Documento descargado de http://www.elsevier.es el 25/05/2013. Copia para uso personal, se prohibe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Farm Hosp. 2011;35(6):340–346

Farmacia HOSPITALARIA

www.elsevier.es/farmhosp

CARTAS AL DIRECTOR

Posible rabdomiólisis mortal por rosuvastatina

Possible rosuvastatin-induced fatal rhabdomyolysis

Sr. Director:

La rabdomiólisis es un trastorno que puede estar provocado por enfermedades, traumatismos y tóxicos que causan un daño en el tejido muscular. Es un síndrome clínico y bioquímico, originado por una lesión de la fibra del músculo, liberándose el contenido intracelular a la circulación sistémica. Los síntomas son debilidad generalizada, mialgia, fiebre, náuseas, vómitos y color de orina anormalmente oscuro, entre otros.

Es más frecuente en hombres jóvenes por la mayor incidencia de traumatismos. Entre el 15-33% de los casos de rabdomiólisis cursan con una insuficiencia renal aguda. De éstos, hasta un 37% requiere hemodiálisis aguda. La mortalidad de la rabdomiólisis es de un 5% aproximadamente pero cuando se complica con insuficiencia renal aguda alcanza hasta un 25%.

Las complicaciones son debidas a los efectos locales del daño muscular y a los efectos sistémicos de los componentes internos de sus células. Entre ellas destacan: mioglobinuria con daño renal agudo, hiperpotasemia, fallo cardíaco, coagulación intravascular diseminada y síndrome compartimental.

El primer indicador de diagnóstico es una concentración en suero de la creatinín-fosfocinasa (CK) por lo menos cinco veces superior a su valor normal. Otros hallazgos bioquímicos importantes son la mioglobinuria, hiperpotasemia, hiperuricemia, etc.

Este trabajo describe una posible rabdomiólisis mortal en una paciente pluripatológica con varios factores de riesgo y su posterior notificación al Centro Andaluz de Farmacovigilancia.

Descripción del caso

Mujer de 73 años, con antecedentes de hipertensión arterial, obesidad mórbida, fibrilación auricular paroxística, osteoporosis, esteatosis hepática e hipotiroidismo que ingresa con dolor torácico. Durante la hospitalización se añade a su tratamiento domiciliario amiodarona 200 mg/24 h y fenofibrato 160 mg/24 h. Días después del ingreso, la paciente recibe el alta médica con diagnóstico de bloqueo completo de rama izquierda de haz de His (BCRIHH) que cursa sin complicación y con rosuvastatina 20 mg/24 h y fenofibrato 160 mg/24 h para el tratamiento de la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, diagnosticada en el ingreso, además de amiodarona 200 mg/24 h, levotiroxina 75 mcg/24 h, acenocumarol según pauta y carbonato cálcico 1.250 mg/colecalciferol 400 U/24 h. Los resultados de la bioquímica sérica al alta fueron GPT = 118 U/l (5-41), GOT = 215 U/l (5-37), creatinina (Cr) = 1,32 mg/dl (0,5-0,9), LDH = 573 U/l (127-223) y CK = 217 U/l (5-195).

La paciente vuelve a ingresar 11 días después del alta con los siguientes valores: GPT = 100 U/l, GOT = 232 U/l, Cr = 1,2 mg/dl, LDH = 624 U/l, urea = 56 mg/dl, y CK = 3.467 U/l. Ante la sospecha de rabdomiólisis se suspende rosuvastatina. A medida que pasan los días, la insuficiencia hepática se fue acentuando (GPT = 346 U/l y GOT = 1.337 U/l) y el valor de la CK (33.500 U/l) y de la LDH (828 U/l) se elevaron significativamente. El quinto día de hospitalización la paciente tiene la LDH en 17.160 U/l y la CK en 219.840 U/l, descartándose con este valor el IAM u otra enfermedad de base de la paciente que curse con elevación de la misma. Es traslada a la UCI donde fallece 2 días después.

Discusión

La aparición de rabdomiólisis está estrechamente relacionada con la administración de determinados fármacos, entre ellos las estatinas. En el presente caso, la paciente presenta la mayoría de los factores predisponentes: hipotiroidismo, edad mayor de 70 años, insuficiencia renal (Cr < 30 ml/min), insuficiencia hepática (colecistitis crónica diagnosticada en 2008), estatina en dosis elevada (rosuvastatina a 20 mg/24 h), asociación de fenofibrato + estatina y amiodarona + estatinas[1]. Se detecta analíticamente por elevación de LDH, valor de CK cinco veces por encima del límite superior normal, entre otros valores.

También se ven reflejadas en nuestra paciente las complicaciones propias de esta enfermedad como fallo cardiaco (BCRIHH)[2], arritmias e insuficiencia renal, sin relacionarse inicialmente con la rabdomiólisis.

El diagnóstico de la rabdomiólisis en el reingreso hospitalario se basó inicialmente en la sintomatología: mialgias, sensación de malestar general, que va progresivamente acentuándose, contracturas y pérdida de la firmeza

1130-6343/$ – see front matter © 2010 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 25/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

muscular. Por ello, se suspendió la rosuvastatina, aunque los valores de CK no se normalizaron.

