

Rabdomiólisis asociada a antibióticos: revisión bibliográfica de casos

VILLAYERDE PIÑEIRO L¹, CACHAFEIRO PIN AI², PÉREZ CASTRO A³, OTERO LOGILDE A²

1. Servicio de Farmacia. Hospital Público de Monforte de Lemos (Lugo, España)

2. Servicio de Farmacia. Hospital Público de la Mariña (Lugo, España)

3. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo, España).

Fecha de recepción: 07/09/2022 - Fecha de aceptación: 10/10/2022

FIRST ONLINE

RESUMEN

Objetivos: La prescripción frecuente de antibióticos, incluyendo su uso combinado, plantea la necesidad de conocer los posibles efectos adversos derivados de su utilización. Nuestro objetivo es realizar una revisión bibliográfica, no sistemática, para conocer los casos de rabdomiólisis asociados al tratamiento con antimicrobianos en pacientes adultos; así como las características individuales de los pacientes y factores concomitantes implicados en la misma. **Métodos:** Mediante la metodología PRISMA se seleccionaron artículos publicados hasta el 26 de diciembre de 2021, sobre las rabdomiólisis asociadas al uso de antibióticos en pacientes adultos disponibles en inglés, castellano, francés, alemán e italiano. Las bases de datos consultadas fueron Medline, Embase y Web Of Science. Se eligieron como términos para realizar la búsqueda: "Rhabdomyolysis/chemically induced", "Anti-Bacterial Agents" y "Drug induced".

Resultados: Se seleccionaron para revisión 34 casos de las 899 referencias recuperadas. La mayoría incluyeron mujeres (58.8%). 16 pacientes (47%) tenían prescritos tratamientos concomitantes, de los cuales 5 (14.7%) eran estatinas. Los antibióticos asociados de forma mayoritaria a rabdomiólisis fueron: quinolonas en 13 casos (38.1%), daptomicina en 8 (14%) y trimetoprim-sulfametoxazol en 5 (14%).

Conclusiones: Los resultados de nuestra revisión de casos evidencian la importancia de los factores individuales del paciente, así como tratamientos concomitantes, que justifican el realizar una monitorización estrecha de signos y/o síntomas, valores analíticos previos al inicio del tratamiento antibiótico y de forma periódica durante el mismo; con independencia de que esta reacción se encuentre, o no, descrita en ficha técnica.

Palabras clave: **antimicrobianos, rabdomiólisis, reacción adversa, causalidad, factores de riesgo.**

Antibiotic induced rhabdomyolysis: case literature review

SUMMARY:

Objectives: Frequent prescription of antibiotics, including their combined use, raises the need for knowledge of the possible adverse effects of their use. The aim of this non-systematic literature review is to analyze the available literature about the cases of rhabdomyolysis associated with antimicrobials in adult patients, their individual characteristics and the concomitant factors involved in it. **Methods:** Based on PRISMA methodology, articles published until December

26, 2021, on rhabdomyolysis associated with the use of antibiotics in adult patients available in English, Spanish, French, German and Italian were selected. Databases consulted were Medline, Embase and Web Of Science. Search terms used were: "Rhabdomyolysis/chemically induced", "Antibacterial agents" and "Drug induced".

Results: 34 cases of the 899 retrieved references were selected for review. Most were women (58.8%). 16 patients

(47%) had prescribed concomitant treatments, statins in 5 (14.7%). The antibiotics most commonly associated with rhabdomyolysis were quinolones in 13 (38.1%), daptomycin in 8 (14%), and trimethoprim-sulfamethoxazole in 5 (14%).

Conclusions: The results of our review of cases show the importance of individual patient factors and concomitant treatments that justify close monitoring of signs and/or symptoms, analytical values prior to the start of antibiotic treatment as well as periodically during treatment regardless of whether this reaction was found or not described in the summary of product characteristics

Keywords: **Anti-Bacterial agents, rhabdomyolysis, drug-related side effects and adverse reactions, causality, risk factors.**

INTRODUCCIÓN:

La rabdomiólisis es un síndrome caracterizado por la rotura de fibras del músculo esquelético, con la consecuente liberación de sus componentes al torrente circulatorio (mioglobina, creatinín-fosfoquinasa-CPK, aldolasa, lactato deshidrogenasa y electrolitos). La elevación de CPK puede cursar de forma asintomática o derivar en diversas complicaciones, entre las que destacan la insuficiencia renal aguda, síndrome compartimental, hipovolemia, hipocalcemia, hipercalemia tardía, hiperfosfatemia, hiperpotasemia y coagulación intravascular diseminada¹.

