

Brote psicótico agudo y rabdomiólisis tras el uso de lovastatina

Beatriz H. Caamaño¹
Jairo M. González Díaz²
Daniel Guerrero Bracho³
Harold Herrera³
Manuel Castro Samur⁴

Resumen

Introducción: Las estatinas son los medicamentos más recetados en el mundo, por el beneficio y la seguridad que ofrecen. Sin embargo, pueden causar reacciones adversas a escala neurológica, gastrointestinal, renal y muscular. *Objetivo:* Es describir el curso clínico de una paciente con reacción adversa medicamentosa a la lovastatina. *Métodos:* Reporte de caso y revisión de la literatura. *Resultados:* Mujer de 52 años con psicosis súbita y rabdomiólisis secundaria al consumo de lovastatina, clínica que remite con la suspensión del fármaco. La relación causal se establece a través de la escala de Naranjo, con puntuación de 6 (probable reacción adversa medicamentosa). *Conclusión:* La manifestación simultánea de psicosis y rabdomiólisis representa un caso clínico atípico y único consecuente a la ingesta de lovastatina.

Palabras clave: Psicosis, rabdomiólisis, lovastatina, reacción adversa medicamentosa.

Title: Psychotic Acute Episode and Rhabdomyolysis after Lovastatin Ingestion

Abstract

Introduction: Statins are the most prescribed drugs worldwide given the benefit and security they offer. However, they can cause severe neurological, gastrointestinal, renal and muscular side effects. *Objective:* To describe the clinical course of a female patient with adverse drug reaction to Lovastatin. *Methods:* Case report and literature review. *Results:* 52-year old woman with sudden psychosis and rhabdomyolysis secondary to Lovastatin and ending after the drug suspension. The causal relationship was corroborated with a score of 6 (probable

- ¹ Médica psiquiatra, jefe del Servicio de Salud Mental del Hospital Universitario Fernando Troconis, directora del Grupo de Investigación en Psiquiatría de la Universidad del Magdalena, Santa Marta, Colombia.
- ² Médico coordinador del Grupo de Investigación en Psiquiatría de la Universidad del Magdalena, Santa Marta, Colombia.
- ³ Estudiante de Medicina y coinvestigador del Grupo de Investigación en Psiquiatría de la Universidad del Magdalena, Santa Marta, Colombia.
- ⁴ Médico, coinvestigador del Grupo de Investigación en Psiquiatría de la Universidad del Magdalena, Santa Marta, Colombia.

ADR) on Naranjo's Scale. *Conclusions:* The simultaneous manifestation of psychosis and rhabdomyolysis represents an atypical and unique case following Lovastatin ingestion.

Key words: Psychosis, rhabdomyolysis, lovastatin, adverse drug reaction.

Introducción

Las estatinas son fármacos de primera línea para el control de la hipercolesterolemia en pacientes con enfermedad aterosclerótica o con factores de riesgo cardiovascular. Su mecanismo de acción se traduce en la reducción significativa de los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL), lo cual disminuye el riesgo de padecer las complicaciones de esta patología (1,2). En general, son medicamentos bien tolerados y seguros (3,4), con un reporte de eventos adversos relativamente bajo a escalas neurológica, renal, hepática y muscular (5,6).

Se estima que solo en los Estados Unidos aproximadamente 37 millones de personas presentan niveles séricos de colesterol por encima de 240 mmol/L (7). En consecuencia, más de cien millones de personas alrededor del mundo toman estatinas (8). A medida que el uso de estos fármacos se ha difundido, el espectro completo de sus efectos se ha vuelto cada vez más claro. Así, siendo las estatinas los medicamentos más recetados en el mundo y posiblemente de toda la historia farmacéutica (7), es menester conocer bien sus efectos adversos.

Menos del 1% de los pacientes que usan lovastatina desarrolla rabdomiólisis, diagnóstico que implica la elevación de la CPK diez veces su límite superior normal (9). La rabdomiólisis es una reacción medicamentosa muy rara, con un mecanismo fisiopatológico poco conocido (10,11). Algunos autores sugieren que la inhibición de la HMG-CoA-reductasa no solo disminuiría la concentración de colesterol, sino, también, metabolitos como la ubiquinona, dolicoles e isoprenoides, necesarios en el funcionamiento normal del tejido muscular (5). Son temidas las complicaciones hepáticas y renales que trae consigo (12); el tratamiento se basa en la suspensión del medicamento y soporte básico.

