

## Cartas al Director

### Rabdomiolisis probablemente causada por interacción entre efalizumab y pravastatina

*Sr. Director:*

La rabdomiolisis es un cuadro clínico y bioquímico que resulta de la lesión sufrida por la célula del músculo esquelético, con liberación de su contenido a sangre: mioglobina, creatin-fosfoquinasa (CPK), transaminasa (GOT) lactato deshidrogenasa (LDH). La principal complicación es el desarrollo de insuficiencia renal aguda y mioglobinuria debido a la liberación masiva de creatinina muscular al torrente sanguíneo<sup>1</sup>. En determinadas situaciones los pacientes pueden desarrollar fallo renal y orgánico potencialmente fatales debido a un daño muscular extremadamente severo. El criterio para su diagnóstico se basa en un valor de CPK mayor de 10 veces el límite superior normal, acompañado de un síndrome clínico con mialgias, debilidad muscular, fiebre, náuseas o vómitos y color de orina anormal.

En este trabajo se describe un probable caso de rabdomiolisis asociado al tratamiento con efalizumab y pravastatina con posterior notificación al centro regional de farmacovigilancia.

#### Descripción del caso

Varón de 62 años con antecedentes de psoriasis en placa, hipertensión arterial y dislipemia sin enfermedad cardiovascular conocida, a tratamiento con efalizumab (desde hace 8 meses), fosinopril 20 mg y pravastatina 20 mg (hace 4 meses) acude a urgencias por presentar dolor y malestar general con posterior ingreso en el servicio de medicina interna para estudio. En la exploración se observa afectación del estado general, síndrome miálgico y distérmico de 3 días de evolución que se instauró 3 días después de la dosis semanal subcutánea de efalizumab. En la analítica se objetiva: creatinina 3,4 mg/dl, urea 85 mg/dL, hiperglucemia, potasio 6,2 mmol/L, leucocitosis (28.200 cel/mm<sup>3</sup>), hemoglobina 21 g/dL con volúmenes normocíticos, cifra de plaquetas y enzimas hepáticas en rango normal. Orina elemental sin alteraciones; ausencia de proteinuria.

Con este cuadro clínico y bioquímico compatible con rabdomiolisis, se suspende medicación domiciliar y se infunden cristaloides. A las 72 horas se recupera el estado general, desaparecen lumbalgia y dolor abdominal aunque manteniéndose algia y debilidad en extremidades; 24-48 horas después, recaída en forma de intensas mialgias y debilidad, edemas duros algo dolorosos en miembros superiores e inferiores pero sin signos inflamatorios. Se acompañaron de intensa hiponatremia. La analítica mostraba un incremento de la CPK: 2336 UI/L (antes 1024 UI/L), ligera elevación de LDH 489 UI/L y GOT 79 UI/mL; resto, normalizándose (hiperpotasemia). Fue diag-

nosticado de insuficiencia renal aguda por rabdomiolisis y hemoconcentración por hiperpermeabilidad capilar. No se objetivó debilidad facial ni orofaringe, ni edema pulmonar o disfunción cardíaca (las cifras de tensión arterial no bajaron de TAS 90-100). Tras 8 días, desaparecen edemas y remiten mialgias y debilidad; CPK y creatinina se normalizan. El paciente fue dado de alta al noveno día del ingreso con recuperación completa. Como tratamiento al alta se pauta dieta hipocalórica controlando niveles de lípidos (se suspende el hipolipemiente) y reintroducir IECA si tendencia hipertensiva. Dermatología suspende el efalizumab de momento.

La sospecha de reacción adversa fue comunicada por el servicio de farmacia al centro de farmacovigilancia de Galicia mediante el sistema de tarjeta amarilla. La imputabilidad de que la rabdomiolisis fuera producida por la interacción entre efalizumab y pravastatina fue evaluada por el algoritmo oficial del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) que clasificó la reacción adversa como posible.