Los criterios diagnósticos incluyen la mioglobinemia, mioglobinuria y elevación de CPK igual o superior a cinco veces el límite superior de normalidad¹. Sus causas pueden ser hereditarias (asociadas a deficiencias enzimáticas) o adquiridas.

Dentro de las causas adquiridas se encuentran el abuso de alcohol, ejercicio físico intenso, compresión muscular, infecciones, drogas de abuso así como las asociadas a la utilización de medicamentos², con una incidencia estimada de 1 por cada 100.000 habitantes³.

Entre los medicamentos más conocidos en la práctica clínica asociados a la misma destacan las estatinas⁴⁻⁵. En España, 6 casos de rabdomiólisis asociada a cerivastatina de un total de 80 resultaron mortales, lo que motivó su retirada del mercado en el año 2001⁶.

Menos conocida es la rabdomiólisis asociada a otras clases de medicamentos. Con respecto a los antibióticos, su prescripción frecuente e inclusive su uso combinado, plantean la necesidad de conocer los posibles efectos adversos derivados de su utilización para poder realizar una detección precoz de los mismos y tratar de minimizarlos. Este objetivo se engloba en los Programas de Optimización de Uso de Antimicrobianos (PROA)⁷.

Nuestro objetivo es realizar una revisión bibliográfica, no sistemática, con la finalidad de identificar los casos reportados de rabdomiólisis asociada a la administración de antimicrobianos en pacientes adultos; así como conocer los posibles determinantes individuales o condiciones concomitantes asociados a la aparición de esta reacción adversa.

MÉTODOS:**Estrategia de búsqueda y selección de artículos:**

Se realizó una revisión bibliográfica no sistemática, basada en Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)⁸, de artículos relacionados con la rabdomiólisis y los antimicrobianos; disponibles en inglés, castellano, francés, italiano y alemán publicados hasta el 26 de diciembre de 2021.

Se eligieron los siguientes términos como descriptores más adecuados para realizar la búsqueda: "Rhabdomyolysis/chemically induced"; "Anti-Bacterial Agents" y "Drug induced".

Se realizó la estrategia de búsqueda restringida en Medline, utilizando la ecuación final de búsqueda derivada de la combinación de los siguientes operadores booleanos y descriptores: "Rhabdomyolysis/chemically induced" AND "Anti-Bacterial Agents".

Se replicó la búsqueda en Embase y Web Of Science sin encontrar resultados, por lo que se utilizó como ecuación final: "Rhabdomyolysis" AND "Drug induced".

Fueron incluidas aquellas referencias bibliográficas que cumplieren los siguientes criterios (tabla 1):

Tabla 1. Criterios de selección de artículos

Criterios de inclusión
Población:
<ul style="list-style-type: none"> • Adultos • Diagnóstico de rabdomiólisis inducida por antibacterianos de uso sistémico (J01)*
Diseño del estudio: casos y series de casos
Criterios de exclusión:
Estudios realizados en pediatría
Estudios realizados en animales
Intoxicaciones medicamentosas, interacciones medicamentosas, asociadas al uso de sustancias no medicamentosas (drogas de abuso, suplementos naturales...)

*Se incluyen el subgrupo terapéutico J01 de la clasificación ATC de medicamentos: tetraciclinas, anfenícolos, penicilinas y otros antibacterianos betalactámicos, sulfamidas y trimetoprim, macrólidos, lincosamidas, estreptograminas, aminoglucósidos, quinolonas y otros antibacterianos (J01X: glicopéptidos, polimixinas, esteroides antibacterianos, derivados imidazólicos y de nitrofurano y otros: fosfomicina, linezolid y daptomicina).

