

BIBLIOGRAFÍA

1. Nasr SH, D'Agati VD. IgA-dominant postinfectious glomerulonephritis: A new twist on an old disease. *Nephron Clin Pract.* 2011;119:c18-26.
2. Nasr SH, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Bacterial infection-related glomerulonephritis in adults. *Kidney Int.* 2013;83:792-803.
3. Satoskar AA, Nadasdy G, Plaza JA, Sedmak D, Shidham G, Hebert L, et al. Staphylococcus infection-associated glomerulonephritis mimicking IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:1179-86.
4. Nasr SH, Fidler ME, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Zoller A, et al. Postinfectious glomerulonephritis in the elderly. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:187-95.
5. Anand M, Arroyo JP, Alhalabi H, Thayer T, Lusco M, Langone A, et al. IgA-dominant acute postinfectious glomerulonephritis presenting as acute renal failure in a kidney transplant recipient. *Kidney Int Rep.* 2017;2:766-9.
6. Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB, Said SM, Valeri AM, D'Agati VD. Acute postinfectious glomerulonephritis in the modern era: Experience with 86 adults and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2008;87:21-32.
7. Bu R, Li Q, Duan ZY, Wu J, Chen P, Chen XM, et al. Clinicopathologic features of IgA-dominant infection-associated glomerulonephritis: A pooled analysis of 78 cases. *Am J Nephrol.* 2015;41:98-106.

Javier Carbayo^{a,*}, Patrocinio Rodríguez-Benitez^a, Francisco Díaz-Crespo^b y Alejandra Muñoz de Morales^a

^a Servicio de Nefrología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcarbayo92@gmail.com (J. Carbayo).

0211-6995/© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.10.013>

Fracaso renal agudo secundario a rabdomiólisis en paciente en tratamiento con ticagrelor y atorvastatina

Acute renal failure secondary to rhabdomyolysis in a patient receiving treatment with ticagrelor and atorvastatin

Sr. Director:

En condiciones de cardiopatía isquémica aguda se recomienda, tanto en las guías americanas como en las europeas, doble antiagregación con ticagrelor o prasugrel y ácido acetilsalicílico junto con estatinas de alta o moderada intensidad¹. Se considera que el riesgo de rabdomiólisis con estatinas es de 1/10⁵ pacientes/año², aunque el de miopatía es de 1/10³-10⁴/pacientes/año y se multiplica por 5 si se combinan 2 fármacos³. Exponemos un caso de rabdomiólisis en relación con atorvastatina y ticagrelor.

Mujer de 69 años, con función renal conservada. Diabetes mellitus tipo 2 de larga data, sin retinopatía ni nefropatía diabéticas. Severa isquemia crónica de miembros inferiores. HTA, obesidad mórbida y dislipidemia mixta. Consumidora crónica de AINE. En tratamiento con insulina, ARA II, tiazida e ibuprofeno. Ingresó por SCASEST Killip III por enfermedad de 3 vasos no revascularizable. Tras optimizar tratamiento médico mejoró de forma lenta pese a varias complicaciones infecciosas y un severo síndrome de desacondicionamiento motor. A las 4 semanas, sin traumatismo desencadenante, desarrolló dolor muscular generalizado con cifras de CPK de 27.000 U/L. Desde

hacia una semana seguía tratamiento con 90 mg/día de ticagrelor, omeprazol, paracetamol, 40 mg/día de atorvastatina, amlodipino y duloxetina. Serología vírica, perfil tiroideo, ACTH, cortisol, inmunología completa, marcadores tumorales, niveles de paracetamol, vitamina B₁₂ y ácido fólico en sangre, normales. No presentaba clínica de síndrome serotoninérgico ni de insuficiencia suprarrenal aguda. Se suspendieron todos los fármacos y se añadió al tratamiento clopidogrel. Desarrolló insuficiencia cardiaca con fracaso renal oligúrico e hiperpotasemia que requirió 4 sesiones de hemodiálisis aguda. Recuperó rápidamente la función renal y mejoró clínicamente, pero al octavo día tuvo un nuevo síndrome coronario a consecuencia del cual falleció en 48 horas.

