



Rabdomiolisis secundaria a interacción de estatinas con macrólidos en un paciente con trasplante renal

R. Valero, E. Rodrigo, J. A. Zubimendi y M. Arias

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander.

Sr. Director:

La posible asociación a ciclosporina A y estatinas estuvo inicialmente marcada por las dudas, dada la más que probable aparición de rabdomiolisis en relación con sus vías farmacológicas. Más tarde, en la práctica clínica, esta asociación se ha ido incorporando sin riesgo aumentado aparente. Sin embargo, la adición de otros medicamentos que interfieran en la misma vía metabólica puede potenciar este efecto adverso.

Presentamos un paciente de 71 años, trasplante renal, en tratamiento habitual con ciclosporina A y simvastatina, que desarrolla un cuadro de rabdomiolisis tras terapia antibiótica con claritromicina.

Como antecedentes personales de interés destacan: trasplante renal funcionante de siete años de evolución, HTA, dislipemia, anemia nefrogénica y enfermedad arteriosclerótica generalizada. Su tratamiento habitual consiste en ciclosporina 75 mg cada 12 horas, darbepoetina alfa 20 mcg semanales, sulfato ferroso, amlodipino 5 mg al día, losartán 50 mg cada 12 horas, doxazosina 4 mg cada 24 horas y simvastatina 40 mg al día. El tratamiento con simvastatina se instauró hace tres años con repetidos controles de CPK normales (el último tres meses antes del presente episodio), lo cual llevó a descartar que existiera una interacción clínicamente significativa con la ciclosporina A. De igual forma, los niveles de ciclosporina A se mantuvieron siempre dentro del rango terapéutico.

El paciente ingresa por dolor en pantorrillas de diez días de evolución, que posteriormente se hace generalizado asociándose debilidad y orinas oscuras. Refería también una infección respiratoria tratada con claritromicina hacía dos semanas. Al ingreso, se detecta una elevación de la CPK a 19.817 U/L, un ligero deterioro de la función renal con una

creatinina plasmática de 2,2 mg/dL, y un sedimento compatible con mioglobinuria. El resto de parámetros bioquímicos en sangre fueron: urea 1,36 g/L, bicarbonato 15 mEq/L, cloro 106 mEq/L, sodio 136 mEq/L, potasio 4,3 mEq/L, calcio 8,9 mg/dL; niveles de ciclosporina A: 144. En orina sólo destacaba una proteinuria de 1,56 g/L ya existente previamente. Basándose en el contexto clínico, en la sintomatología y en los parámetros analíticos se llega al diagnóstico de rabdomiolisis. De esa forma se instaura tratamiento inmediato consistente en fluidoterapia intensa y alcalinización de la orina con lo que la función renal mejora hasta sus cifras habituales (Cr plasmática 2 mg/dL), la CPK disminuye a 3.913 U/L (normalizándose días después) y la clínica de debilidad desaparece progresivamente.

Existen varios casos en la literatura de rabdomiolisis secundaria a interacción de estatinas con macrólidos, aunque hasta el momento, no hemos encontrado ninguno descrito en un paciente con trasplante renal en tratamiento con ciclosporina A y estatinas, al que se le asocia un macrólido. Probablemente la rabdomiolisis de esta etiología se deba a un aumento significativo de niveles de simvastatina en plasma¹. El citocromo P450 (CYP) juega un papel importante en el metabolismo de las estatinas, lo que va a permitir interacciones clínicamente relevantes con otros fármacos². En particular, los macrólidos inhiben el metabolismo de los inhibidores de la reductasa HMG-CoA que son metabolizados por CYP3A4 (simvastatina, lovastatina, cerivastatina y atorvastatina)^{1,3}. Existen datos que sugieren que la combinación de estatinas con azitromicina es más segura que con claritromicina⁴. Se aconseja cautela en la utilización de estos medicamentos especialmente en pacientes con insuficiencia renal o en quienes estén tomando fármacos concurrentes que estén asociados a miopatía⁵.

Correspondencia: Dr. E. Rodrigo
Servicio de Nefrología
H. U. Valdecilla
Santander
E-mail: nefrce@humv.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee AJ, Maddix: Rhabdomyolysis secondary to a drug interaction between simvastatin and clarithromycin. *Ann Pharmacother* 35(1): 26-31, 2001.

2. Williams D, Feely J: Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 41(5): 343-70, 2002.
3. Vlahakos DV, Manginas A, Chilidou D, Zamanika C, Alivizatos PA: Itraconazole-induced rhabdomyolysis and acute renal failure in a heart transplant recipient treated with simvastatin and cyclosporine. *Transplantation* 27; 73(12): 1962-4, 2002.
4. Amsden GW, Kuye O, Wei GC: A study of the interaction potential of azithromycin and clarithromycin with atorvastatin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 42(4): 444-9, 2002.
5. Martin J, Krum H: Cytochrome P450 drug interactions within the HMG-CoA reductase inhibitor class: are they clinically relevant? *Drug Saf* 26(1): 13-21, 2003.