

Miopatía por interacción de ciclosporina, atorvastatina y verapamilo

Olga González-Angulo¹, Josefa Andrea Aguilar-García², María Inés Fernández-Canedo¹

¹Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

²Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

Recibido: 06/03/2024

Aceptado: 19/09/2024

En línea: 31/12/2024

Citar como: González-Angulo O, Aguilar-García JA, Fernández-Canedo MI. Miopatía por interacción de ciclosporina, atorvastatina y verapamilo. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (diciembre); 9(3): 114-116. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a3>.

Cite this as: González-Angulo O, Aguilar-García JA, Fernández-Canedo MI. Myopathy due to interaction of cyclosporine, atorvastatin and verapamil. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (December); 9(3): 114-116. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a3>.

Autora para correspondencia: Olga González-Angulo. olgagonzalezangulo1@gmail.com

Palabras clave

- Ciclosporina
- Atorvastatina
- Verapamilo
- Miopatía

Resumen

Se ha descrito un aumento de toxicidad muscular cuando se administra de forma concomitante ciclosporina con otros fármacos que interactúan con enzimas del complejo citocromo P450 3A4 (CYP3A4), tales como atorvastatina y verapamilo. Esto se debe a su metabolización compartida por este complejo enzimático. Una prescripción consciente y teniendo en cuenta posibles interacciones puede evitar la destrucción muscular y el riesgo de insuficiencia renal. Presentamos el caso de un varón que desarrolló una miopatía secundaria al tratamiento concomitante con ciclosporina, atorvastatina y verapamilo.

Keywords

- Cyclosporine
- Atorvastatin
- Verapamil
- Myopathy

Abstract

It has been described a higher muscle toxicity when cyclosporine is used mixed with other drugs that interact with enzymes from cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), such as atorvastatin or verapamil. It is due to their shared metabolism by these enzymes. A conscious prescription of drugs and keeping in mind that possible interactions may occur, make it possible to avoid muscle destruction and acute renal failure risk. We introduce the case of a man who developed myopathy due to treatment with cyclosporine, atorvastatin and verapamil.

Puntos destacados

- Hay que destacar la posibilidad de interacciones graves entre ciclosporina y otros fármacos de uso común.
- Estar atentos a esta sintomatología permite una prescripción adecuada y consciente de las posibles complicaciones.

Introducción

La ciclosporina A es un fármaco inmunosupresor utilizado en variadas patologías, entre ellas enfermedades cutáneas como el pioderma gangrenoso. Este es metabolizado por enzimas del complejo CYP3A4, como otros muchos fármacos de amplia indicación. Asimismo, esta metabolización compartida con otros fármacos tales como atorvastatina o verapamilo produce interacciones farmacocinéticas que aumentan la probabilidad de toxicidad^{1,2}.

Se ha descrito que las estatinas metabolizadas fundamentalmente por CYP3A4 (como atorvastatina, lovastatina o simvastatina) tienden a incrementar los niveles plasmáticos de ciclosporina A^{1,3}. Por otra parte, la ciclosporina también aumenta los niveles de estatinas en plasma.

Caso clínico

Antecedentes

Varón de 71 años, sin alergias medicamentosas y sin hábitos tóxicos. Como antecedentes presentaba hipertensión arterial esencial, diabetes mellitus tipo 2 insulín dependiente, cardiopatía hipertensiva y fibrilación auricular permanente.

Desde hacía 9 años estaba en seguimiento por Dermatología, por pioderma gangrenoso recidivante (pierna izquierda, inguinal izquierdo y derecho) con múltiples tratamientos recibidos (triamcinolona 50% intralesional, infliximab 5 mg/kg y cámara hiperbárica); siendo el último ciclosporina 150 mg/día desde hacía 2 semanas y prednisona 20 mg/día.

Otros tratamientos que tomaba eran: metformina 1000 mg/12 h, semaglutida 1 mg/semana, insulina lispro, insulina aspart, apixaban 5 mg/12 h, atorvastatina-ezetimiba 40 mg-10 mg/24 h desde hacía 5 años, olmesartán-hidroclorotiazida 40 mg-25 mg/24 h, verapamilo 240 mg/24 h desde hacía 5 años, doxazosina 4 mg/24 h y omeprazol 20 mg/24 h.

Enfermedad actual

Fue remitido a Urgencias por objetivarse en analítica sanguínea un valor de creatinquinasa (CPK) de 6360 U/L (24 – 195). Ingresó en Medicina Interna para tratamiento y estudio.

Como antecedente reciente, en el mes anterior había tenido un ingreso hospitalario por recidiva del pioderma gangrenoso a nivel inguinal derecho con abscesificación, que requirió nueva pauta de corticoides a dosis 1 mg/kg/día y subida de la dosis habitual de ciclosporina a 150 mg/12 horas.