Revisando la bibliografía publicada en PubMed a través de Medline, y en las bases de datos en ADOLEC y LILACS, no se encontró ningún caso mortal de rabdomiólisis por rosuvastatina. Sí se identificó un caso en el que el paciente recupera los valores normales de CK[3] al suspender la rosuvastatina. Tampoco se consiguió ningún artículo que relacionase la rabdomiólisis con una rápida evolución mortal, aunque sí existe literatura médica que relaciona la rabdomiólisis y la acumulación de múltiples factores[4] que la desencadenan.

La dosificación de la rosuvastatina depende, entre otros factores, de la función renal y hepática. Así es conveniente en personas con insuficiencia renal, iniciar tratamiento con 5 mg/24 h y no con dosis elevada de 20 mg/24 h como ocurre en este caso, estando incluso desaconsejado su uso en insuficiencia renal grave[5]. En cuanto a la insuficiencia hepática, la rosuvastatina eleva los valores de transaminasas, debiéndose hacer una analítica antes de instaurar el tratamiento y 3 meses después para valorarla, debiéndose suspender en caso de superar 3 veces el límite superior normal. En este caso el tratamiento con rosuvastatina no llega a superar el mes.

Como es sabido es necesario un sumatorio de factores de riesgo para desencadenar una rabdomiólisis. Existen casos descritos con periodos de 2–5 meses de latencia desde el inicio del tratamiento simultáneo con fármacos interaccionantes y el inicio de la sintomatología de la rabdomiólisis[6]. En el caso de nuestra paciente entendemos que el inicio de tratamiento con rosuvastatina acorta el periodo de latencia de dicho cuadro al coexistir numerosos factores condicionantes.

Se pone de manifiesto la necesidad de monitorizar muy precozmente los niveles de enzimas hepáticas, y signos y síntomas de daño muscular en pacientes que cumplen múltiples factores riesgo para la aparición de rabdomiólisis[7].

La sospecha de reacción adversa fue comunicada por el servicio de farmacia al Centro Andaluz de Farmacovigilancia mediante el sistema de tarjeta amarilla. Aplicamos el algoritmo de reacciones adversas de Karch y Lasagna modificado[8] considerando como «condicional» la posibilidad de que la rosuvastatina cause la muerte a la paciente.

Bibliografía

1. Merz T, Fuller S. Elevated serum transaminase levels resulting from concomiant use of rosuvastatin and amiodarone. Am J Health Syst Pharm. 2007;64:1818–21.
2. Kjekshus J. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Engl J Med. 2007;357:2248–61.
3. Khan FY. Rosuvastatin induced rhabdomyolysis in a low risk patient: a case report and review of the literature. Curr Clin Pharmacol. 2009;4:1–3.
4. Karimi S. Results of a safety initiative for patients on concomitant amiodarone and simvastatin therapy in a veterans affairs medical center. J Manag Care Pharm. 2010;16:472–81.
5. Alsheikh-Ali AA, Ambrose MS, Kurin JT, Karas RH. Circulation. 2005;111:3051–7.
6. Goldman L, Ausiello D, editors. *Cecil Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.
7. Kostapanos MS. Rosuvastatin-associated adverse effects and drug-drug interactions in the clinical setting of dyslipidemia. Am J Cardiovasc Drugs. 2010:11–28.
8. Karch FE, Lasagna MD. Toward the operacional identification of adverse drugs reactions. Clin Pharmacol Ther. 1977;21:254–7.

I. Pérez Díaz*, M. Sánchez Argaiz y E. Sánchez Gómez

Servicio de Farmacia, Hospital General de Especialidades Juan Ramón Jiménez, Ronda Norte, Huelva, España

*Autor para correspondencia.
Correo electrónico: iperezd@hotmail.com (I. Pérez Díaz).

doi:10.1016/j.farma.2010.12.001

The pharmacists' role in clinical research

El papel del farmacéutico en los ensayos clínicos

Dear Editor:

Over the last decade there has been a significant increase in the number of clinical trials worldwide and this has opened up a range of new opportunities for those wishing to work in the research industry. The design, coordination and analysis of a clinical trial requires a multidisciplinary team which includes mainly the principal and sub-investigators, clinical research coordinators (CRC), research pharmacists, and clinical research associates (CRA), among others.[1] The personnel involved in clinical research must be appropriately trained according to international guidelines. The International Conference on Harmonization (ICH) is a body that brings together the regulatory authorities of Europe, Japan, Canada and the United States to facilitate the mutual acceptance of clinical data based on Good Clinical Practice (GCP) guidance. This aims to ensure a quality standard for designing, conducting, recording, and reporting trials that involve human subjects.[2] Additional requirements may vary in each country and be influenced by ethical backgrounds or local legislation.

The research pharmacist can play a fundamental role in the way clinical trials are conducted and contribute in different forms in the research process. The pharmacist can use his or her expertise and collaborate directly on pharmaceutical aspects such as drug composition and supervising indications, dosage, administration, contraindications, adverse effects and interactions of investigational drugs (IDs). In addition, pharmacists can help to ensure the safety of human subjects and their rights, which are mainly protected by local Institutional Review Boards (IRBs). For any of these functions, the pharmacist must be familiar with the research protocol, informed consent form, investigator's brochure, and standard operational procedures of the research centre which include regulatory, ethical, and legal requirements.

The accurate control of an ID may lead to the success or failure of a clinical study and the pharmacist is the