Exponemos el caso de una paciente pluripatológica que padeció una rabdomiólisis grave con insuficiencia renal que precisó tratamiento renal sustitutivo causada probablemente por la interacción entre ticagrelor y atorvastatina (8 puntos en la escala de interacciones de Horn⁴ y 7 en la de efectos indeseables de Naranjo⁵). No se trata de una situación inusual. La interacción entre 2 fármacos que causan efectos indeseables graves justifica el 2,8% de ingresos hospitalarios¹. Ticagrelor se absorbe de forma lineal con una concentración

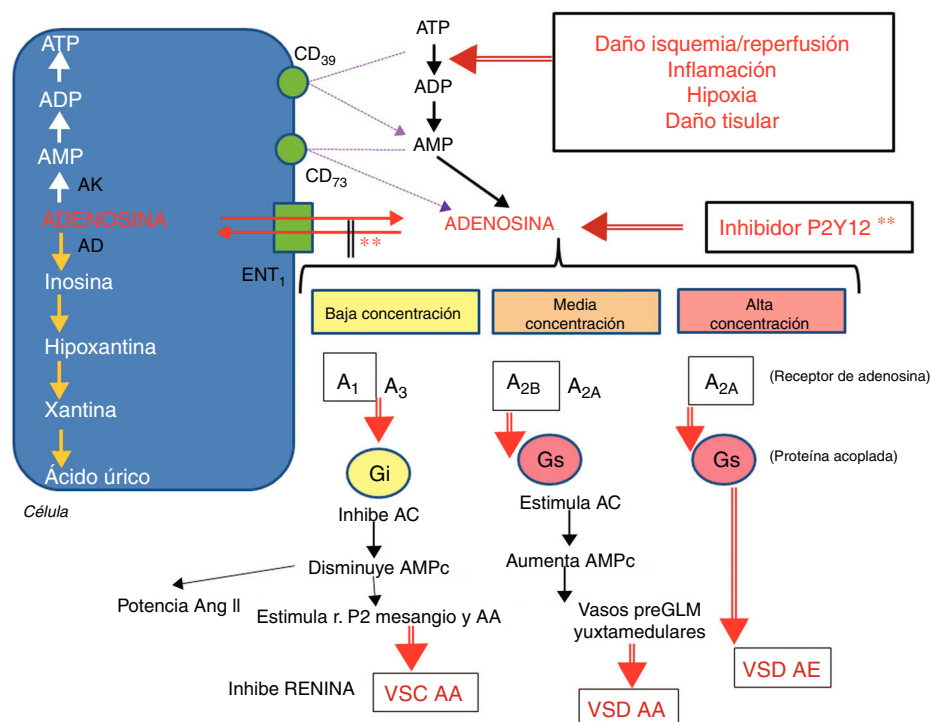


Figura 1 – Metabolismo de la adenosina y acciones según su concentración.

La adenosina entra y sale de la célula por el transportador ENT1. El ATP se transforma en AMP por la nucleotidasa CD39 y este en adenosina por la nucleotidasa CD73. La isquemia/reperfusión, la inflamación, la hipoxia y el daño tisular acentúan el paso de ATP a ADP. Los inhibidores de la P2Y12 aumentan los niveles de adenosina. La adenosina a baja concentración estimula a sus receptores A1 y en menor medida A3, lo que conduce a la vasoconstricción (VSC) de la arteriola aferente (AA). A media concentración se estimulan los receptores A2B y en menor medida el A2A, lo que conduce a la vasodilatación (VSD) de la AA. A alta concentración se estimula principalmente el receptor A2A y el efecto predominante es el de VSD arteriola eferente (AE).

