



Miopatía inflamatoria necrosante inmunomediada. Un raro efecto secundario de las estatinas

Immune-mediated necrotising inflammatory myopathy. A rare side effect of statins

Introducción

Los inhibidores de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa son el tratamiento de elección de la dislipidemia, tanto para pacientes en prevención primaria como secundaria de episodios cardiovasculares. Sus beneficios se basan en el descenso del colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad, el aumento del colesterol ligado a las lipoproteínas de alta densidad, la disminución de las concentraciones de triglicéridos y la inhibición de la síntesis de isoprenoides. Por estos mecanismos consiguen estabilizar las placas de ateroma, mejorar la función endotelial, disminuir el grado de inflamación y reducir el riesgo de trombosis¹.

Sin embargo, las estatinas tienen algunos efectos secundarios, de los cuales los más conocidos son los efectos a nivel muscular, desde las mialgias sin elevación de creatina fosfoquinasas (CPK) hasta la rabdomiolisis, en la que hay una elevación muy importante de los niveles de CPK, y también otras entidades menos frecuentes, como la miopatía necrosante inmunomediada (MNIM)².

La MNIM es una complicación extremadamente infrecuente de las estatinas. El objetivo de este trabajo es presentar un caso clínico que experimentó este problema y revisar y actualizar el conocimiento de este raro efecto secundario.

Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 68 años con antecedentes de hipertensión arterial, ateromatosis carotídea y dislipidemia, en tratamiento con ácido acetilsalicílico 100 mg, valsartán 80 mg y rosuvastatina 20 mg. Como antecedentes familiares destacables, su madre y hermana estaban diagnosticadas de artritis reumatoide. El paciente fue derivado al Servicio de Endocrinología y Nutrición por aumento de las CPK. Revisando su historial médico se objetivó que había estado 2 años en tratamiento con atorvastatina 30 mg con CPK normales, había abandonado el tratamiento y en el análisis a los 5 meses se evidenciaban unas CPK de 671 U/L (1-190 U/L). Posteriormente ingresó en Cardiología por dolor torácico atípico, y en el análisis inicial destacaba una troponina ultrasensible de 24,4 pg/mL (< 14 pg/mL) y CPK de 543 U/L. Durante el ingreso, se realizó una prueba de esfuerzo y un cateterismo cardiaco, sin hallazgos, a pesar de lo cual se reinició rosuvastatina 20 mg ante un colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad de 159 mg/dL. Tras el inicio del hipolipidemiante persistía la elevación progresiva de las CPK, por lo que fue derivado a nuestras consultas. En la primera visita, se suspende rosuvastatina, se inicia ezetimiba 10 mg y se consulta con Neurología.

En la valoración por Neurología refería leve dolor muscular y cierto grado de debilidad en la cintura escapular.

Las CPK seguían en ascenso pese a la retirada de las estatinas (fig. 1). En la resonancia magnética se evidenciaron áreas difusas de hiperintensidad de señal STIR compatibles con focos de miopatía inflamatoria. En la tomografía computarizada de cuerpo completo no se objetivaron hallazgos patológicos. Se realizó una biopsia del músculo tibial anterior derecho, en la que se observaron fibras regenerativas y fibras de aspecto necrótico, cambios compatibles con la miopatía inflamatoria necrosante inmunomediada. En el suero se detectaron anticuerpos anti-HMGCR positivos, que actúan contra la enzima HMG-CoA reductasa. Se inició tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día y posteriormente se añadió micofenolato mofetilo 500 mg cada 12 horas, con mejoría de las CPK hasta 35 U/L. Para el control de su dislipidemia se inició tratamiento con alirocumab 75 mg cada 2 semanas, con buen control.

La incidencia de la MNIM se estima en 2 o 3 casos por cada 100.000 pacientes expuestos², a diferencia de las mialgias producidas por el uso de estatinas, que es un efecto adverso mucho más frecuente y difícil de cuantificar, que podría afectar a entre el 2 y el 20% de los pacientes en tratamiento con ellas. En una revisión de 100 pacientes con MNIM, se objetivó que al contrario de la rabdomiolisis inducida por estatinas que tuvo lugar al inicio del tratamiento, los pacientes con MNIM estuvieron de media 40 meses en tratamiento con estatinas hasta el inicio de la clínica^{3,4}. Clínicamente, se manifiesta como debilidad progresiva de los músculos proximales que no mejora a pesar de la retirada de las estatinas, lo cual nos permite diferenciar esta entidad de otros tipos de miopatía inducida por estatinas en los que sí que se produce mejoría tras su retirada. En raras ocasiones puede producir disfagia, artralgia o fenómenos de Raynaud⁵. Analíticamente se objetiva una elevación de los niveles de CPK^{2,6}. Otras causas de MNIM pueden ser las enfermedades autoinmunes del tejido conectivo, las infecciones virales o los síndromes paraneoplásicos⁷.