En anamnesis dirigida refería mayor astenia de la habitual en las dos semanas previas, dificultad para subir escalones por debilidad proximal en miembros inferiores (MMII), sin dolor asociado; y orina muy oscura. Negaba afectación de miembros superiores (MMSS), fiebre, pérdida de peso, clínica respiratoria, problemas deglutorios u otra clínica cutánea.

Exploración física

El paciente se encontraba afebril, tensión arterial 107/65 mmHg, frecuencia cardiaca de 85 lpm, saturación basal de 99%, buen estado general, consciente y orientado, bien hidratado y perfundido. Medía 175 cm de altura, y pesaba 90 kg. Sin adenopatías periféricas. Auscultación cardiopulmonar y abdomen sin hallazgos de interés. Cicatriz extensa inguinal izquierda y una lesión activa de pioderma inguinal derecho sin signos de infección. Edemas bilaterales blandos con fovea en MMII. Fuerza conservada en MMSS y disminución de fuerza en MMII de predominio proximal (3/5 en la escala de valoración de fuerza muscular de la MRC. **Tabla 1** [4]) con dificultad para levantarse de la silla sin ayuda de MMSS, sin atrofia muscular ni fasciculaciones, y resto de exploración neurológica sin hallazgos de interés.

Grado	Afectación muscular
0	Ausencia de contracción
1	Mínima contracción sin movimiento
2	Movimiento activo sin gravedad
3	Movimiento activo contra gravedad y sin resistencia
4	Movimiento activo contra gravedad y resistencia
5	Fuerza normal

Tabla 1. Escala de valoración de fuerza muscular de *Medical Research Council*.

Pruebas complementarias

Analítica al ingreso: hemograma sin alteraciones, VSG 15 mm/h (0-20), urea 77 mg/dL (10-50), creatinina 1,39 mg/dL (0,73-1,18), CDK-EPI 51 mL/min (Sup. 60), ácido úrico 6,4 mg/dL (3,4-7), GOT 189 U/L (5-40), GPT 207 U/L (5-40), GGT 30 U/L (7-50), FA 27 U/L (43-115), CPK 6965 U/L (24-195), perfil lipídico normal, PCR 13 mg/L (0-5), factor reumatoide negativo, vitamina B₁₂ normal, TSH 2,6 (0,4-4,5), inmunoglobulinas normales, factores del complemento normales, beta-2-microglobulina normal. En orina ratio proteína/creatinina 2488 mg/g (20-200), albúmina/creatinina 124 mg/g (1-30). Marcadores tumorales negativos. Anticuerpos ANAs negativos, antisintetasa (Ro-52, OJ, EJ, PL-12, PL-7, SRP, Jo-1, PM75, PM100, Ku, SAE-1, NXP2, MDA5, TIF1, Mi-2b y Mi-2a) negativos, anti-HMG-CoA reductasa negativos, ANCAs negativos, ECA normal.

Estudio farmacocinético: Niveles de ciclosporina A tras 24 horas de la última dosis de 155 ng/mL, en el límite superior del intervalo terapéutico generalmente recomendado en mantenimiento (75-150 ng/mL). Con la pauta que seguía el paciente (100 mg por la mañana y 50 mg por la noche), se estiman valles en torno a 120 ng/dL, dentro del intervalo terapéutico recomendado.

Radiografía de tórax sin alteraciones y electrocardiograma con fibrilación auricular con respuesta ventricular conservada.

Evolución

Durante el ingreso durante 2 semanas se instauró tratamiento con sueroterapia con mejoría progresiva de los valores de CPK sin llegar a la normalización total (320 U/L) y restablecimiento de la creatinina hasta valores basales. Tras revisar medicación se decidió suspender ciclosporina, atorvastatina y verapamilo por la interacción descrita entre ellos.

Durante el seguimiento posterior de 2 años el paciente no volvió a presentar clínica miopática, y se decidió reintroducción de atorvastatina 40 mg/24 h y verapamilo 240 mg/24 h, así como inicio de tratamiento con adalimumab con 80 mg como dosis de inducción y posteriormente 40 mg cada 7 días. Hubo un buen control del pioderma gangrenoso en los 6 años siguientes, sin reaparición de clínica miopática.

Diagnóstico

Miopatía proximal de miembros inferiores debida a tratamiento concomitante de ciclosporina con atorvastatina y verapamilo, con consecuente rabdomiolisis y por ello insuficiencia renal aguda moderada.

Discusión y conclusiones

La ciclosporina A es un medicamento con metabolismo hepático, en su mayoría a través de enzimas del complejo citocromo P450 3A4 (CYP3A4), además de actuar como inhibidor de este citocromo. Hay evidencias que demuestran que la coadministración de ciclosporina con otros medicamentos metabolizados vía CYP3A4, como atorvastatina o verapamilo, puede producir interacciones potencialmente graves^{1-3,5}. Estudios farmacocinéticos más recientes sugieren la participación de otras vías metabólicas minoritarias sobre las que también podría haber un efecto de interacción, como el transportador glicoproteína P a nivel intestinal y otros polipéptidos transportadores de aniones orgánicos, sobre todo en el caso de interacción atorvastatina-ciclosporina^{3,5,6}.

