatinas, a pesar de ello fueron más sintomáticos, diferencias que fueron estadísticamente significativas. Ninguno de los pacientes manifestaba síntomas musculares al inicio del estudio y recibían analgésicos por otras razones.

No se encontraron diferencias significativas en las comorbilidades de base, en el tipo de evento coronario agudo, en la media de edad, ni en el IMC o en la actividad física, entre pacientes sintomáticos o asintomáticos.

Los síntomas musculares en pacientes que reciben estatinas, parecen ser más frecuentes de lo reportado por los ensayos clínicos, esto ya soportado por estudios observacionales previos y por el presente estudio, donde la incidencia de síntomas coincide con incidencias previamente reportadas. Es importante aclarar que se trata de un estudio observacional, en el cual la exposición a la dosis alta de estatina cambió desde las primeras semanas de seguimiento, luego no todos los pacientes estuvieron expuestos a la misma dosis durante el periodo de seguimiento, aun así pudieron hacerse sintomáticos. Independientemente de la exposición, es importante tener en cuenta que por trabajos realizados previamente, es posible calificar la probabilidad de los síntomas en relación a las estatinas, luego deben evaluarse las características más probables en el paciente, dado que no todos los síntomas musculares parecen estar relacionados con las estatinas, antes de definir una suspensión o cambio en el tratamiento, teniendo en cuenta el riesgo y el beneficio de la misma en pacientes con alto riesgo cardiovascular en quienes el beneficio de tratamiento es claro. Probablemente, en nuestro medio se disminuya en forma prematura la dosis de estatina sin una relación con la presencia de síntomas musculares.

El presente estudio tiene varias limitaciones, en principio se calculó un tamaño de muestra y se recolectó un porcentaje adicional de 10% (9 pacientes), sin embargo las pérdidas de seguimiento, de pacientes en quienes no fue posible ni un primer contacto fue de 13 pacientes. Como se ha mencionado en el trabajo, no todos los pacientes estuvieron expuestos a la dosis de alta intensidad durante todo el tiempo de seguimiento, debido a que se trató de un estudio observacional, no se realizó intervención en la formulación, aun así, independientemente del cambio en la dosis se continuó el seguimiento del paciente con el fin de determinar la presencia de síntomas musculares durante el seguimiento.

No todos los pacientes aportaron el mismo tiempo de seguimiento, algunos fueron contactado únicamente en el primer llamado (4 semanas), otros fueron contactados únicamente en el ultimo llamado (12 semanas), en este ultimo caso entregándose la información en forma retrospectiva por parte del paciente. Dado que se trata de un auto reporte de síntomas, no es posible hacer objetivo el desenlace, ni la fecha del mismo, dependen de la información aportada por el paciente.

Como recomendaciones, es necesario continuar con este tipo de estudios observacionales, que pueden aportar información valiosa sobre nuestra población, al respecto de la miopatía inducida por estatina y de la intolerancia a las estatinas, este estudio aun está lejos de aportar conclusiones definitivas dado que su objetivo fue la evaluación únicamente de una parte de estas dos entidades que son los síntomas musculares. Sin embargo, a partir de la información obtenida en el presente estudio, es posible plantear estudios adicionales al respecto de la intolerancia a estatinas, en los cuales se evalúe la suspensión y re exposición a estatinas en quienes cumplan con las características probables, un dato adicional que requeriría de intervención. La determinación de la frecuencia de intolerancia a estatinas tiene implicaciones importantes, puesto que representa cambio o incluso suspensión de la terapia, aun en pacientes con alto riesgo cardiovascular y es de hecho hoy en día un tópico de interés para las sociedades científicas y la industria en búsqueda de nuevas alternativas para el manejo de la dislipidemia en estos escenarios como lo son los inhibidores de PCSK9.

Anexo A: Formato de Consentimiento informado

Versión: 1

Fecha 1 de Noviembre de 2015

Incidencia de Síntomas Musculares en Pacientes Después de un Evento Coronario

Agudo que Reciben Terapia con Estatinas a Dosis Alta:

Atorvastatina 80 mg/día, Rosuvastatina 20 o 40 mg/día.

