

Rabdomiólisis y hepatotoxicidad inducida por levofloxacino en un paciente en tratamiento concomitante con atorvastatina: a propósito de un caso

JIMÉNEZ DE JUAN MA. DEL CARMEN, SALMERÓN NAVAS F. J., JIMÉNEZ PICHARDO L., GÓMEZ SAYAGO L.

Servicio de Farmacia, Hospital General de Riotinto (Minas de Riotinto, Huelva, España).

Fecha de recepción: 15/01/2025 Fecha de aceptación: 07/02/2025

DOI: : <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20250005000013>

RESUMEN

La rabdomiólisis es un efecto adverso descrito y conocido de las estatinas. En el caso de las quinolonas, su ficha técnica recoge como efecto adverso rabdomiólisis con una frecuencia incierta. Además, algunas quinolonas como ciprofloxacino pueden actuar como inhibidores enzimáticos a nivel hepático, aumentando la concentración de estatinas y favoreciendo el riesgo de rabdomiólisis. No es este el caso del levofloxacino, cuyo escaso metabolismo ocurre a nivel renal. A pesar de los casos publicados (aunque escasos para levofloxacino), en los que se describe una posible interacción entre ambas familias de medicamentos y el riesgo de desarrollar rabdomiólisis cuando se administran conjuntamente, en la práctica clínica esta interacción no suele ser tenida en cuenta debido a su poca frecuencia y desconocimiento. Describimos el caso de una paciente en tratamiento crónico con atorvastatina, que desarrolló rabdomiólisis y hepatotoxicidad aguda coincidiendo con el inicio de levofloxacino. Tras la suspensión de ambos medicamentos y una correcta hidratación, se consiguió la resolución de la rabdomiólisis y la normalización de enzimas hepáticas. El mecanismo de interacción entre atorvastatina y levofloxacino no está bien definido, si bien concluimos que los pacientes que reciban estatinas y quinolonas de forma concomitante deben ser monitorizados y educados para reconocer posibles síntomas de rabdomiólisis y poder actuar a tiempo.

Palabras clave: rabdomiólisis, estatinas, atorvastatina, interacción, quinolonas, levofloxacino.

Levofloxacin-induced rhabdomyolysis and hepatotoxicity in a patient on concomitant treatment with atorvastatin: a case report

ABSTRACT

Rhabdomyolysis is a described and known adverse effect of statins. In case of quinolones, their data sheet describe rhabdomyolysis as an adverse effect with unknown frequency. In addition, some quinolones such as ciprofloxacin can act as enzyme inhibitors, increasing the concentration of statins and favoring the risk of rhabdomyolysis. This is not the case with levofloxacin, whose poor metabolism occurs at the renal level. Despite the published cases (although few with levofloxacin) describing a possible interaction between both families of drugs and the risk of developing rhabdomyolysis when administered together, this interaction is not usually taken into account in clinical practice due to its infrequency and lack of knowledge. We describe a case of a patient on chronic treatment with atorvastatin, who developed rhabdomyolysis and acute hepatotoxicity coinciding with the initiation of levofloxacin. After discontinuation of both drugs and correct hydration, resolution of rhabdomyolysis and normalization of liver enzymes was achieved. The mechanism of interaction between atorvastatin and levofloxacin is not well defined. We conclude that patients receiving concomitant statins and quinolones should be monitored and educated to recognize possible symptoms of rhabdomyolysis and be able to act in time.

Keywords: rhabdomyolysis, statins, atorvastatin, interaction, quinolones, levofloxacin.

INTRODUCCIÓN

Las estatinas representan una de las familias farmacológicas de mayor prescripción para el manejo de la dislipidemia y enfermedad cardiovascular. Aunque se consideran seguras, se asocian con reacciones adversas (RAM) como miopatía, rabdomiólisis y toxicidad hepática. Los factores de riesgo incluyen edad avanzada, fragilidad, enfermedad multisistémica y combinación de medicamentos, entre otros. Los datos sugieren que las quinolonas, a pesar de que no presentan esta interacción de manera frecuente, pueden estar asociadas con miopatía potencialmente mortal, rabdomiólisis y hepatitis aguda cuando se administran conjuntamente con estatinas¹. Por lo tanto, entre todos los factores de riesgo, las interacciones entre medicamentos juegan un papel fundamental y merecen un estudio más profundo.

Las estatinas se pueden agrupar según las diferencias en el metabolismo enzimático. Simvastatina y atorvastatina se metabolizan principalmente por las isoenzimas CYP3A4, mientras que fluvastatina y pravastatina se metabolizan principalmente por las enzimas CYP2C9². En la revisión sistemática de Zhou et al. se vio que la combinación de estatinas y quinolonas metabolizadas por CYP3A4 tiene un mayor riesgo de interacciones farmacológicas. En segundo lugar, la dosis de estatina también fue un factor de riesgo. La atorvastatina tuvo riesgo de RAM solo en la dosis más alta (80 mg/d), mientras que la simvastatina tuvo riesgo en todas las dosis¹.

La progresión de miopatía a rabdomiólisis puede ser evitada mediante una estrategia basada en un diagnóstico temprano junto con la suspensión de los medicamentos responsables del efecto y una adecuada hidratación³. Los signos y síntomas de la rabdomiólisis incluyen niveles elevados de creatina quinasa (CK) y enzimas hepáticas, dolor muscular, decoloración de la orina, fatiga, náuseas, vómitos y fiebre. Si no se trata, la rabdomiólisis puede provocar insuficiencia renal y muerte⁴.