La atorvastatina es un fármaco sustrato de CYP3A4. La exposición sistémica a estatinas y sus metabolitos está aumentada en unas 6 veces cuando se coadministra con ciclosporina. Esta interacción ha sido atribuida a un efecto competitivo inhibitorio de ciclosporina sobre la metabolización de atorvastatina vía CYP3A4³. Esto conlleva un aumento de atorvastatina en sangre y tejido muscular, con la consecuente mayor inhibición de la enzima HMG-CoA reductasa y aumento de la toxicidad muscular. Hay evidencias de que la fluvastatina y la pravastatina son las estatinas más seguras en pacientes trasplantados que toman ciclosporina⁷. Por otro lado, la farmacogenética es una disciplina de la que cada vez se conoce más. El SLCO1B1 es un transportador de aniones orgánicos de la familia 1B1/OATP1B1 o OATP-C presente en la membrana celular de los hepatocitos que facilita la captación hepática de todas las estatinas. Una función disminuida heredada genéticamente o bien debido a fármacos que la inhiben puede aumentar la concentración de estatinas en sangre, y por tanto, aumentar los síntomas musculares por toxicidad⁶.

El verapamilo es un fármaco inhibidor de CYP3A4, por lo que una interacción por inhibición competitiva sobre ciclosporina podría explicar los niveles aumentados de esta última encontrados en este paciente, con respecto a los que debería presentar en relación a la dosis recibida^{7,8}. De esta forma, una acumulación mayor de ciclosporina daría lugar a mayor toxicidad.

Por tanto, en la actualidad se recomienda que en caso de ser necesaria la administración conjunta de estos fármacos, se haga bajo control clínico y analítico estrecho, además de un uso inicial de dosis más bajas y de las estatinas que

tengan un potencial menor riesgo de interacción como fluvastatina o pravastatina. Con la llegada de la farmacogenética y la gradual implementación en la práctica clínica, de igual forma se podrá seleccionar a los pacientes cuya genética contraindique el uso de ciertos fármacos por un balance riesgo-beneficio claramente negativo.

Financiación, conflicto de intereses y consentimiento informado

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los autores declaran carecer de conflicto de intereses y disponen de la autorización o consentimiento informado de los involucrados en este caso.

Bibliografía

1. Li S, Yu Y, Jin Z, Dai Y, Lin H, Jiao Z, *et al.* Prediction of pharmacokinetic drug-drug interactions causing atorvastatin-induced rhabdomyolysis using physiologically based pharmacokinetic modeling. *Biomed Amp Pharmacother.* 2019; 119: 109416. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109416> (último acceso oct. 2024).
2. Yang Y, Li P, Zhang Z, Wang Z, Liu L, Liu X. Prediction of cyclosporin-mediated drug interaction using physiologically based pharmacokinetic model characterizing interplay of drug transporters and enzymes. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(19): 7023. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21197023> (último acceso oct. 2024).
3. Asberg A, Hartmann A, Fjeldsa E, Bergan S, Holdaas H. Bilateral pharmacokinetic interaction between cyclosporine A and atorvastatin in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2001; 1(4): 382-6. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-6143.2001.10415.x> (último acceso oct. 2024).
4. Compston A. Aids to the investigation of peripheral nerve injuries. Medical Research Council: Nerve Injuries Research Committee. His Majesty's Stationery Office: 1942; pp. 48 (iii) and 74 figures and 7 diagrams; with aids to the examination of the peripheral nervous system. By Michael O'Brien for the Guarantors of Brain. Saunders Elsevier: 2010; pp. [8] 64 and 94 Figures. *Brain.* 2010; 133(10): 2838-44. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/awq270> (último acceso oct. 2024).
5. Lemahieu WP, Hermann M, Asberg A, Verbeke K, Holdaas H, Vanrenterghem Y, *et al.* Combined Therapy with Atorvastatin and Calcineurin Inhibitors: No Interactions with Tacrolimus. *Am J Transplant.* 2005; 5(9): 2236-43. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.01005.x> (último acceso oct. 2024).
6. Sainz de Medrano Sainz JJ, Brunet Serra M. Influencia de la farmacogenética en la diversidad de respuesta a las estatinas asociada a las reacciones adversas. *Adv Lab Med.* 2023; 4(4): 353-364. doi: <https://doi.org/10.1515/almed-2023-0064> (último acceso oct. 2024).
7. 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. *Farm Hosp.* 2013; 37(6): 539-557. <https://doi.org/10.7399/FH.2013.37.6.1077> (último acceso oct. 2024).
8. Frey FJ. Pharmacokinetic determinants of cyclosporine and prednisone in renal transplant patients. *Kidney Int.* 1991; 39(5): 1034-50. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.1991.131> (último acceso oct. 2024).