

Rabdomiólisis probablemente debida a interacción entre fluconazol y simvastatina

J.C. Tres Belzunegui^a y F.J. Escribano Sánchez^b

^aCentro de Farmacovigilancia de Navarra. Hospital de Navarra. Pamplona.

^bMédico de Familia. Centro de Salud de Estella. Estella. Navarra.

Las estatinas, o inhibidores de la HMG-CoA reductasa, son los fármacos más utilizados en la hipercolesterinemia. Casi todas sufren metabolismo hepático, por lo que sus niveles plasmáticos pueden verse afectados cuando se administran de forma concomitante con fármacos que actúan, inhibiendo o activando, sobre esta vía metabólica.

Se describe el caso de un paciente de 80 años de edad con síntomas clínicos y hallazgos analíticos sugestivos de rabdomiólisis, probablemente debida a una interacción farmacocinética entre simvastatina y fluconazol.

Aunque la afectación muscular producida por las estatinas, siendo la rabdomiólisis su expresión más grave, no es frecuente, este caso justifica la necesidad de vigilar estrechamente a los pacientes que reciben estatinas concomitantemente con medicación que pueda inhibir el metabolismo hepático y predisponer a la aparición de reacciones adversas graves.

Palabras clave: fluconazol, simvastatina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, rabdomiólisis.

Statins, or HMG-CoA reductase inhibitors, are the drugs used most in hypercholesterinemia. Almost all suffer hepatic metabolism, so that the plasma levels may be affected when this is administered concomitantly with drugs that act by inhibiting or activating the metabolic path.

A case of an 80 year old patient with clinical symptoms and laboratory analysis findings that suggest rhabdomyolysis, probably due to a pharmacokinetic interaction between simvastatin and fluconazole, is described.

Although statin produced myopathy, rhabdomyolysis being its most serious expression, is uncommon, this case justifies the need to closely monitor patients who receive statins concomitantly with medications that may inhibit hepatic metabolism and predispose to the appearance of serious adverse events.

Key words: fluconazole, simvastatin, HMG-CoA reductase inhibitors, rhabdomyolysis.

INTRODUCCIÓN

Las estatinas, o inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han convertido en los fármacos de referencia para reducir los niveles de colesterol total y colesterol LDL. También están indicados en la prevención primaria y secundaria de la cardiopatía coronaria^{1,2}. Salvo fluvastatina y, sobre todo, pravastatina se metabolizan por el citocromo P450 isoenzima CYP3A4. Sus niveles plasmáticos pueden verse afectados por fármacos que actúan sobre este sistema enzimático al inducirlo o inhibirlo, como es el caso de los

antibióticos macrólidos, nefazodona, ciclosporina y antifúngicos azólicos entre otros³⁻⁵.

Todos los antifúngicos azólicos son inhibidores de la isoenzima CYP3A4, aunque algunos miembros del grupo como ketoconazol o itraconazol lo hacen con mayor potencia que el fluconazol. Cuando se administran de forma concomitante con estatinas puede producirse un bloqueo metabólico con un incremento de las concentraciones plasmáticas de estas últimas y la posibilidad de que aparezcan efectos indeseados^{6,7}.

La toxicidad muscular producida por las estatinas es infrecuente pero conocida. Puede manifestarse en un rango que va desde mialgias hasta rabdomiólisis y parece ser dosis dependiente. Los antifúngicos azólicos, al inhibir el CYP3A4, pueden incrementar las concentraciones de simvastatina⁸⁻¹⁰. Aunque se han descrito interacciones entre inhibidores de la HMG-CoA reductasa y antifúngicos azó-

Correspondencia: J.C. Tres Belzunegui.
Centro de Farmacovigilancia de Navarra. Hospital de Navarra.
Correo electrónico: jtresbel@cfnavarra.es

Recibido el 01-02-05; aceptado para su publicación el 26-01-06.

licos, la rabdomiólisis causada por la combinación de simvastatina y fluconazol sólo ha sido notificada en una ocasión¹¹.

CASO CLÍNICO

Varón de 80 años que acude a Urgencias de un hospital comarcal, enviado por su médico de cabecera por mialgias, debilidad muscular en piernas y elevación de creatinfosfoquinasa.

Un mes antes había sido dado de alta en el mismo hospital con los diagnósticos de: insuficiencia renal crónica leve, cardiopatía isquémica, miocardiopatía hipertensiva, artritis gotosa y anemia normocítica (en estudio). Tratamiento: bisoprolol, nitroglicerina transdérmica, enalapril, ácido acetilsalicílico, omeprazol, colchicina y simvastatina 40 mg/día.

A este tratamiento se añade 8 días más tarde bromuro de tiotropio inhalado, una asociación de salmeterol-fluticasona inhalada, levofloxacino (500 mg/día x 7 días) por reagudización de su broncopatía crónica y fluconazol (200 mg/día x 14 días) por una infección urinaria por *Candida albicans*.

Tres semanas después del inicio del último tratamiento se hace analítica de control en la que se objetiva creatinfosfoquinasa de 12812 U/l, elevación de transaminasas y empeoramiento de la insuficiencia renal con urea de 129 mg/dl y creatinina de 2,2 mg/dl con la clínica descrita de mialgias, debilidad muscular en piernas y oscurecimiento de la orina, por lo que se le deriva a Urgencias del hospital.

Ante la sospecha de rabdomiólisis de origen farmacológico se suspende la medicación sospechosa, simvastatina; una semana después el paciente está asintomático y la creatinfosfoquinasa ha descendido a 823 U/l.

