



Miastenia gravis desencadenada por el uso de estatinas: presentación de once casos

Marcelo Rugiero, Juan Ignacio Rojas, Claudio Mazia y Edgardo Cristiano

RESUMEN

Los inhibidores de 3-hidroxi-3 metil glutaril coenzima A reductasa (estatinas) son eficaces para el descenso de los niveles de colesterol sérico y, consecuentemente, la prevención de la enfermedad isquémica cardíaca, cerebrovascular y vascular periférica. Una de las principales limitaciones del uso de estas drogas es la aparición de sintomatología muscular como la elevación de la CK, mialgias, miositis o rhabdomiolisis.

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de debilidad fluctuante de los músculos voluntarios. La enfermedad se desencadena por el ataque de anticuerpos dirigidos contra los receptores nicotínicos de acetilcolina (ACRA) localizados en la membrana del músculo a nivel de la unión neuromuscular.

Existe un número interesante de fármacos que empeoran el curso de la enfermedad o que en algunos casos la “desenmascaran”. Recientemente se publicaron casos de pacientes con MG que presentaron exacerbación de su enfermedad con la ingesta de estatinas.

Presentamos 11 pacientes que comenzaron con síntomas de MG luego de la toma de estas drogas. Seis recibieron atorvastatina (54.5%), tres simvastatina (27.3%) y dos rosuvastatina (18.2%).

Palabras clave: miastenia gravis, estatinas, ACRA, exacerbación.

ABSTRACT

3-hydroxi-3 methyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitors, also known as statins, are effective in reducing plasmatic cholesterol and thus preventing cardiac, cerebral, and peripheral vascular ischemia.

One of the main reasons that limit their use is the potential for muscular disorders, such as the increase of plasmatic CK, myalgia, myositis, and rhabdomyolysis.

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease characterized by the presence of fluctuating voluntary muscle weakness. It is triggered by antibodies directed against nicotinic acetylcholine receptors (AChR) located at the neuromuscular junction, within the muscle membrane.

A number of drugs may either unmask the disease or worsen it when installed. Recent publications have reported on cases of MG who aggravated their condition with the intake of statins.

Here, we report on eleven patients who presented symptoms of MG after medication with statins. Six patients received atorvastatin (54.5%), three simvastatin (27.3%), and two rosuvastatin (18.2%).

Key words: myasthenia gravis, statins, AChR, exacerbation.

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune potencialmente seria pero tratable, caracterizada por la presencia de debilidad fluctuante de los músculos voluntarios.¹

La enfermedad se desencadena por el ataque de anticuerpos dirigidos contra los receptores nicotínicos de acetilcolina localizados en la membrana del músculo a nivel de la unión neuromuscular.⁴⁻⁵ Dicho ataque determina una reducción del número de receptores junto con alteraciones a ni-

vel del espacio sináptico y, consecuentemente, un deterioro en la transmisión neuromuscular.⁴⁻⁵ Se desconoce el mecanismo por el cual se produce el ataque inmunomediado y se cree que la disminución y la disfunción de los receptores tendría origen en tres mecanismos identificados: 1) endocitosis y degradación del complejo antígeno-anticuerpo que incluye a los receptores, 2) bloqueo y 3) destrucción de los receptores mediados por el complemento.^{4,6-9}

Clínicamente los pacientes se caracterizan por tener una

historia de debilidad y fatiga muscular que empeora con la actividad sostenida y mejora durante el reposo.⁴ Los músculos afectados con mayor frecuencia son los elevadores del párpado, la musculatura extraocular, proximal de los miembros, de la expresión facial y cervical.⁴

El compromiso de los músculos de la deglución y respiratorios son signos de severidad de la enfermedad y aumenta la morbimortalidad. El curso de la enfermedad está signado por la presencia de recidivas y remisiones.⁵

La prevalencia reportada de MG es de 2-7 pacientes por 100 000 aproximadamente,² con una incidencia anual de 74 pacientes por cada 100 000.³

El diagnóstico de MG se basa en los hallazgos clínicos así como también en el resultado de la búsqueda de anticuerpos contra los receptores de acetilcolina (ACRA), de estudios neurofisiológicos que incluyen la estimulación repetitiva y el electromiograma de fibra única.⁴

En las formas oculares, el 50% de los pacientes presenta títulos elevados de ACRA y en las formas generalizadas, el 80%.

Un porcentaje variable de pacientes con MG generalizada seronegativa presenta títulos elevados de anticuerpos contra el receptor de la tirosinquinasa específica del músculo: anti-MusK.

