



REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y
DISPOSITIVOS MÉDICOS (CECMED)
COMUNICACIÓN DE RIESGO No. 20/2023

ESTATINAS Y RIESGO DE MIASTENIA GRAVIS

Los inhibidores de la 3-hidroxi 3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa (estatinas): atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina y otras combinaciones de dosis fijas relevantes como pravastatina – fenofibrato, simvastatina – fenofibrato, son un grupo de medicamentos eficaces para el descenso de los niveles de colesterol sérico y, consecuentemente, la prevención de la enfermedad isquémica cardíaca, cerebrovascular y vascular periférica.¹

Dentro de su perfil de seguridad no quedan exentos de efectos secundarios como miotoxicidad y hepatotoxicidad, a consecuencia de sus posibles interacciones en el uso concomitante con otros fármacos especialmente en el paciente polimedicado. Una de las principales limitaciones del uso de estos medicamentos es la aparición de sintomatología muscular como la elevación de la enzima creatincinasa (CK), mialgias, miositis o rabdomiólisis. Recientemente, la Organización Mundial de la Salud (OMS), en su revista WHO Pharmaceuticals NEWSLETTER No. 2/2023² publicó una actualización de información de seguridad relacionada con las estatinas y el riesgo de miastenia gravis (MG) y miastenia ocular.

La MG es una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de debilidad fluctuante de los músculos voluntarios. 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. Afecta a la musculatura voluntaria, pero no a la involuntaria.

¹ Ariza Andraca R, Halabe Cherem J, Lifshitz Guinzberg A. Intolerancia y miopatía por estatinas. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.35366/95407> doi: 10.35366/95407

² WHO Pharmaceuticals NEWSLETTER No. 2/2023. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240073814>

Mientras que la miastenia ocular se caracteriza por el debilitamiento de los músculos oculares y provoca visión doble o párpados caídos.

En Europa, el Comité Europeo de Farmacovigilancia (PRAC) ha recomendado un cambio en la información del producto de las estatinas para incluir los riesgos potenciales de MG y miastenia ocular. En algunos casos, se ha informado que estos medicamentos inducen de novo o agravan la MG preexistente u ocular. El tratamiento con estos productos debe interrumpirse en caso de agravamiento de los síntomas. Se han informado recurrencias cuando se administró o (re)administró la misma estatina o una diferente.³

El PRAC, tras revisar la evidencia disponible, incluida EudraVigilance y la bibliografía científica, ha concluido que los titulares de autorizaciones de comercialización (TAC) de productos que contienen atorvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina, simvastatina, rosuvastatina y pitavastatina, tanto en monodosis como en monodosis de productos combinados, deben presentar una modificación de la información de seguridad, dentro de su Resumen de las características del producto, en las secciones: advertencias y precauciones especiales de uso y posibles efectos secundarios ya que se trata de reacciones adversas con frecuencia no conocida.³ La Agencia Española del Medicamento (AEMP), en su Boletín mensual de seguridad sobre medicamentos de uso humano de enero de 2023⁴ publicó la notificación de casos de inducción de novo o exacerbación de la MG o miastenia ocular preexistentes y se insiste en que, si se presentan es necesario suspender la administración de estos fármacos.

El Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo del Instituto Nacional de Medicamentos, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina, en su publicación de novedades internacionales y nacionales en seguridad de medicamentos de febrero 2023, reitera esta información y recomienda a los TAC de productos (estatinas) registrados en este país, la modificación de la información de seguridad.⁵

³ PRAC recommendations on signals Adopted at the 9-12 January 2023 PRAC meeting. 6 February 2023 1 EMA/PRAC/4770/2023 Corr. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-9-12-january-2023-prac-meeting_en.pdf

⁴ AEMPS. Boletín mensual de seguridad de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-mensual-de-seguridad-de-la-aemps-sobre-medicamentos-de-uso-humano-del-mes-de-abril-de-2021/>

⁵ Novedades Internacionales y Nacionales en Seguridad de Medicamentos. ESTATINAS (INHIBIDORES DE LA HMG-COA REDUCTASA): ATORVASTATINA; FLUVASTATINA; LOVASTATINA; PITAVASTATINA; PRAVASTATINA; ROSUVASTATINA;

En un artículo de presentación de 11 casos de MG asociado a estatinas de Argentina ⁶ se hace un análisis de los posibles mecanismos de producción de estos efectos adversos. La MG 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. Dicho ataque determina una reducción del número de receptores junto con alteraciones a nivel del espacio sináptico y, consecuentemente, un deterioro en la transmisión neuromuscular. 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.