1. Información:

Las estatinas son un grupo de medicamentos para el control del colesterol que son ampliamente utilizados en la práctica clínica y que han demostrado a través de investigaciones científicas ser beneficiosas en pacientes con factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares. Dentro de estos beneficios están la disminución de infarto agudo de miocardio, angina inestable y muerte cardiovascular.

Su médico tratante ha considerado que usted debe recibir este medicamento en forma indefinida por los beneficios planteados previamente. Estos medicamentos incluyen atorvastatina y rosuvastatina entre otros.

Los estudios han mostrado que el beneficio aportado por estos medicamentos a los pacientes que son constantes con el tratamiento, es mayor a los posibles eventos adversos que podrían presentarse. Actualmente en nuestro medio se desconoce cuál es la frecuencia con la que algunos de estos efectos pueden presentarse, específicamente los síntomas musculares. En otros países del mundo la frecuencia de síntomas musculares es del 5 al 29%.

Estos problemas musculares son leves en la gran mayoría de los pacientes, no se relacionan con mortalidad, ni discapacidad y mejoran con la suspensión, el ajuste de la dosis o cambio en el tipo de estatina. Otros efectos secundarios más complicados son rabdomiolisis y falla renal los cuales son infrecuentes, se presentan en menos del 1% de los casos.

El objetivo del estudio es incluir pacientes que acepten participar voluntariamente, una vez seleccionados serán contactados telefónicamente cada 4 semanas por un tiempo máximo de 12 semanas. En cada llamada, se realizará un cuestionario que incluirá preguntas sobre síntomas musculares.

El consentimiento solicitado es para que usted permita que lo contactemos telefónicamente.

En el caso de la presencia de dolor usted proporcionará una intensidad basado en la escala análoga del dolor que le será entregada y será instruido en su empleo. Así mismo, se le preguntará por la localización de los síntomas, usted será instruido en la terminología básica de los grupos musculares y podrá apoyarse en el diagrama que le será entregado. Se preguntará también por el tratamiento que recibe con el fin de detectar cambios en la formulación.

Usted puede aceptar o rechazar la participación libremente, de igual manera, durante el curso del estudio puede retirarse en cualquier momento.

Tiene derecho a realizar todas las preguntas que considere necesarias y a recibir la información hasta que las dudas sean completamente resueltas.

Le agradecemos por el tiempo y por su participación.

2. Formulario de Consentimiento:

Participante:

He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me han contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera mi cuidado médico.

Nombre del Participante _____

CC: _____

Firma del Participante _____

Fecha _____ Día/mes/año

Testigo 1:

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre del testigo _____

Dirección _____

Relación con el Paciente _____

C.C. _____

Firma del testigo _____ Fecha
_____ Día/mes/año

Nombre de los Investigadores:

Cynthia Ortiz Roa. Residente III Medicina Interna. Universidad Nacional de Colombia

Cel: 316 618 49 49

HUCSR - Universidad Nacional de Colombia: Dr. Guillermo Mora – Cardiología

Firma del Investigador _____

Fecha: _____
Día/mes/año

Anexo B: Formato de Recolección de Datos

Anexo 1: Incidencia de síntomas musculares en pacientes después de un evento coronario agudo que reciben terapia con estatinas a dosis alta: atorvastatina 80 mg/día o rosuvastatina 20 - 40 mg/día

No formulario	Fecha	Día	Mes	Año	Recolector
1. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y DATOS PARA SEGUIMIENTO					
1.1 Edad	años	1.2 Documento		1.3 Género	0 Femenino 1 Masculino
1.3 Nombre				1.4 Tel Fijo	
1.5 Tel Cel					
2. VARIABLES CLÍNICAS					
2.1 Estatina		2.4 Comorbilidades			
1 Atorvastatina		DM2	0 No	1 Si	
2 Rosuvastatina		EPOC	0 No	1 Si	
		ERC	0 No	1 Si	
2.2 Tipo de Evento		HIPOTIROIDISMO	0 No	1 Si	
1 IAM con ST		HEPATOPATÍA	0 No	1 Si	
2 IAM sin ST		INMUNOSUPRESIÓN	0 No	1 Si	
3 Angina Inestable		HTA	0 No	1 Si	
		DISLIPIDEMIA	0 No	1 Si	
2.3 Uso Previo Estatina		OTRA: CUAL _____			
0 SI					
1 NO		2.5 IMC			
2.6 Otros medicamentos					
GEMBRIBROZIL	0 No	1 Si	VERAPAMILO	0 No	1 Si
MACROLIDOS	0 No	1 Si	DILTIAZEM	0 No	1 Si
ANTIFUNGICOS -AZOLES	0 No	1 Si	TACROLIMUS	0 No	1 Si
CICLOSPORINA	0 No	1 Si			
INHIBIDORES P	0 No	1 Si			
CORTICOIDES	0 No	1 Si			
ANALGÉSICOS	0 No	1 Si			

