

Ptosis palpebral y diplopía en un paciente que recibe estatinas luego de un síndrome coronario agudo

Ptosis and diplopia in a patient receiving statins after acute coronary syndrome

Dra. Josefina Destaville¹, Dr. Augusto Lavalle Cobo², Dr. Pablo Corral³

¹Servicio de Cardiología, Centro Médico KYNET, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

²Servicio de Cardiología Clínica, OCMI, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

³Cátedra de Farmacología, Departamento de Investigación, Universidad FASTA; Instituto de Investigaciones Clínicas, Mar del Plata, Argentina

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un paciente de 55 años, con antecedentes de hipercolesterolemia familiar y enfermedad cardiovascular prematura (padre con cirugía de revascularización miocárdica a los 50 años). A los 49 años presentó un síndrome coronario agudo, por lo que requirió angioplastia con *stent* a la arteria descendente anterior, y en segundo tiempo a la arteria coronaria derecha. Luego de dicho evento refiere intolerancia parcial a estatinas (recibió atorvastatina y rosuvastatina, incluso a dosis bajas), manifestada por síntomas musculares en la región proximal de los miembros inferiores, por lo que se encontraba medicado con atorvastatina 10 mg/día y ácido acetil salicílico 100 mg/día. Practica ejercicio regularmente y mantiene una alimentación saludable. A los 55 años presenta un nuevo síndrome coronario agudo y, en esta oportunidad, se le realiza angioplastia a la arteria coronaria derecha, con dos *stents* farmacológicos. El paciente es externado a las 96 horas de ingresado, con indicación de 80 mg/día de atorvastatina como tratamiento hipolipemiante. A los 10 días de externado presenta disminución de la agudeza visual del ojo derecho, motivo por el cual decide consultar a un centro oftalmológico. En dicha evaluación se observa ptosis palpebral

homolateral, con restricción en la movilidad ocular, salvo en abducción, con reflejos pupilares normales. Se realiza un fondo de ojo en el que no se ponen de manifiesto alteraciones patológicas. Los hallazgos oftalmológicos eran congruentes con parálisis del III par craneal, y ante la sospecha de posible etiología embólica, se solicitan estudios complementarios: eco-Doppler arterial de vasos del cuello, resonancia magnética de cerebro con y sin contraste, y angiorresonancia de vasos intracerebrales. En el eco-Doppler de vasos del cuello se observa ateromatosis leve a nivel de la arteria carótida interna derecha, sin ningún hallazgo patológico en el resto de los estudios solicitados. En la siguiente consulta, y sin mejoría sintomática, se decide suspender la atorvastatina, con lo que desaparecen los síntomas por completo a las 72 horas de retirado el fármaco. Por dicho motivo, se consideró que la parálisis del tercer par podría ser secundaria al tratamiento con dosis altas de estatinas. Adjunta un análisis de laboratorio, sin medicación hipolipemiante, en el que se observa: colesterol total, 367 mg/dl; colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), 63 mg/dl; colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), 214 mg/dl; triglicéridos, 342 mg/dl; apolipoproteína B, 194 mg/dl, lipoproteína (a) [Lp(a)], 67 nmol/l. Con dicho laboratorio, en el contexto del cuadro clínico,

se inicia tratamiento con atorvastatina 10 mg/día, ezetimibe 10 mg/día y evolocumab 140 mg 2 veces/mes (subcutáneo). A las 4 semanas de iniciado el tratamiento el paciente se encuentra asintomático a nivel muscular y no presenta trastornos del aparato oculomotor. En un laboratorio de control presenta: LDLc, 147 mg/dl, HDLc, 55 mg/dl; triglicéridos, 394 mg/dl; apolipoproteína B, 143 mg/dl.