DISCUSIÓN

Este paciente, diagnosticado de varias patologías crónicas que precisan de un tratamiento continuado, había tolerado perfectamente la simvastatina a dosis de 40 mg/día. Coincidiendo con la introducción del fluconazol, aparece un cuadro clínico compatible con afectación muscular por estatinas, que junto con la elevación de la CK, oscurecimiento de la orina y empeoramiento de los parámetros de la función renal, sugiere una rabdomiólisis de probable origen medicamentoso. Ante esta sospecha, se suspenden los fármacos sospechosos con lo que la clínica revierte en unos pocos días y la analítica en unas semanas.

Todos estos acontecimientos apuntan hacia una interacción entre simvastatina y fluconazol como causa de la rabdomiólisis, aunque no disponemos de niveles plasmáticos de simvastatina.

La rabdomiólisis es una condición aguda, fulminante, multicausal y potencialmente fatal del músculo esquelético caracterizada por la destrucción celular con mioglobulinemia, mioglobinuria y aumento de CK de, al menos, 10 veces el límite superior de la normalidad. Puede complicarse con hiperkalemia, hiperuricemia, coagulación intravascular diseminada, acidosis metabólica, cardiomiopatía, fallo respiratorio y fallo renal¹³⁻¹⁵.

Aunque la incidencia de afectación muscular por estatinas es baja, determinadas circunstancias pueden incrementar este riesgo. Algunos de estos factores dependen de la estatina como dosis, lipofilia, disponibilidad, unión a proteínas y metabolismo por el citocromo P450 isoenzima CYP3A4; y otros dependen del paciente, como edad avanzada, sexo femenino, insuficiencia renal, disfunción hepática, hipotiroidismo y polifarmacia^{8,15}. El mecanismo de producción de la miositis no está bien establecido, aunque se piensa en una disminución de la producción de ácido mevalónico, un precursor del colesterol, que interviene en la síntesis de glucoproteínas y de componentes del sistema transportador de electrones de la membrana mitocondrial del miocito, como la ubiquinona^{9,18}.

En una revisión de todos los casos de rabdomiólisis por estatinas de la *Food and Drug Administration* (FDA), la simvastatina no sólo era la que mayor número de casos había generado, sino que también había producido el mayor número de muertes como consecuencia de las interacciones farmacológicas¹⁶.

La reducción de las dosis de estatinas podría reducir el impacto de sus reacciones adversas, aunque otros autores creen que la supresión temporal mientras dura la administración de fármacos potencialmente interactuantes (como los azólicos) debería ser la norma¹⁷.

Si un paciente presenta debilidad muscular o mialgia y la CK está elevada en valores por debajo de 5 veces el límite superior de la normalidad, puede seguirse con la terapia, aunque se exige una monitorización cuidadosa de acuerdo a la sintomatología. Si la CK se sitúa entre 5 y 10 veces el límite superior de la normalidad, dependerá de la gravedad de las manifestaciones clínicas. Si los valores superan 10 veces el límite superior de la normalidad, en pacientes sintomáticos se aconseja la suspensión. Estas consideraciones han de tenerse en cuenta especialmente si hay una sospecha de interacción fármaco-fármaco¹⁸.

BIBLIOGRAFÍA

- Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N. Engl J Med.* 1999;341:498-511.
- Williamson DR, Pharand C. Statins in the prevention of coronary heart disease. *Pharmacotherapy.* 1998;18:242-54.
- White CM. An evaluation of CYP3A4 drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Formulary.* 2000;35:343-52.
- Igel M, Sudhop T, von Bergmann K. Pharmacology of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (statins), including rosvastatin and pitavastatin. *J Clin Pharmacol.* 2002;42:835-45.
- Einarson TR, Metge CJ, Iskudjian M, et al. An examination of the effect of cytochrome P450 drug interactions of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors on health care utilization. A Canadian population-based study. *Clin Ther.* 2002;24:2126-36.
- Venkatakrishnan K, Von Moltke LL, Greenblatt DJ. Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet.* 2000;38:111-80.
- Neuvonen PJ, Kantola T, Kivisto KT. Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole. *Clin Pharmacol Ther.* 1998;63:332-41.
- Rosenson RS. Current overview of statin-induced myopathy. *Am J Med.* 2004;116:408-16.
- White CM. HMG CoA reductase inhibitor-induced muscle toxicity: risks, monitoring, and management. *Formulary.* 2002;37:588-93.

10. Cominittee on Safety of Medicines/Medicines Control Agency. Rhabdomyolysis associated with lipid lowering drugs. *Curr. Probl.* 1995;21:3.
11. Shaukat A, Benekli M, Vladutiu GD, et al. Simvastatin-Fluconazole causing rhabdomyolysis. *Ann Pharmacoter.* 2003;37:1032-5.
12. Ucar M, Mjörndal T, Dahlquist R. HMG-CoA reductase inhibitors and myotoxicity. *Drug Safety.* 2000;22:441-57.
13. Bizzaro N, Bagolin E, Milano L, et al. Massive rhabdomyolysis and simvastatin. *Clin Chem.* 1992;38:1504.
14. Galper JB. Increased incidence of myositis in patients treated with high-dose simvastatin. *Am J Cardiol.* 1998;81:259.
15. Martínez-García FA, Martín-Fernández J, Moltó JM, et al. Miopatía producida por inhibidores de la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa. *Rev Neurol.* 1997;25:869-71.
16. Omar MA, Wilson JP. FDA adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother.* 2002;36:288-95.
17. Chong PH, Seeger JD, Franklin C. Clinically relevant differences between the statins: implications for therapeutic selection. *Am J Med.* 2001;111:390-400.
18. Schinners N. Incidence and management of myopathy and rhabdomyolysis with HMG CoA reductase inhibitors. *Can Pharm J.* 1999;132:27-9.