Respecto a la fisiopatología del cuadro, no ha quedado totalmente aclarada. Actualmente se postula que el daño muscular es producido por los anticuerpos anti-HMGCR, que actúan contra la enzima HMG-CoA reductasa presente en las células musculares, que es más abundante en las mismas tras el uso de estatinas. Se ha descrito una mayor incidencia del alelo del antígeno leucocitario humano DRB1*11:01 en pacientes con anticuerpos anti-HMGCR positivos, lo cual podría implicar cierta susceptibilidad genética a este cuadro^{2,4,6}.

Para el diagnóstico definitivo se debe llevar a cabo un estudio serológico para detectar los anticuerpos anti-HMGCR que ayudan a diferenciar esta entidad de otras causas de miopatía necrosante autoinmune⁶, y una biopsia muscular, en la que normalmente se evidencia necrosis con regeneración de fibras musculares y poca inflamación asociada^{8,9}.

El tratamiento actual de la MNIM está basado en la inmunosupresión y el cese del tratamiento con estatinas. Se puede iniciar tratamiento con corticoides a altas dosis y posteriormente añadir otros inmunosupresores (micofenolato mofetilo, azatioprina o metotrexato), sin haberse objetivado diferencias de eficacia entre estos fármacos. Se han descrito casos de empleo de rituximab o inmunoglobulinas en casos refractarios al tratamiento inicial^{2,3}. A la hora de monitorizar la respuesta al tratamiento, es importante registrar la mejoría clínica referida por el paciente

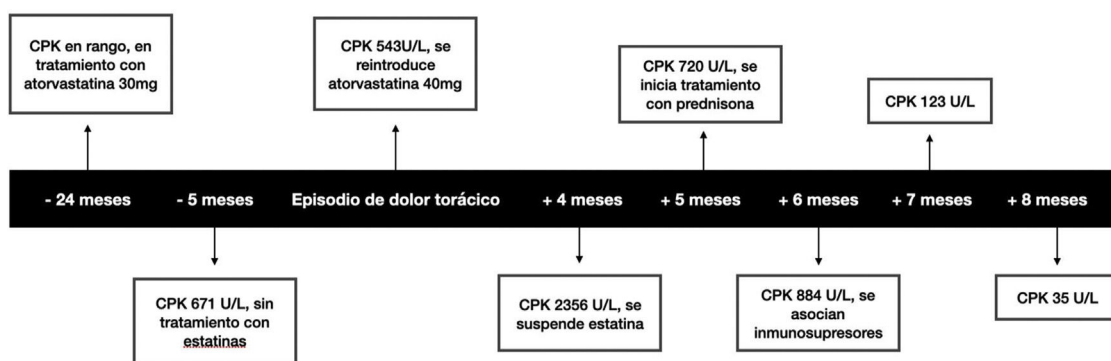


Figura 1 Evolución de las cifras de creatina fosfocinasa (CPK) en el caso presentado.

o emplear algún test para cuantificar la mejora en la fuerza muscular, como la dinamometría⁸. Además, se pueden emplear los niveles de CPK como marcador de actividad de la enfermedad, aunque se debe tener en cuenta que algunos pacientes pueden mantener niveles elevados de CPK pese a la mejoría clínica⁶.

Bibliografía

1. Badimon L, Vilahur G. Beneficio clínico de las estatinas: ¿hemos cubierto todo el espectro? *Rev Esp Cardiol Supl.* 2011;11(B):3–13.
2. Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy. *N Engl J Med.* 2016;374:664–9.
3. Madgula AS, Gadela NV, Singh M, Chen K. A rare case of statin-induced immune-mediated necrotizing myopathy. *Cureus.* 2020;12:e7500, <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.7500>.
4. Nazir S, Lohani S, Tachamo N, Poudel D, Donato A. Statin-associated autoimmune myopathy: A systematic review of 100 cases. *J Clin Rheumatol.* 2017;23:149–54.
5. Sharma P, Timilsina B, Adhikari J, Parajuli P, Dhital R, Tachamo N. Statin-induced necrotizing autoimmune myopathy: An extremely rare adverse effect from statin use. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2019;9:503–6.
6. Ahmed S, Capric V, Khan M, Koneru P. A rapidly progressive case of statin-induced necrotizing autoimmune myopathy. *Cureus.* 2020;12:e7021, <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.7021>.
7. Bevilacqua JA, Earle N. Miopatías inflamatorias. *Rev Med Clin Condes.* 2018;29:611–21.
8. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Immune-mediated necrotizing myopathy. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20:21, <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-018-0732-6>.
9. Alshehri A, Choksi R, Bucelli R, Pestronk A. Myopathy with anti-HMGCR antibodies: Perimysium anr myofiber pathology. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015;2:e124.

Mara Alarcón Chulilla^a, María Avila Fuentes^a, Rosa Casañ Fernández^{a,*}, Nuria Muelas^{b,c,d} y Jose Tomás Real Collado^{a,e,f,g}

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

^b Unidad de Enfermedades Neuromusculares, Servicio de Neurología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^c Neuromuscular and Ataxias Research Group, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe de Valencia, Valencia, España

^d Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), U763, España

^e Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

^f Instituto de Investigación Sanitaria (INCLIVA), Valencia, España

^g Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rosacasany@yahoo.es (R. Casañ Fernández).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2021.07.006>
2530-0164/ © 2021 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.