Estos se caracterizan por presentar formas severas con importante compromiso bulbar y respiratorio, atrofia muscular y poca respuesta a los tratamientos convencionales. El tratamiento sintomático de la enfermedad abarca el uso de los inhibidores de la colinesterasa como agentes de primera línea.⁵ Si los síntomas no son bien controlados, está indicado junto con los agentes antes mencionados el tratamiento inmunosupresor.¹⁰ En aquellos pacientes severamente afectados o que cursen una crisis miasténica con compromiso respiratorio, el uso de inmunoglobulinas en-

dovenosas o sesiones de plasmaféresis pueden producir mejoría temporaria.¹¹

La timectomía es otra opción terapéutica que actualmente se encuentra en reevaluación.

Desde la introducción de los inhibidores de 3-hidroxi-3 metil glutaril coenzima A reductasa (estatinas) en el mercado en 1987 y tras varios estudios, se demostró que dichos fármacos son eficaces para el descenso de los niveles de colesterol sérico^{12,13} y, consecuentemente, la prevención de la enfermedad isquémica cardíaca, cerebrovascular y vascular periférica.¹⁴ Se estima que existen en la actualidad 25 millones de pacientes bajo tratamiento con una o más de estas drogas.¹⁴

Se ha demostrado que las estatinas son por lo general bien toleradas, con un perfil de eventos adversos que abarcan una variedad de efectos gastrointestinales, hepáticos y los más frecuentemente comunicados, que incluyen la afectación muscular con una incidencia informada de 1-7% anual.¹⁵⁻¹⁸ El mecanismo por el cual se produciría el daño no es enteramente conocido,¹⁹⁻²¹ y se identifican cuatro posibles mecanismos de lesión muscular: la depleción de colesterol intracelular y el menor flujo de calcio intracelular; la inhibición de la síntesis de proteínas intracelulares secundaria al descenso del mevalonato; la reducción de la concentración de la coenzima Q 10 a nivel mitocondrial y el aumento de la apoptosis celular.²²

Si bien se conocen los efectos adversos de las estatinas a nivel muscular, estas no son reconocidas como agentes que empeoren o desencadenen los síntomas de MG.²³ Varios autores han propuesto en los últimos años que las estatinas podrían estar asociadas con estos fenómenos, pero dicha asociación no se encuentra por el momento bien documentada.²⁴⁻²⁶

A continuación presentamos 11 casos de MG desencade-

Tabla 1. Características clínicas, electrofisiológicas y serológicas.

| paciente | edad | sexo | ACRA | ER | EMGFU | Tórax TC/RMN | MGFA inicio | MGFA pico enf. | Enfermedades asociadas |
|----------|------|------|----------|----------|----------|----------------|-------------|----------------|------------------------|
| 1 | 57 | f | negativo | negativo | positivo | negativo | I | IIb | no |
| 2 | 60 | f | positivo | positivo | nr | hiperplasia | IIa | IIIb | no |
| 3 | 82 | m | positivo | negativo | nr | negativo | IIa | IIIb | no |
| 4 | 67 | f | negativo | positivo | nr | negativo | IIa | IIb | no |
| 5 | 62 | f | negativo | negativo | positivo | negativo | I | IIb | no |
| 6 | 67 | m | negativo | negativo | positivo | restos tímicos | I | IIa | VIH-nefritis |
| 7 | 62 | f | negativo | negativo | positivo | normal | I | I | hipotiroidismo |
| 8 | 70 | f | positivo | positivo | nr | normal | I | IIb | hipotiroidismo |
| 9 | 54 | f | negativo | positivo | nr | normal | IIb | IIb | no |
| 10 | 74 | m | positivo | negativo | nr | negativo | IIb | IIIb | diabetes mellitus |
| 11 | 66 | f | positivo | negativo | positivo | negativo | I | I | diabetes mellitus |

ACRA, anticuerpos antirreceptor de acetilcolina; ER, estimulación repetitiva; EMGFU, electromiograma de fibra única; MGFA, clasificación de la *Myasthenia Gravis Foundation of America*.

nada por el uso de estatinas y analizamos el probable mecanismo fisiopatológico de su desarrollo.

CASOS CLÍNICOS

En el lapso comprendido entre 1999 y 2005, se identificaron de la base de datos de la sección de Enfermedades Neuromusculares del Hospital Italiano de Buenos Aires y de la Fundación de Miastenia Gravis de la Argentina (FAIAM) once pacientes con evidencias clínicas, electrofisiológicas y serológicas de MG luego del inicio del tratamiento con estatinas. Las características clínicas y los hallazgos complementarios de los pacientes se resumen en la Tabla 1.

No se consideró a aquellos pacientes con diagnóstico previo de MG que exacerbaran los síntomas de la enfermedad luego de la toma, o que hayan tenido síntomas previos sospechosos de MG o que reciban drogas que afecten potencialmente la transmisión neuromuscular.