Se ha demostrado que las estatinas son por lo general bien toleradas, con un perfil de seguridad que abarca una variedad de efectos gastrointestinales, hepáticos y los más frecuentemente comunicados, que incluyen la afectación muscular. El mecanismo por el cual se produciría el daño no es enteramente conocido, y se identifican cuatro posibles mecanismos de lesión muscular: la depleción de colesterol intracelular y el menor influjo 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. ⁶

Los mecanismos por los cuales las estatinas podrían afectar la transmisión neuromuscular desencadenando o agravando los síntomas de MG son desconocidos. Sin embargo, 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 desempeñan en el desarrollo de MG; 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. La propia miopatía secundaria a estatinas exacerbaría la debilidad subyacente en pacientes con MG ya sea clínica

SIMVASTATINA Y OTRAS COMBINACIONES EN DOSIS FIJAS RELEVANTES / ATC: C10AA05; C10AA04; C10AA02; C10AA08; C10AA03; C10AA07; C10AA01 Agentes hipolipemiantes— Miastenia gravis; miastenia ocular. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/novedades_febrero_farmac_2023.pdf

⁶ Rugiero M, Rojas JI, Mazia C, Cristiano E. Miastenia gravis desencadenada por el uso de estatinas: presentación de once casos. Rev. Hosp. Ital. B. Aires (2004); 27(2): 55-58, dic. 2007. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-575064>

o subclínica. Alternativamente, las estatinas podrían causar MG al inducir la formación de anticuerpos dirigidos contra la unión neuromuscular, avalado esto por la evidencia que existe sobre el desarrollo de enfermedades de tipo autoinmune tales como lupus eritematoso sistémico, angioedema, vasculitis, polimialgia reumática luego del inicio del tratamiento con estos agentes. Los diferentes mecanismos podrían explicar la variabilidad en el cuadro clínico de los pacientes afectados. ⁶

En Cuba, como parte del cuadro básico de medicamentos, se cuenta con la atorvastatina, que se encuentra registrada como medicamento de este grupo farmacológico. A nivel nacional en los últimos cinco años se han registrado en la base de datos nacional de farmacovigilancia 278 reportes de reacciones adversas a la atorvastatina (0,4 % del total de reportes en el tiempo consultado). Según grupo de edad y sexo, las reacciones adversas predominaron en los adultos entre 19 y 59 años (158 notificaciones; 56,8 %) y en las mujeres (189 notificaciones; 67,9 %). Predominaron las reacciones en el sistema digestivo (123 reportes; 44,2 %) y osteomioarticular (42 reportes; 15,1 %). Los tipos de RAM más notificados fueron diarreas, fatiga, náuseas, visión borrosa, mareo, artralgia entre otras. Según intensidad e imputabilidad se reportaron en su mayoría reacciones adversas moderadas (147 reportes; 52,8 %) y probables (193 reportes; 69,4 %). Según frecuencia, predominaron las frecuentes con 156 reportes (56,1 %). No hubo reportes de miastenia gravis ni miastenia ocular en el periodo consultado.

Debido a la presencia de reacciones a este medicamento a nivel nacional, debe mantenerse el seguimiento y la vigilancia de estos riesgos. Se alerta a los profesionales sanitarios sobre la posible ocurrencia de estos efectos adversos y la necesidad de su reporte.

EL CECMED SOLICITA QUE ANTE LA DETECCIÓN DE ESTE TIPO DE EVENTOS ADVERSOS SE NOTIFIQUE AL CORREO: vigilancia@cecmed.cu o a los teléfonos 72164372, 72164352, 72164136. También puede hacerlo en el siguiente enlace <https://ram.cecmed.cu/>

La Habana, Cuba. 1 de agosto 2023