DISCUSIÓN

Los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica son una población de alto riesgo cardiovascular. El tratamiento con dosis elevadas de estatinas de alta potencia es la piedra angular del tratamiento hipolipemiante en pacientes luego de un síndrome coronario agudo, independientemente del valor de LDLc basal, y su uso es recomendado por todas las guías de práctica clínica. El objetivo de LDLc a alcanzar en estos pacientes es de valores < 55 mg/dl, con una reducción $\geq 50\%$ respecto del LDLc basal. A su vez, en caso de no lograr dicho objetivo se indica el uso de otros fármacos que reducen el LDLc, como ezetimibe o inhibidores de la PCSK9.² En el caso presentado, al paciente se le indicó, al momento de externarse, atorvastatina 80 mg/día; dicho fármaco y dosis fueron evaluados en el estudio PROVE-IT y se asoció con reducción de los eventos cardiovasculares.³ En la mayor parte de los casos, las estatinas son bien toleradas; sin embargo, existe un grupo de pacientes que no puede recibir las (intolerancia completa) o que no puede recibir la dosis adecuada para alcanzar la meta de LDLc (intolerancia parcial), por aparición de síntomas adversos. La principal causa de discontinuación de estatinas es la aparición de síntomas musculares asociados con estatinas (SAMS, por su sigla en inglés), y dentro de este grupo de síntomas, las mialgias sin evidencia de daño muscular.⁴ En un metanálisis que incluyó más de 4 millones de pacientes, la prevalencia de intolerancia a estatinas fue de 9.1% (intervalo de confianzas del 95% [IC 95%]: 8 a 10).⁵ En el mismo estudio, el uso de estatinas de alta intensidad se asoció con un 37% de aumento del riesgo de presentar intolerancia (*odds ratio* [OR]: 1.37, IC 95%: 1.25 a 1.55; $p = 0.03$). La miopatía por estatinas presenta ciertas características, como el compromiso de músculos de las regiones proximales, lo cual permite que esta afección sea sospechada clínicamente. Ninguna

de esas características incluye alteraciones en la visión, como ocurrió en el paciente presentado. Se desconoce la prevalencia de compromiso de los músculos oculares o de los pares craneales por estatinas, ya que su aparición es poco frecuente. Existen en la literatura informes de casos aislados. En 2015, Mizranita *et al.* reportaron que el 1.8% de los eventos asociados con estatinas documentados por la *Food and Drug Administration* (FDA) eran secundarios a eventos oculares, y la atorvastatina fue la estatina que más relación tuvo con la aparición de estos cuadros.⁶ La diplopía por estatinas parecería estar correlacionada con miositis de los músculos extraoculares o con disfunción mitocondrial. En el caso del paciente presentado, se observó el compromiso del grupo muscular inervado por el III par craneal (motor ocular común). También se ha informado la afección de pares craneales. Se han descrito, por ejemplo, casos de parálisis de Bell vinculada con el uso de estatinas, cuyo mecanismo fisiopatogénico no es bien conocido, pero se ha propuesto que estos fármacos podrían alterar el crecimiento y la regeneración neuronales, y modular respuestas inmunológicas desencadenando fenómenos autoinmunes.⁷ En lo que respecta a la parálisis del tercer par craneal, es uno de los cuadros más frecuentes en servicios de neurooftalmología; la principal etiología es la isquémica, seguida por la diabetes mellitus tipo 2 y la causa traumática.⁸ Al momento no se han comunicado casos de compromiso de dicho par craneal asociado con la utilización de estatinas, por lo que el caso presentado es tal vez el primer reporte. La aparición de este efecto no deseado motivó el uso de dosis más bajas de estatinas que las recomendadas, debiendo agregarse otros fármacos hipolipemiantes no estatínicos para buscar la meta de LDLc acorde con el riesgo cardiovascular del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Uso apropiado de las estatinas en la Argentina. Documento de posición. Área de Consensos y Normas. *Rev Argent Cardiol* 86 (Suplemento 1):1-13, 2018.
2. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting

without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 42(14):1289-1367, 2021.

3. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, *et al.*; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 350(15):1495-1504, 2004.
4. Nguyen KA, Li L, Lu D, Yazdanparast A, Wang L, Kreutz RP, *et al.* A comprehensive review and meta-analysis of risk factors for statin-induced myopathy. *Eur J Clin Pharmacol* 74(9):1099-1109, 2018.
5. Bytçi I, Penson PE, Mikhailidis DP, Wong ND, Hernandez AV, Sahebkar A, *et al.* Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J* 43(34):3213-3223, 2022.
6. Mizranita V, Pratisto EH. Statin-associated ocular disorders: the FDA and ADRAC data. *Int J Clin Pharm* 37:844-850, 2015.
7. Hung SH, Wang LH, Lin HC, Chung SD. Association between statin use and Bell's palsy: A population-based study. *Drug Saf* 37:735-742, 2014.
8. Kim K, Noh SR, Kang MS, Jin KH. Clinical course and prognostic factors of acquired third, fourth, and sixth cranial nerve palsy in Korean patients. *Korean J Ophthalmol* 32(3):221-227, 2018.