



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

Rabdomiólisis y hepatotoxicidad grave por interacción entre ritonavir y simvastatina. ¿Puede emplearse la estatina más coste-efectiva en todos los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana?



Carla Bastida^{a,*}, Maria Antonia Also^b, Juan Manuel Pericas^b, Emili Letang^{c,d}, Montse Tuset^a y Josep Maria Miró^b

^a Servicio de Farmacia, Hospital Clínic, Barcelona, España

^b Servicio de Enfermedades Infecciosas, Institut Clínic de Medicina i Dermatologia, Hospital Clínic, Barcelona, España

^c Swiss Tropical and Public Health Institute (Swiss TPH), Basilea, Suiza

^d Centre de Recerca en Salut Internacional de Barcelona (CRESIB), Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de enero de 2014
Aceptado el 28 de marzo de 2014
On-line el 7 de junio de 2014

Palabras clave:

Interacciones medicamentosas
Rabdomiólisis
Insuficiencia renal
Hepatotoxicidad
Inhibidores de la hidroximetilglutaril-coA reductasa
Virus de la inmunodeficiencia humana
Tratamiento antirretroviral
Ritonavir
Estatinas
Simvastatina

R E S U M E N

Introducción: Una de las posibles etiologías de la rabdomiólisis son los fármacos, y entre ellos, las estatinas. Especialmente simvastatina y lovastatina tienen un elevado metabolismo hepático, por lo que están más sujetas a interacciones con otros fármacos que puedan reducir su metabolismo y aumentar su toxicidad. **Pacientes y métodos:** Se describe un caso clínico de una paciente infectada por el VIH en tratamiento antirretroviral que desarrolló rabdomiólisis, insuficiencia renal y hepatotoxicidad grave tras la sustitución de atorvastatina por simvastatina. Se revisan los casos descritos en la literatura.

Resultados: La paciente requirió ingreso hospitalario y evolucionó favorablemente tras hidratación y alcalinización de la orina, recuperando su estado basal. Existen 4 casos publicados, de los cuales uno falleció.

Conclusiones: Las interacciones farmacológicas pueden aumentar el riesgo de rabdomiólisis por estatinas. Para evaluarlas es necesario que los facultativos de todos los niveles asistenciales conozcan todos los fármacos que reciben los pacientes y las asociaciones contraindicadas.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Rhabdomyolysis and severe hepatotoxicity due to a drug-drug interaction between ritonavir and simvastatin. Could we use the most cost-effective statin in all human immunodeficiency virus-infected patients?

A B S T R A C T

Keywords:

Drug-drug interactions
Rhabdomyolysis
Renal failure
Hepatotoxicity
Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors

Introduction: Drugs like statins may induce rhabdomyolysis. Simvastatin and lovastatin have a high hepatic metabolism and their potential toxicity could be increased by interactions with other drugs that reduce their metabolism.

Patients and methods: A case-report is presented of an HIV-infected patient treated with antiretroviral drugs who developed a rhabdomyolysis-induced renal failure and liver toxicity when simvastatin was substituted for atorvastatin. A literature review is also presented.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cbastida@clinic.ub.es (C. Bastida).

Human immunodeficiency virus
Antiretroviral drugs
Ritonavir
Statins
Simvastatin

Results: The patient required hospital admission and showed a favorable response after hydration and urine alkalinization. There were 4 additional cases published of which there was one death.

Conclusions: Drug-drug interactions can increase the risk of statin induced rhabdomyolysis. In order to evaluate them properly, physicians at all levels of clinical care should be aware of all drugs prescribed to their patients and the contraindicated combinations.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

La rabdomiólisis en adultos se presenta clínicamente por debilidad muscular, mialgias y mioglobinuria, eventualmente complicada con insuficiencia renal y coagulación intravascular diseminada, conllevando riesgo de muerte. Las causas más comunes de rabdomiólisis son la ingesta de alcohol, un tiempo prolongado de inconsciencia, lesiones por aplastamiento, convulsiones generalizadas y algunos fármacos, como las estatinas¹.

Los principales efectos adversos de las estatinas son la toxicidad musculoesquelética y la toxicidad hepática. Las manifestaciones de la toxicidad musculoesquelética pueden ir desde mialgias (2-11%) y miositis aguda (0,5%) hasta reacciones más graves y menos frecuentes, como la rabdomiólisis (<0,1%)². La rabdomiólisis asociada a estatinas es dependiente de la dosis, incrementándose el riesgo 10 veces al administrarse junto con inhibidores del CYP3A4 hepático, que disminuyen su eliminación³.

En cuanto a la toxicidad hepática, se han observado aumentos de las transaminasas con una incidencia de hasta un 1%, que suelen producirse durante los 3 primeros meses de tratamiento¹. Se ha descrito también una reacción idiosincrásica poco frecuente con daño hepático de mayor gravedad, no relacionada con alteraciones previas en las pruebas de función hepática y no asociada a niveles plasmáticos elevados ni a interacciones farmacológicas. Existe poca información y solo se han descrito algunas series de casos¹.

Material y métodos

Describimos el caso de una paciente que presentó rabdomiólisis y hepatotoxicidad grave por interacción entre ritonavir y simvastatina. Revisamos los casos publicados en la literatura hasta septiembre de 2013.