2.7 Actividad Física**REGULAR**

DIARIA 30 MINUTOS O MÁS

0 No 1 Si

TRES VECES A LA SEMANA 30 MINUTOS O MÁS

0 No 1 Si

IRREGULAR

DURANTE EL TIEMPO LIBRE

0 No 1 Si

2.8 Fecha inicio alta intensidad**3. VARIABLES DESENLACE****3.1 Presentación síntomas musculares**0 No
1 Si**3.2 Fecha inicio síntomas**

Día Mes Año

3.3 Síntomas Musculares

Dolor	0	No	1	Si
Rigidez	0	No	1	Si
Calambres	0	No	1	Si
Debilidad	0	No	1	Si

3.4 EVA Dolor

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

3.5 Distribución Regional

Cadera- Muslos	0	No	1	Si
Pantorrillas	0	No	1	Si
Superiores Proximales	0	No	1	Si
No especifica	0	No	1	Si

3.6 Simetría

Simétrico	0	No	1	Si
Asimétrico	0	No	1	Si

2.6 Suspensión o cambio0 Ninguna
1 Suspensión
2 Cambio

2.8 Fecha suspensión

2.9 Fecha cambio

Día Mes Año

Si el paciente se retira o abandona el estudio, registre la fecha de último contacto:

Día Mes Año

Bibliografía

1. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769 – 1818.
2. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97: 52C – 60C
3. Ackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;288:462 – 467
4. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, Stricker B, Mendis S, Hofman A, Mant J, Franco OH. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013; 34 : 2940 – 2948.
5. CohenJD, BrintonEA, ItoMK, JacobsonTA. 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
6. Chodick G, Shalev V, Gerber Y, Heymann AD, Silber H, Simah V, et al. Long-term persistence with statin treatment in a not-for-profit health maintenance organization: a population-based retrospective cohort study in Israel. *Clin Ther*. 2008;30:2167 – 2179
7. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 2006;114:2788–2797
8. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK et al. Statin - associated muscle symptoms: impact on statin therap-European

- Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015; 36: 1012 -1022
9. Scott RS, Lintott CJ, Wilson MJ. Simvastatin and side effects. *N Z Med J.* 1991;104:493–495
 10. Shepherd J. Fibrates and statins in the treatment of hyperlipidaemia: an appraisal of their efficacy and safety. *Eur Heart J.* 1995;16:5–13
 11. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al, PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360:1623–1630
 12. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death: early safety and efficacy experience. *Eur Heart J.* 1999;20:725–741
 13. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA, *Journal of Clinical Lipidology* ;2014: 8, S58–S7
 14. Neal RC, Ferdinand KC, Ycas J, Miller E. Relationship of ethnic origin, gender, and age to blood creatine kinase levels. *Am J Med.* 2009;122:73–78.
 15. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle, Chipkin JS, Effect of Statins on Skeletal Muscle Function. *Circulation.* 2013;127:96-103
 16. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild-to-moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005;19: 403–414.
 17. Guyton JR, Bays HE, Grundy SM, Jacobson TA. An assessment by the statin muscle safety task force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014; 8, S72–S81
 18. Cholesterol Treatment Trialists` (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-1681.

19. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Barey Merz N, Blum CB, Eckel RH et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC* 2014; 63: 2889-934
20. Ioannidis JP. More than a billion people taking statins? Potential implications of the new cardiovascular guidelines. *JAMA*. 2014;311:463–464
21. Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;1:CD00481642