La edad media de los pacientes identificados fue de 65 años con un rango que iba de 54 a 82 años. Ocho pacientes eran mujeres. En 6 pacientes, la estatina utilizada previamente al comienzo de los síntomas fue atorvastatina; en 3, simvastatina y en 2, rosuvastatina. Al comienzo de los síntomas 6 pacientes se presentaron con afectación ocular únicamente, mientras que el resto presentó de inicio una forma generalizada. Los síntomas en la gran mayoría de los casos progresaron, mientras que la forma ocular persistió en solo dos.

Al momento del diagnóstico, 2 pacientes tenían historia de hipotiroidismo concomitante, 2 de diabetes mellitus y un paciente, VIH.

El tiempo medio entre el inicio del tratamiento con la estatina y el diagnóstico de MG fue de 9.54 meses con un rango de 1 a 38 meses.

En el 45.5% de los pacientes se identificaron títulos elevados de ACRA.

Se practicó tomografía computada o resonancia magnética de tórax a los 11 pacientes con el objetivo de identificar patología tímica. En uno de ellos se observó la presencia de restos tímicos, en otro se apreció hiperplasia mientras que el resto de los pacientes evaluados no mostraron alteraciones a la evaluación imagenológica.

En todos los pacientes se suspendió el uso de la estatina y se comenzó el tratamiento con inhibidores de la colinesterasa. Todos los pacientes presentaron mejoría clínica luego de las medidas implementadas y aún continúan en tratamiento.

DISCUSIÓN

En casi el 90% de los pacientes con MG no se puede identificar una causa desencadenante, pero existe evidencia de que hay una predisposición genética individual sobre la cual podrían actuar varios factores ambientales no identi-

ficados para el desarrollo de la enfermedad.⁵ Estos van desde el estrés psicofísico, el uso de antibióticos e infecciones.

La causa conocida más importante de MG es el tumor tímico. Cerca del 30% al 60% de los timomas están asociados a MG²⁷ y cerca del 10% de los pacientes con MG tienen un timoma.²⁸

Entre otras posibles causas de MG se reconoce la inducida o desenmascarada por drogas, de la cual la D penicilamina es el prototipo, con manifestaciones clínicas indistinguibles con respecto a la forma idiopática. Los síntomas usualmente remiten luego de la interrupción del uso del medicamento. Otros medicamentos reconocidos como posibles causantes de la debilidad incluyen el uso de curares, aminoglucósidos, quinina, procainamida y los bloqueantes cálcicos.⁴ El mecanismo de exacerbación o de generación de los síntomas de MG se debería a la interrupción de la conducción a nivel de la unión neuromuscular.²⁴⁻²³

Las estatinas son medicamentos reconocidos como causantes de afectación muscular pero no como agentes que interfieran en la transmisión sináptica, a pesar de que existen reportes de exacerbación de los síntomas en pacientes con MG luego del uso de estas drogas.²³

Los mecanismos por los cuales podrían afectar la transmisión neuromuscular desencadenando o agravando los síntomas de MG son desconocidos. Se teoriza que tres podrían ser las vías por las cuales afectarían la transmisión: la producción de citoquinas Th2, IL 4, IL5 e IL10, sobre la base de estudios llevados a cabo en animales y el papel que estas moléculas desempeñarían en el desarrollo de MG;²⁹ la disfunción mitocondrial secundaria al descenso en la concentración de coenzima Q 10 con afectación de las mitocondrias localizadas en las terminales presinápticas y postsinápticas;^{4,16,30} la propia miopatía secundaria a estatinas que exacerbaría la debilidad subyacente en pacientes con MG ya sea clínica o subclínica.²⁴ Alternativamente las estatinas podrían causar MG al inducir la formación de anticuerpos dirigidos contra la unión neuromuscular,³¹ avalado esto por la evidencia que existe sobre el desarrollo de enfermedades de tipo autoinmune tales como lupus eritematoso sistémico,^{15,32-33} angioedema,³³ vasculitis,³³ polimialgia reumática³³ luego del inicio del tratamiento con estos agentes. Los diferentes mecanismos podrían explicar la variabilidad en el cuadro clínico de los pacientes afectados³¹. En nuestra serie presentamos 11 pacientes que desarrollaron MG posterior al comienzo del uso de estatinas. Los pacientes tuvieron una respuesta clínica favorable con el retiro de dichos fármacos junto con el uso de inhibidores de la colinesterasa e inmunosupresión.

Se excluyeron de esta nómina aquellos pacientes con exacerbaciones, los que recibían drogas que potencialmente afectarían la transmisión neuromuscular y los que presentaban sospecha clínica de síntomas previos de MG.