La aparición de síntomas mentales en pacientes sanos tras el uso de estatinas es un efecto más raro aún. Los mecanismos por los cuales el uso de inhibidores de HMG-CoA-reductasa conlleva la aparición de síntomas mentales son aún poco claros y quizá estén asociados con el hecho de que el colesterol sea crucial para el funcionamiento cerebral. En el encéfalo se concentra el 25% del colesterol no esterificado del cuerpo, en niveles entre cinco y diez veces mayores a los encontrados en otros órganos de la economía. Las estatinas con mayor liposolubilidad tienen la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, especialmente la simvastatina y la lovastatina (13), lo cual lleva a la reducción en la concentración cerebral de colesterol.

Consecuentemente, la mielinización axonal y la microviscosidad de las membranas celulares se afecta, lo cual lleva a cambios en la sinapsis (14).

A continuación reportamos el caso de una mujer de 52 años que presentó psicosis y rabiomíolisis secundarios al uso de lovastatina, clínica que remitió tras la suspensión del medicamento. La relación causal se estableció por medio de la escala de Naranjo, universalmente aceptada para identificar las reacciones adversas medicamentosas (RAM).

Descripción del caso

Teresa⁵ es una paciente de 52 años, soltera, católica, natural y procedente del área rural de Campo de la Cruz (Atlántico). Estudió hasta segundo de primaria, y aunque suele desempeñarse como aseo en casas de familia en Barranquilla, en la actualidad está desempleada. Su único antecedente patológico personal es una hipertensión arterial diagnosticada hace un año y mal controlada con metoprolol (a dosis de 50 mg/día), dada su pobre adherencia al tratamiento.

Tuvo un aborto a los 25 años y desde entonces no intentó tener más hijos. Su padre padeció de alcoholismo, el cual lo llevó a la muerte al consumir un suicidio bajo el efecto del alcohol; su madre falleció cuando ella tenía 33 años, tras una falla cardíaca de origen hiperten-

sivo. Desde ese momento, convive con sus hermanos en la casa que heredaron de sus padres. Hace seis años uno de sus hermanos, con el que tenía más confianza, se suicidó por ahorcamiento en la casa donde vivían. Aunque sucumbió ante una gran tristeza, no requirió tratamiento médico y su red de apoyo familiar la ayudó a elaborar su duelo. El desbordamiento del Canal del Dique en los últimos dos años y el duro azote del invierno en esta población la han tornado cada vez más ansiosa, lo que lleva al inicio de sus problemas de presión arterial y dispepsia, según afirma. No tiene antecedentes previos de enfermedad mental.

Teresa consultó por un cuadro clínico de una semana de delirios persecutorios (“todos en el barrio comentan de mí y están pendientes de lo que hago”), alucinaciones visuales y auditivas complejas mal estructuradas (“hay sombras en la casa”, “oigo voces, pero no entiendo lo que dicen”), agresividad heterodirigida, inquietud motora (“salir a caminar por la calle me tranquiliza, me ayuda a dormir”) y comportamiento desorganizado, precedidos por insomnio global desde hacía un mes. Estos síntomas estuvieron acompañados de mialgias generalizadas, dificultad para mantenerse en pie, marcha magnética, fatiga y debilidad muscular. Al interrogatorio dirigido sus familiares comentaron anorexia cada vez más marcada, que llevó a pérdida

⁵ Los nombres han sido modificados para no comprometer la privacidad de la paciente.

de peso no cuantificada durante los últimos dos meses.

Ingresa al servicio con tensión arterial elevada (195/116 mmHg), extremidades hipotróficas, miembros inferiores flexionados, fuerza muscular disminuida y temblor distal fino en reposo que no mejora con los movimientos. Durante el examen mental se muestra alerta, distante, orientada auto- y halopsíquicamente, poco colaboradora, con actitud alucinatoria y discurso incoherente, disproséxica, con pobre contacto visuoverbal con el examinador, pensamiento ilógico con ideación persecutoria y afecto hipomodulado de fondo ansioso. Los estudios complementarios iniciales mostraron leucocitosis en el orden de los 19.000 por mm³, con neutrofilia del 80%, asociado con hipernatremia (167 mmol/L) e hipocalemia (3,13 mmol/L), que la llevaron a un estado hiperosmolar (334 mmol/L).