La selección de artículos fue realizada por dos revisores independientes, resolviendo las diferencias por consenso.

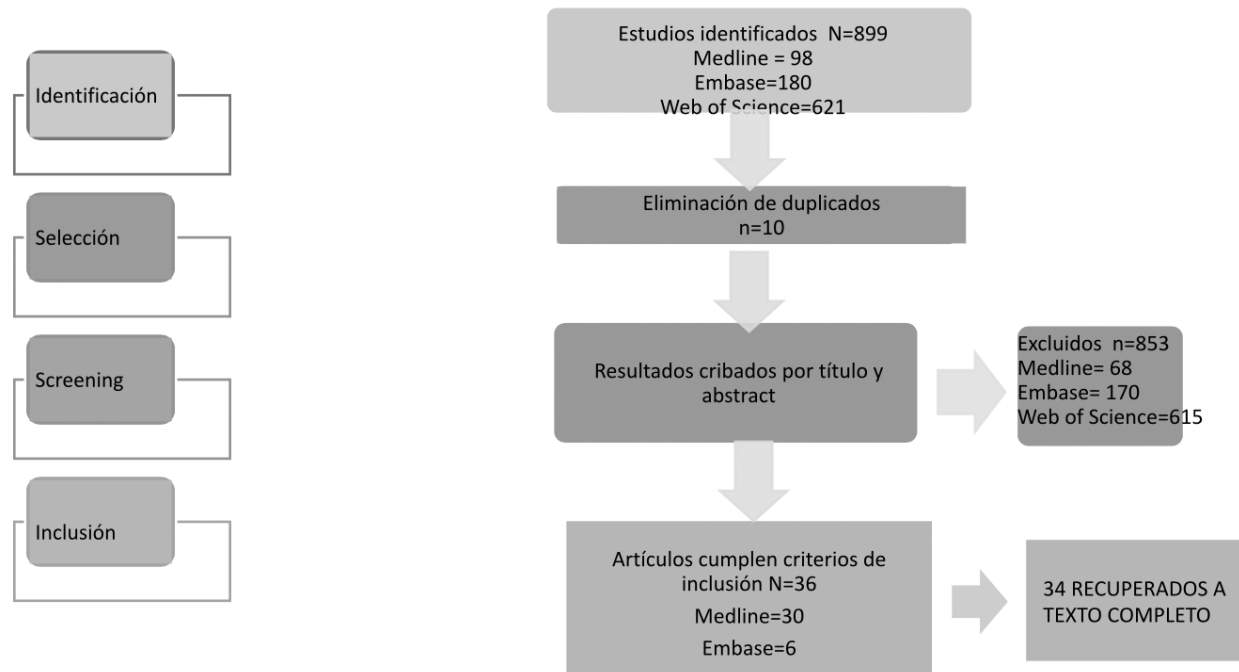
De las referencias incluidas, se extrajeron los siguientes datos: localización geográfica, características de los pacientes (sexo, edad y antecedentes de interés), características del tratamiento antibiótico (motivo de prescripción, pauta posológica y vía de administración), tratamiento domiciliario u otros tratamientos relevantes recibidos durante proceso agudo, características de la reacción adversa (secuencia temporal en días desde el inicio del tratamiento antibiótico hasta la aparición del efecto adverso, efecto de retirada del medicamento y desenlace), algoritmo de causalidad aplicado y su resultado, descripción de la reacción adversa en la ficha técnica del medicamento y, por último, un apartado de observaciones donde se incluyeron aspectos diferenciales de cada caso.

RESULTADOS:

Siguiendo la estrategia de búsqueda en Medline, se localizaron un total de 98 publicaciones, se examinaron los títulos y resúmenes de todas ellas. Finalmente se incluyeron 30 (30.6%) y se excluyeron 68 (69.4%). La búsqueda en Embase arrojó 180 resultados. Tras cribar por su título y resumen, se incluyeron 10 (5.5%) y excluyeron 170 (94.5%). Al replicar la estrategia en Web Of Science, se localizaron 621 resultados de los cuales se incluyeron 6, que resultaron ser duplicados, excluyendo el resto.