La presencia de pacientes con MG seropositiva y MG seronegativa y la variabilidad temporal entre la toma de la droga y el inicio de los síntomas (entre 1 mes y 38 meses) sugiere que más de un mecanismo fisiopatológico se encontraría involucrado en el desarrollo de la enfermedad. Se desconoce actualmente con certeza si estos agentes

podrían tener una relación causal en el desarrollo de MG. Progresivamente se postula con más fuerza que podrían tenerlo y por ende se alerta sobre dicha posibilidad con el objetivo de controlar la presencia en pacientes bajo tratamiento con estatinas que se presentan con debilidad muscular progresiva.

REFERENCIAS

1. Drachman DB. Myastheni gravis. En: Rose NR, Mackay IR. The autoimmune diseases. 3 ed. San Diego: Academic Press, 1998. pp. 637-62.
2. MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW, et al. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain* 2000;123(Pt 4):665-76.
3. Poulas K, Tsibri E, Kokla A, et al. Epidemiology of seropositive myasthenia gravis in Greece. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71(3):352-6.
4. Thanvi BR, Lo TC. Update on myasthenia gravis. *Postgrad Med J* 2004;80(950):690-700.
5. Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet* 2001; 357(9274): 2122-8.
6. Engel AG. Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. *Ann Neurol* 1984;16(5):519-34.
7. Engel AG, Arahata K. The membrane attack complex of complement at the endplate in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1987; 505:326-32.
8. Drachman DB, Angus CW, Adams RN, et al. Myasthenic antibodies cross-link acetylcholine receptors to accelerate degradation. *N Engl J Med* 1978;298(20):1116-22.
9. Drachman DB, Adams RN, Josifek LF, et al. Functional activities of autoantibodies to acetylcholine receptors and the clinical severity of myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1982; 307(13):769-75.
10. Massey JM. Treatment of acquired myasthenia gravis. *Neurology* 1997;48:46S-51S.
11. Gajdos P, Chevret S, Clair B, et al. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Ann Neurol* 1997;41(6):789-96.
12. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335(14):1001-9.
13. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(20):1301-7.
14. 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(10):725-41.
15. Ahmad S. Lovastatin-induced lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1991;151(8): 1667-8.
16. Evans M, Rees A. The myotoxicity of statins. *Curr Opin Lipidol* 2002;13(4):415-20.
17. Farmer JA. Statins and myotoxicity. *Curr Atheroscler Rep* 2003;5(2):96-100.
18. Hargreaves IP, Heales S. Statins and myopathy. *Lancet* 2002;359(9307):711-2.
19. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, et al. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology* 1976;26(11):1054-9.
20. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(3):567-72.
21. Laaksonen R. On the mechanisms of statin-induced myopathy. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79(6):529-31.
22. Mukhtar RY, Reckless JP. Statin-induced myositis: a commonly encountered or rare side effect? *Curr Opin Lipidol* 2005;16(6):640-7.
23. Wierzbicki AS, Poston R, Ferro A. The lipid and non-lipid effects of statins. *Pharmacol Ther* 2003;99(1):95-112.
24. Cartwright MS, Jeffery DR, Nuss GR, et al. Statin-associated exacerbation of myasthenia gravis. *Neurology* 2004;63(11):2188.
25. Negevesky GJ, Kolsky MP, Laureno R, et al. Reversible atorvastatin-associated external ophthalmoplegia, anti-acetylcholine receptor antibodies, and ataxia. *Arch Ophthalmol* 2000;118(3):427-8.
26. Akande V, Murphy DJ. Neurological sequelae in in-vitro fertilisation babies. *Lancet* 2002;360(9334):717-8.
27. Chiu HC, Vincent A, Newsom-Davis J, et al. Myasthenia gravis: population differences in disease expression and acetylcholine receptor antibody titers between Chinese and Caucasians. *Neurology* 1987;37(12):1854-7.
28. Oosterhuis HJ. The natural course of myasthenia gravis: a long term follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52(10): 1121-7.
29. Milani M, Ostlie N, Wang W, et al. T cells and cytokines in the pathogenesis of acquired myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 2003;998: 284-307.
30. Laaksonen R, Jokelainen K, Sahi T, et al. Decreases in serum ubiquinone concentrations do not result in reduced levels in muscle tissue during short-term simvastatin treatment in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995;57(1):62-6.
31. Purvin V, Kawasaki A, Smith KH, et al. Statin-associated myasthenia gravis: report of 4 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2006;85(2):82-5.
32. Amarenco P, Labreuche J, Lavallée P, et al. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35(12):2902-9.
33. Rudski L, Rabinovitch MA, Danoff D. Systemic immune reactions to HMG-CoA reductase inhibitors. Report of 4 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1998;77(6):378-83.