Se establece tratamiento antihipertensivo con buena respuesta (amlodipino 10 mg/día, losartán 200 mg/día), se corrige su desequilibrio hidroelectrolítico, se inicia gastroprotección con omeprazol y profilaxis antitrombótica con enoxaparina. Una tomografía axial computarizada de cráneo simple normal descarta síndrome mental orgánico por emergencia hipertensiva (órgano blanco cerebro) o producto de la alteración hidroelectrolítica. Ante la sospecha de neuroinfección se inicia antibioticoterapia empírica con ceftriaxona (a dosis de 2 mg endovenosos cada 12 horas).

Su función hepática estaba alterada (GOT 118 U/L, GPT 67 U/L), pero se descartó el uso de anfetaminas, cocaína, alcohol y la exposición a otras toxinas (niveles negativos en sangre), y no se hallaron anticuerpos IgM contra hepatitis A ni antígeno de superficie de hepatitis B en sangre.

Aun así, presenta una evolución tórpida y persiste con delirios persecutorios, aislamiento, referencialidad, pobre contacto visuoverbal, anorexia y alucinaciones auditivas; así, fue valorada por psiquiatría de enlace, que inicia manejo con olanzapina por 5 mg cada doce horas y lorazepam 2 mg al día. Así mismo, el departamento de dietética ordena nutrición enteral hiperproteica e hipercalórica ante una desnutrición energética grado II (IMC 18,7). Durante el examen clínico se evidencian lesiones maculares dispuestas en un área de aproximadamente 10 x 8 cm en el flanco posterior derecho, sin estigmas de rascado, que afirma, tras interrogarse al respecto, que aparecieron antes del ingreso.

Por su prolongada estancia en cama se forma una úlcera por presión en región sacra, y desarrolla tal grado de debilidad muscular que se torna incapaz de levantar la cabeza. Posteriormente, en la analítica se evidencia la elevación de la CPK diez veces su valor normal (4554 mmol/L), que incluso alcanza niveles de 5369 mmol/L, hallazgo altamente sugestivo de rabdomiólisis, por lo que se suspende la lovastatina que venía tomando desde antes del ingreso.

Se establece manejo hídrico intenso junto con diuréticos de asa (30 mg endovenosos de furosemida al día), con lo cual los niveles de CPK disminuyen paulatinamente. Los cultivos de sangre, líquido cefalorraquídeo y orina descartan infecciones; se descarta también leptospirosis.

Luego de quince días de estancia hospitalaria, cinco días tras la suspensión de la lovastatina, los síntomas psicóticos empiezan a remitir, por lo que se disminuye la dosis de olanzapina hasta su suspensión y solo se deja bajo tratamiento ansiolítico con lorazepam 2,5 mg al día en dos dosis (0,5 mg en la mañana y 2 mg al acostarse) y losartán 200 mg al día. Posteriormente, la actividad psicótica cede, su sueño y su patrón alimentario mejoran, modula su afecto, establece buen contacto con el medio y elabora introspección de su cuadro clínico. Los niveles de CPK descienden hasta 215 mmol/L y se otorga egreso para continuar seguimiento ambulatorio interdisciplinar.

Un mes después, a punto de reiniciar su actividad laboral, los síntomas psicóticos y las alteraciones del ánimo y el sueño ya habían desaparecido, su fuerza muscular estaba intacta, no había alteración de la marcha y las lesiones descritas en piel habían desaparecido. Su tensión arterial estaba elevada, por lo que se modificó el tratamiento antihipertensivo.

Discusión

El caso clínico presentado muestra a una paciente con un episodio psicótico de inicio súbito que no fue explicado por enfermedad orgánica primaria (neuroinfección, ACV, trastornos metabólicos e hidroelectrolíticos), enfermedad psiquiátrica previa (esquizofrenia, demencia) y/o acontecimientos emocionales de gran intensidad. Dado que la aparición de la sintomatología psiquiátrica coincidía con el inicio de la ingesta de lovastatina y la recuperación del estado mental del paciente sobrevino tras el cese del tratamiento, se estableció la alta probabilidad de ocurrencia de un efecto adverso psiquiátrico a este medicamento. Para su justificación se utilizó la escala de Naranjo, cuya puntuación estima la probabilidad de que el efecto adverso "B" sea ocasionado por el uso del medicamento "A" (15,16). En este caso, se establece una puntuación de seis puntos, que se interpreta como probable.