AC: adenilciclasa; AD: adenosina deaminasa; ADP: Adenosin difosfato; AK: adenosina cinasa; AMP: adenosin monofosfato; ANG II: angiotensina II; ATP: Adenosin trifosfato; ENT1: transportador equilibrativo de nucleósidos tipo 1; GLM: glomérulo; r.P2: receptor purinérgico tipo 2.

** El inhibidor P2Y12 inhibe el transportador ENT1.

Fuente: modificado de Cattaneo et al.⁷.

plasmática máxima entre 1-4 horas y semivida de eliminación de 7 horas para el principio activo y de 9 para su metabolito activo (AR-C124910XX). Se elimina⁶ en un 58% por heces y en un 27% por orina como metabolito inactivo. Su mecanismo de acción es la inhibición reversible de la agregación plaquetar mediante la inhibición del receptor P2Y12; lo que lleva a cabo mediante la inhibición del transportador celular ENT1, que provoca la disminución de la captación de la adenosina por la célula e induce un aumento de sus niveles en plasma⁷⁻¹². Según se demostró en el estudio PLATO¹³ (*platelet inhibition and patient outcome*), disminuye la mortalidad cardiovascular en cardiopatía isquémica aguda en comparación con clopidogrel, lo que se justifica presumiblemente por la prolongación de la acción de atorvastatina, ya que ambas se metabolizan por el citocromo CYP 450 3A4/3A5. La interacción atorvastatina/ticagrelor se considera de riesgo menor¹, ya que su administración conjunta solo incrementa 1,4 veces la concentración AUC (área bajo la curva calculada de la máxima concentración en plasma de fármaco en relación con el tiempo). Por ello se considera una combinación razonable

y no se recomienda limitar las dosis. ¿Por qué puede haberse dado en este caso la rabdomiólisis? La causa puede ser múltiple. En primer lugar, el posible polimorfismo del CYP 450 3A4/3A5, que pudiera condicionar un aumento de concentración en sangre de la estatina y la conjunción con amlodipino que es un débil inhibidor de CYP3A4 y CYP3A5, que aumenta en un 18% la AUC de atorvastatina⁸ e induce la acumulación de metabolitos activos de ticagrelor. En segundo lugar, por la acción renal de ticagrelor. El estudio PLATO demostró que inducía aumento de creatinina del 30% en más de un 25% de pacientes, principalmente, los que tenían insuficiencia renal previa, mayores de 75 años y en tratamiento previo con IECA. La adenosina es sintetizada tras ser metabolizada la ADP por las nucleotidasas CD39 y CD73. Sus niveles aumentan en plasma tras estrés celular, isquemia/reperfusión o inflamación. Es rápidamente captada por las células a través de los transportadores ENT y CNT (transportadores equilibrativos y concentrativos de nucleósidos). Ejerce acción vasodilatadora a nivel general, pero a nivel renal su acción depende de su concentración, pudiendo ser vasoconstrictora, esencial en el

mecanismo de retroalimentación túbulo glomerular, o vasodilatadora. A baja concentración, estimula el receptor 1 (y en menor medida el 3), que provocan la inhibición de la adenilciclase, y del AMPc potenciando el efecto de angiotensina II e induciendo vasoconstricción (VSC) de la arteriola aferente (AA) por medio de la estimulación de los receptores purinérgicos (P2) de las células mesangiales y de la AA e inhibición de la secreción de renina, lo que contribuye a mantener la autorregulación del flujo sanguíneo renal (FSR)^{11,12}. A mayor dosis, se estimula el receptor 2, principalmente el 2B, que se expresa en vasos pregglomerulares yuxtamedulares y que aumenta la concentración de AMPc induciendo vasodilatación (VSD) de la AA, lo que incide en una menor eficacia del mecanismo autorregulador. Aún a mayor concentración el efecto predominante es el estímulo de los receptores 2A con VSD de la arteriola eferente (AE), lo que provoca la caída del FSR y de la tasa de filtración glomerular (TFG) (fig. 1). Se sugiere en estos casos sustituir atorvastatina por fluvastatina que se metaboliza por el P450 CYP 2C9 y ticagrelor por clopidogrel. Hay descritos varios casos similares en la literatura^{6,8,9,14-16} con ticagrelor y diversas estatinas utilizadas a dosis adecuadas. En la mayoría, el cuadro se da tras un tiempo de 1-3 meses de uso de los fármacos. En nuestro caso, tanto el aumento de adenosina por la inhibición del transportador ENT1 como el estímulo por lesión isquémica pudieron inducir daño renal con acumulación de la estatina pese a que las dosis utilizadas fueron correctas, lo que nos obliga a revalorar esta recomendación en situaciones de polimedición, inestabilidad clínica o especial fragilidad de los pacientes.