Caso clínico

Mujer de 52 años, caucásica, sin alergias medicamentosas conocidas, sin hábitos tóxicos y parcialmente dependiente para las actividades básicas de la vida diaria por movilidad restringida. Diagnosticada de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en 1992. Inició tratamiento con zidovudina ese mismo año, habiendo recibido distintas pautas de tratamiento antirretroviral (TAR). Como complicaciones asociadas al VIH había presentado herpes zóster del nervio trigémino izquierdo en 1993, leucoencefalopatía multifocal progresiva en 1996 con hemiparesia derecha residual y epilepsia secundaria en tratamiento anticomercial. Como complicaciones secundarias al TAR, desarrolló en 1998 hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, iniciando tratamiento con atorvastatina 10 mg/24 h en marzo de 2005. Desde enero de 2001 presentaba diabetes mellitus tipo 2 bien controlada. En el último control, realizado hacía 3 meses, presentaba un recuento de linfocitos CD4 de 366 células/mL y una carga viral de 37 copias ARN/μL. Su tratamiento habitual consistía en darunavir potenciado con ritonavir 600/100 mg c/12 h, lamivudina 300 mg c/24 h y raltegravir 400 mg c/12 h como TAR. Adicionalmente tomaba clonazepam 0,125 mg c/12 h, ácido valproico 500 mg c/12 h, alprazolam 0,25 mg c/24 h, atorvastatina 20 mg c/24 h e insulina lantus 28 UI por la noche.

Quince días antes de su ingreso en nuestra institución, el 6 de diciembre de 2011, inició un cuadro de lumbalgia derecha de características mecánicas que progresó hasta limitar gravemente su movilidad. La paciente evolucionó muy desfavorablemente, a pesar de tratamiento sintomático con analgésicos y relajantes musculares, con un importante deterioro del estado funcional y anuria, por lo que consultó el 18 de diciembre al Servicio de Urgencias de otro centro. Una analítica del 19 de diciembre mostraba creatinina 0,94 mg/dL, sodio 144 mEq/L y potasio 5,7 mEq/L, perfil hepático alterado con bilirrubina total 0,5 mg/dL, GOT 1.238 U/L, GPT 787 U/L, LDH 4.630 U/L y creatinina cinasa (CK) de 34.960 U/L. Tras iniciar sueroterapia intensiva se trasladó a la paciente a nuestro centro el día 19 de diciembre por la posibilidad de requerimiento de hemodiálisis.

A su llegada, la paciente estaba afebril y hemodinámicamente estable, sin signos de uremia. Presentaba poliuria posnecrosis tubular aguda (orina de 24 h de 4.000 mL) y proteinuria de 772 mg/d. Anictérica, sin hepatomegalia, con afasia de expresión y hemiparesia derecha residuales. Entre los parámetros analíticos destacaban: creatinina 0,86 mg/dL, GOT 1.879 U/L, GPT 1.087 U/L, LDH 6.627 U/L, CK 67.216 U/L y PCR 9,50 mg/dL. Se le practicó una ecografía abdominal, que mostró un hígado homogéneo sin lesiones, riñones de tamaño y ecoestructura normal, y vía urinaria no dilatada; resto de estructuras sin anomalías.

En un nuevo interrogatorio se descubrió que 3 semanas antes del inicio de la sintomatología, el 15 de noviembre de 2011, su médico de familia le había cambiado su medicación hipolipemiente de atorvastatina 20 mg/día a simvastatina 40 mg/día, siguiendo las recomendaciones establecidas por el CatSalut a partir de criterios de coste-efectividad en el uso de estatinas. Se orientó el cuadro clínico y biológico como una rabdomiólisis con toxicidad hepática secundaria a la interacción de simvastatina con ritonavir.

Se inició tratamiento con abundante sueroterapia y alcalinización de la orina con bicarbonato sódico. Se suspendieron la simvastatina y el ácido valproico, este último de forma temporal debido a la alteración del perfil hepático. Se mantuvo el resto de su tratamiento habitual. La paciente evolucionó favorablemente, permaneciendo estable su función renal durante su estancia hospitalaria, con corrección progresiva de los valores de CK y del perfil hepático. Estos habían alcanzado valores máximos 35 días después del inicio de simvastatina, que había dejado de tomar 3 días antes (CK 128.300 U/L, AST 2.135 U/L y ALT 1.326 U/L). Al alta, presentaba CK 1.668 U/L, creatinina 0,71 mg/dL, AST 174 U/L, ALT 370 U/L y LDH 1.732 U/L. Tras un programa intensivo de rehabilitación, recuperó su movilidad habitual a los 3 meses del alta. A los 12 meses del alta, la paciente se encontraba bien, seguía tomando el mismo TAR, la carga vírica del VIH era indetectable, la cifra de CD4 era de 369 células/mm³ y se habían normalizado por completo las alteraciones físicas y analíticas.

Resultados

En nuestro caso, aplicando el algoritmo de Karsh-Lasagna para valorar la imputabilidad de una reacción adversa a un fármaco, encontramos una relación probable. Existen otros 4 casos descritos de rabdomiólisis por posible interacción entre simvastatina e

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3401218>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3401218>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)