Reportes recientes han descrito una relación directa entre el consumo de estatinas y la aparición de trastornos psiquiátricos (17-20). Tuccori y colaboradores, en un amplio estudio de casos y controles ejecutado en Italia, establecieron que el insomnio es el síntoma psiquiátrico más frecuente entre pacientes que usan estatinas. En este mismo trabajo fueron descritas alteraciones de

la memoria, depresión, tendencias suicidas, agresión y conducta antisocial como producto de su uso (21). Por otro lado, diferentes hallazgos respaldan el uso de estos medicamentos como coadyuvantes en el tratamiento de cuadro demenciales, particularmente Alzheimer (22-24).

Quizá el expuesto por Golomb y colaboradores haya sido el primer reporte de síntomas mentales como efectos adversos de las estatinas. En este trabajo, los autores describen irritabilidad muy marcada que se mantuvo hasta suspender la exposición a estatinas y la reaparición de los síntomas al reiniciar el tratamiento (25). Peters y colaboradores también describieron el caso de una anciana que desarrolló paranoia tras tomar atorvastatina durante 2,5 semanas y cuyos síntomas cesaron cuatro días después de suspender el medicamento (26).

Tatley y Savage (27) expusieron los casos de cinco individuos adultos en tratamiento con estatinas que presentaron paranoia, cambios de personalidad y agresividad tras una a ocho semanas de tratamiento continuo. Estos autores también encontraron alteraciones en el pensamiento con el uso de ezetimibe y fibratos, lo cual sugiere que la reducción de colesterol en sí misma puede ser la causa de estos efectos adversos psiquiátricos. De hecho, un estudio de cohorte a partir de las bases de datos nacionales en Suecia reportó una interesante relación entre niveles bajos de colesterol y

posteriores arrestos por violencia y conductas heterolesivas (28).

La capacidad lipofílica de algunas estatinas les permitirían atravesar la barrera hematoencefálica, reduciendo la concentración de colesterol cerebral y alterando la integridad de las membranas celulares. En esta línea, los trabajos de Vevera (29) y de Engelberg (30) han evidenciado la disminución de la expresión de receptores presinápticos de serotonina un mes posterior al inicio de la terapia con estatinas, al reducir la recaptación de este neurotransmisor con la propensión a alteraciones del estado de ánimo, que incluyen irritabilidad, depresión y suicidio.

A pesar de que estas hipótesis estén sustentadas en un mecanismo farmacológico claramente plausible, la evidencia clínica actual aún es anecdótica y hacen falta datos más robustos en este aspecto. Es de resaltar, no obstante, que aunque sea una complicación ampliamente aceptada, la rabdomiólisis fatal con estatinas nunca ha sido observada en ensayos clínicos, por lo cual los efectos en la salud mental de quienes ingieren estatinas también deben ser tenidos en cuenta.

Conclusiones

Al ser las estatinas quizá los medicamentos más recetados en la actualidad, a pesar de sus ya conocidos efectos benéficos para la salud cardiovascular y su buen patrón de

seguridad, no está exenta de presentar reacciones adversas asociadas, que, aunque poco frecuentes, son altamente deletéreas para la calidad de vida del paciente. Es importante indagar por el consumo de estatinas en pacientes que consultan por un primer episodio psicótico, al ser una causa reversible y una medida que mejora el pronóstico del paciente. El galeno ha de estar preparado para reconocer los efectos adversos de las estatinas tempranamente y establecer acciones terapéuticas encaminadas a su mejoría. Según conocimiento de los autores, este es el primer caso publicado de la aparición conjunta de alteraciones mentales y rabdomiólisis en un paciente tras el uso de estatinas.