#### Discusión

La presencia de rabdomiolisis se ha relacionado en ocasiones con la administración de determinados tratamientos farmacológicos. Su incidencia ha aumentado en los últimos años con la introducción de nuevos y potentes fármacos, aunque generalmente el cuadro remite al eliminar el foco tóxico responsable.

Revisando la base de datos bibliográfica Medline a través de PubMed con varios sistemas de búsqueda con las palabras clave: rabdomiolisis, efalizumab y pravastatina, no hemos encontrado ningún caso de rabdomiolisis por interacción entre ambos fármacos publicadas en las revistas científicas. Aunque existe una amplia literatura acerca de la epidemiología de la rabdomiolisis asociada al uso de estatinas, con la administración de anticuerpos monoclonales es más bien escasa. Solamente hemos encontrado un caso de rabdomiolisis relacionada con anticuerpos monoclonales, en concreto, con pemetrexed. En el caso descrito en la literatura, el paciente dos días después de la administración de quimioterapia con pemetrexed y carboplatino para el tratamiento del mesotelioma pleural maligno, desarrolló un cuadro compatible con rabdomiolisis tras exploración clínica y analítica. El paciente necesitó un mes para recuperarse completamente precisando rehabilitación<sup>2</sup>.

Nuestro caso nos parece interesante porque el único factor de riesgo identificado en el paciente fue su tratamiento farmacológico habitual con efalizumab y pravastatina. El efalizumab anticuerpo monoclonal indicado para el tratamiento de la psoriasis en placa presenta como reacciones adversas documentadas relacionadas con la patología descrita mialgias, dolor de espalda, astenia, leucocitosis y elevación de transaminasas, sin embargo, no existe ninguna referencia a la posibilidad de desarrollar rabdomiolisis<sup>3</sup>. Por el contrario, las reacciones adversas asociadas al uso de pravastatina incluyen mialgia,

miopatía, elevación de transaminasas y rabdomiolisis<sup>4</sup>. Ambos fármacos pudieron potenciar su acción y conducir a este cuadro clínico. En esta situación se llegó a la conclusión de que lo mejor para el paciente sería la suspensión temporal del tratamiento con efalizumab o intentar sustituir este fármaco por otro. Se suspendió también la administración de pravastatina recomendando dieta hipocalórica y controles de lípidos basales; en el caso de que se desarrollase una hipertrigliceridemia o un ligero aumento en los niveles de colesterol-LDL, se podría recomendar el uso de fibratos.

Aunque la relación de causalidad rabdomiolisis y tratamiento farmacológico no pudo demostrarse, la interacción entre pravastatina y efalizumab, fármaco de reciente comercialización y de efectos secundarios e interacciones desconocidas en su totalidad, pudiera ser la responsable. Se recomienda realizar controles periódicos analíticos de enzimas musculares y función renal durante los primeros meses cuando se asocien.

La vigilancia intensiva de nuevos medicamentos, dentro del programa de farmacovigilancia, se considera un método útil de detección de eventos adversos.

L. Cid Conde, D. Silveria Cancela

*Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Ourense*

### **Bibliografía**

1. Curiel Balsera E, Martín Reyes G, Rivera L. Rabdomiolisis causada por hipolipemiantes. *Medicrit* 2005; 2: 79-81.
2. Ceribelli A, Cecere FL, Milella M, Facciolo F, Gelibter A, Cognetti F. Severe rhabdomyolysis associated with pemetrexed-based chemotherapy. *Lancet Oncol* 2006; 7: 353.
3. Ficha técnica del producto Raptiva® (Efalizumab) aprobada en septiembre 2004. Titular de la autorización de la comercialización: Sero-no Europe Ltd.
4. Ficha técnica del producto Pravastatina cinfa® (pravastatina) aprobada en abril 2005. Titular de la autorización de la comercialización: Laboratorios Cinfa S.A.