Aunque existen estudios clínicos que cuantifican el aumento de parámetros farmacocinéticos (AUC y Cmax) de las estatinas cuando son coadministradas con otro medicamento, estos estudios se realizan en voluntarios jóvenes (sin otros problemas de salud, otros tratamientos farmacológicos o factores de riesgo para desarrollar miopatía o rabdomiólisis), lo que supone una baja validez externa. Por otra parte, los reportes de casos y series de casos reflejan más las condiciones reales de uso de este grupo farmacológico³.

El objetivo del presente estudio es informar de un caso de rabdomiólisis aguda y hepatotoxicidad que coincidió con el inicio de levofloxacin en una paciente que recibía atorvastatina a largo plazo.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se trata de una mujer de 79 años que acudió al Servicio de Urgencias por malestar general, sensación de plenitud epigástrica, náuseas, mareos, mialgias y debilidad en miembros superiores e inferiores. El comienzo de la clínica coincidió con el inicio de levofloxacin 500 mg, prescrito tres días antes en Atención Primaria por ITU.

En la analítica extraída en Urgencias, destacó la siguiente bioquímica:

LDH (U/L)	AST (U/L)	ALT (U/L)	Troponina T (pg/mL)	CK (U/L)
[127-223]	[0-32]	[5-32]	[0-14]	[0-170]
998	707,2	258,1	51,33	9791

LDH= lactato deshidrogenasa; AST= aspartato-aminotransferasa; ALT= alanina-aminotransferasa; CK= creatina quinasa.

Ante estos resultados se realizó el diagnóstico de rabdomiólisis y hepatotoxicidad por posible etiología medicamentosa producida por levofloxacin, por lo que se suspendió dicha medicación y se procedió a su ingreso en Medicina Interna. La paciente fue tratada con sueroterapia para evitar complicaciones renales, tras lo cual mejoró clínicamente de las mialgias y se observó descenso de CK hasta 6750 U/L, pero posteriormente volvió a ascender a 8570 U/L.

Durante su ingreso, los valores de CK y enzimas hepáticas continuaron aumentando y la paciente refería dolor en epigastrio que ascendía al tórax, por lo que se solicitó TAC de abdomen por posible isquemia hepática. Los resultados del TAC revelaron un hígado con aspecto heterogéneo en relación con la hepatotoxicidad. Al estudiar el tratamiento domiciliario de la paciente, se vio que la atorvastatina (80 mg/día) formaba parte de su tratamiento habitual, por lo que se sospechó de una interacción medicamentosa entre atorvastatina y levofloxacin. Tras una revisión en PubMed y otras bases de datos, y viendo la plausibilidad biológica de dicha interacción, se recomendó la suspensión de atorvastatina. La paciente evolucionó favorablemente con descenso de los niveles de enzimas hepáticas y CK, con notable mejoría clínica, tras lo cual fue dada de alta.

DISCUSIÓN

La rabdomiólisis es un efecto adverso poco frecuente pero clínicamente importante de las estatinas y algunas quinolonas, por lo que, administradas de forma conjunta, podrían aumentar el riesgo de desarrollarla. Si bien esta reacción adversa es conocida para las estatinas, en el caso de las quinolonas se desconoce su frecuencia; en algunas, como ciprofloxacino (precisamente la quinolona predominante en los estudios publicados), ni siquiera aparece descrita en su ficha técnica. Se sabe que el ciprofloxacino, a pesar de su eliminación principalmente renal, puede actuar también como un inhibidor moderado del citocromo P-450, pudiendo aumentar la concentración plasmática de algunas estatinas, lo que puede explicar los resultados de dichos estudios. Sin embargo, no es este el caso del levofloxacino, cuyo escaso metabolismo ocurre a nivel renal, sin afectar a ningún citocromo. Esto nos lleva a pensar en otro posible mecanismo de interacción implicado en el caso de nuestro paciente. Además, el hecho de que la mayoría de los casos publicados de rabdomiólisis inducida por quinolonas ocurrieran en pacientes sin terapia concurrente con estatinas respalda aún más la idea de que intervienen mecanismos independientes³.

Existe un caso publicado similar al nuestro (Bouchard et al), en el que plantean la misma duda. Se necesitan más investigaciones para conocer el mecanismo de la rabdomiólisis inducida por levofloxacino y su posible interacción con estatinas. Mientras tanto, los pacientes tratados con combinaciones de estatinas (especialmente simvastatina y dosis altas de atorvastatina) y quinolonas deben ser monitorizados para detectar cambios en la función hepática y las enzimas musculares y, si desarrollan reacciones adversas, pueden revertirse mediante la interrupción oportuna del fármaco, hidratación, diuresis y/o diálisis¹. Además, los pacientes deben ser educados para controlar los síntomas de la rabdomiólisis, incluidos los dolores musculares de nueva aparición y/o la decoloración de la orina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zhou J, Yu L, Xu H. A systematic review of the drug-drug interaction between Statins and Quinolones. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2024;25(1).
2. Hirota T, Fujita Y, Ieiri I. An updated review of pharmacokinetic drug interactions and pharmacogenetics of statins. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(9):809–22.
3. Franco D, Henao Y, Monsalve M, Gutiérrez

F, Hincapié J, Amariles P. Interacciones medicamentosas de agentes hipolipemiantes: Aproximación para establecer y valorar su relevancia clínica. Revisión estructurada. Vol. 37, Farmacia Hospitalaria. 2013. p. 539–57.

4. Bouchard J, De La Pena N, Oleksiuk LM. Levofloxacin-induced rhabdomyolysis in a patient on concurrent atorvastatin: Case report and literature review. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44(6):966–9.