Referencias

1. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/Tex CAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *J Am Med Assoc.* 1998;279:1615-22.
2. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi L. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *J Am Med Assoc.* 2006;295:1556-65.
3. Antonio M, Gotto J. Statins, cardiovascular disease, and drug safety. *Am J Cardiol.* 2006;97:S3-5.
4. Davidson MH. Safety profiles for the HMG-CoA reductase inhibitors: treatment and trust. *Drugs.* 2001;61:197-206.
5. Vakilavass C, Chatzizisis YS, Ziakas A, et al. Molecular basis of statin-associated myopathy. *Atherosclerosis.* 2009;202:18-28.
6. Rosenson RS. Current overview of statin-induced myopathy. *Am J Med.* 2004;116:408-16.
7. Melgarejo E. *Dislipidemias: Guías de Manejo.* Bogotá: Thomsom PLM; 2009.
8. Simons J. The \$10 billion pill. *Fortune.* 2003;147:58-62.
9. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Eng J Med.* 2009;361:62-72.
10. Antons KA, Williams CD, Baker SK, et al. Clinical perspectives of statin-induced rhabdomyolysis. *Am J Med.* 2006;119:400-9.
11. Wortmann RL, Tipping RW, Levine JG, et al. Frequency of myopathy in patients receiving lovastatin. *Am J Cardiol.* 2005;95:983-5.
12. Venero C, Thompson P. Managing statin myopathy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2009;38:121-36.
13. Saheki A, Terasaki T, Tamai I, et al. In vivo and in vitro blood-brain barrier transport of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors. *Pharm Res.* 1994;11:305-11.
14. Galatti L, Polimeni G, Salvo F, et al. Short-term memory loss associated with rosuvastatin. *Pharmacotherapy.* 2006;26:1190-2.
15. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239-45.
16. Lund BC, Carnahan RM, Egge JA, et al. Inappropriate prescribing predicts adverse drug events in older adults. *Ann Pharmacother.* 2010;44:957-63.
17. Golomb BA. Implications of statin adverse effects in the elderly. *Expert Opin Drug Saf.* 2005;4:389-97.
18. Sinzinger H, Mayr F, Schmid P, et al. Sleep disturbance and appetite loss after lovastatin [letter]. *Lancet.* 1994;343:973.
19. Orsi A, Sherman O, Woldeselassie Z. Simvastatin-associated memory loss. *Pharmacother.* 2001;21:767-9.
20. Parale GP, Baheti NN, Kulkarni PM, et al. Effects of atorvastatin on higher functions. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62:259-65.
21. Tuccori M, Lapi F, Testi A, et al. Statin-associated psychiatric adverse events:

- a case/non-case evaluation of an italian database of spontaneous adverse drug reaction reporting. *Drug Safety*. 2008;31:1115-23.
22. Whitfield JF. Can statins put the brakes on Alzheimer's disease? *Expert Opin Investig Drugs*. 2006;15:1479-85.
 23. Sparks DL, Connor DJ, Sabbagh MN, et al. Circulating cholesterol levels, apolipoprotein E genotype and dementia severity influence the benefit of atorvastatin treatment in Alzheimer's disease: results of the Alzheimer's Disease Cholesterol-Lowering Treatment (ADCLT) trial. *Acta Neurol Scand*. 2006;114(s185):3-7.
 24. Scott HD, Laake K. Statins for the reduction of risk of Alzheimer's disease. *Cochrane Database Sys Rev*. 2001;CD003160.
 25. Golomb BA, Kane T, Dimsdale JE. Severe irritability associated with statin cholesterol-lowering drugs. *QJM*. 2004;97:229-35.
 26. Peters JT, Garwood CL, Lepczyk M. Behavioral changes with paranoia in an elderly woman taking atorvastatin. *Pharmacotherapy*. 2008;6:28-32.
 27. Tatley M, Savage R. Psychiatric adverse reactions with statins, fibrates and ezetimibe: implications for the use of lipid-lowering agents. *Drug Safety*. 2007;30:195-201.
 28. Golomb BA, Stattin H, Mednick SA. Low cholesterol and violent crime. *J Psychiat Res*. 2000;34:301-9.
 29. Vevera J, Fisar Z, Kvasnicka T, et al. Cholesterol-lowering therapy evokes time-limited changes in serotonergic transmission. *Psychiat Res*. 2005;133:197-203.
 30. Engelberg H. Low serum cholesterol and suicide. *Lancet*. 1992;339:727-9.

Conflictos de interés: Los autores manifiestan que no tienen conflictos de interés en este artículo.

Recibido para evaluación: 22 de marzo de 2012

Aceptado para publicación: 15 de mayo de 2012

Correspondencia
Jairo M. González Díaz
Grupo de Investigación en Psiquiatría
Universidad del Magdalena
Calle 13 No. 7-06
Ciénaga, Magdalena, Colombia
jairo927@gmail.com