Financiación

Este artículo no ha sido financiado por ningún organismo.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de intereses declarable en sus autores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL 2nd, Reed BN, Sneed K, Kostis JB, American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Hypertension; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Council on Functional Genomics and Translational Biology. Recommendations for management of clinically significant drug interactions with statins and select agents used in patients with cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134:e468-95.
2. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al., European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36:1012-22.

3. Sirvent P, Mercier J, Lacampagne A. New insights into mechanisms of statin-associated myotoxicity. *Curr Opin Pharmacol*. 2008;8:333-8.
4. Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother*. 2007;41:674-80.
5. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239-45.
6. Samuel G, Atanda AC, Onyemeh A, Awan A, Ajiboye O. A unique case of drug interaction between ticagrelor and statin leading to acute renal failure. *Cureus*. 2017;9:e1633.
7. Cattaneo M, Schulz R, Nylander S. Adenosine-mediated effects of ticagrelor: evidence and potential clinical relevance. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2503-9.
8. Banakh I, Haji K, Kung R, Gupta S, Tiruvoipati R. Severe rhabdomyolysis due to presumed drug interactions between atorvastatin with amlodipine and ticagrelor. *Case Rep Crit Care*. 2017;2017:3801819.
9. Van Vuren AJ, de Jong B, Bootsma HP, van der Veen MJ, Feith GW. Ticagrelor-induced renal failure leading to statin-induced rhabdomyolysis. *Neth J Med*. 2015;73:136-8.
10. Li L, Mizel D, Huang Y, Eisner C, et al. Tubuloglomerular feedback and renal function in mice with targeted deletion of the type 1 equilibrative nucleoside transporter. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;304:F382-9.
11. Feng MG, Navar LG. Afferent arteriolar vasodilator effect of adenosine predominantly involves adenosine A2B receptor activation. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010;299:F310-5.
12. Modlinger PS, Welch WJ. Adenosine A1 receptor antagonists and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003;12:497-502.
13. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al., PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-57.
14. Mrotzek SM, Rassaf T, Totzeck M. Ticagrelor leads to statin-induced rhabdomyolysis: a case report. *Am J Case Rep*. 2017;18:1238-41.
15. Kido K, Wheeler MB, Seratnahaei A, Bailey A, Bain JA. Rhabdomyolysis precipitated by possible interaction of ticagrelor with high-dose atorvastatin. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2015;55:320-3.
16. Cenjor Martín R, Gutiérrez-Madrid E, Martín-Sánchez FJ, Cuervo Pinto R. Iatrogenic rhabdomyolysis in a patient with ischemic heart disease. *Med Clin (Barc)*. 2016;146:e57-8.

Juan A. Martín Navarro^{a,*}, M. José Gutiérrez Sánchez^b, Vladimir Petkov Stoyanov^b y M. Carmen Jiménez Herrero^b

^a Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

^b Unidad de Nefrología, Hospital del Tajo, Aranjuez, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juanmartinnav@hotmail.com (J.A. Martín Navarro).

0211-6995/© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Nefrología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.10.012>