Tras la lectura del título y resumen de los casos localizados, se excluyeron 853 por diferentes motivos: rabdomiólisis asociada a otros medicamentos diferentes de antibióticos (n=417), rabdomiólisis derivada de interacciones de antibióticos con otros medicamentos (n=261), rabdomiólisis asociada a otras causas (ejercicio físico, patologías y procedimientos n= 81), rabdomiólisis asociada al uso de sustancias no medicamentosas (n= 52) y la asociada a intoxicaciones medicamentosas (n= 42).

Un total de 36 casos cumplieron los criterios de inclusión (Figura 1), pudiendo recuperarse 34 a texto completo, cuyas principales características se resumen en la tabla 2. La concordancia obtenida entre los revisores en la selección

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)

de casos a texto completo obtuvo un índice kappa de 0,90

En los 34 casos individuales analizados, la mediana de edad de los pacientes fue de 46 años (33.5-64). La mayoría fueron mujeres (58.8%). 16 (47%) tenían prescritos tratamientos domiciliarios concomitantes (un 5.8% polifarmacia, definida por más de 5 medicamentos). Entre los tratamientos concomitantes destacaron las estatinas en 5 (14.7%) pacientes, corticoides en 3 (8.8%) y IECA y/o ARAll en 3 (8.8%).

La distribución de casos por antibióticos fue la siguiente: 13 casos (38.1%) correspondieron a quinolonas, 8 (23.5%) a daptomicina, 5 (14%) trimetoprim-sulfametoxazol, 3 (8.7%) polimixinas, 2 (5.8%) macrólidos, 2 (5.8%) linezolid y 1 (2.9%) tetraciclinas.

En cuanto al tipo de infección a tratar, el diagnóstico mayoritario fue la neumonía en 10 pacientes (29.4%) seguido de osteomielitis en 9 (26.5%). La vía de administración mayoritaria fue la intravenosa en 14 pacientes (41.2%).

Respecto al establecimiento de la relación de causalidad se especificó la aplicación de algoritmo de causalidad en 15 casos (44.1%), siendo el más utilizado el de Naranjo en 11 (22.3%) seguido del de Begaud en 2 (5.8%). La mediana de secuencia temporal hasta la aparición del efecto adverso fue de 5 días (3-10) experimentando 33 pacientes (97.1%) resolución completa del cuadro clínico en una mediana de 14 días (7-20.5).

La reacción adversa se encontraba descrita en ficha técnica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y/o en la de la Food And Drug Administration (FDA) para todos los antibióticos con la excepción de ciprofloxacino, gatifloxacino y linezolid.

Con respecto a las quinolonas, se incluyeron un total de 13 casos independientes⁹⁻²¹. 7 pacientes recibieron tratamientos concomitantes: estatinas en 4 pacientes (30.7%) y corticoides en 3 (23%).

Se propusieron 4 mecanismos explicativos para esta RAM: teoría de la hiperpermeabilidad vascular mediada por TNF α , IL-1, histamina y β bronectina²⁰, degradación muscular en consecuencia de la reducción umbral convulsivo²⁰, inhibición del CYP1A2 por ciprofloxacino¹⁶ así como el posible papel del Ca^{2+} en esta RAM, no observada para quinolonas no fluoradas¹¹.

Para las polimixinas, se hallaron 3 casos independientes²²⁻²⁴. Se expusieron un total de 4 mecanismos explicativos: teoría de la lesión mitocondrial y/o neurotoxicidad²³ e inflamación de las células musculares por el aumento de la permeabilidad de la membrana celular y la lisis resultante²⁴.

En cuanto a los macrólidos, se incluyeron 2 casos²⁵⁻²⁶ proponiendo dos mecanismos: inhibición de isoenzimas del CYP450²⁵ y desarrollo del síndrome de hipersensibilidad a fármacos concomitante a rabdomiólisis²⁶.

Sobre trimetoprim-sulfametoxazol, localizamos 5 casos independientes²⁷⁻³¹. La RAM rabdomiólisis consta registrada en la ficha técnica de la AEMPS y FDA para pacientes VIH pero no en inmunocompetentes. Bujji A et al²⁹ describen el primer caso de rabdomiólisis por trimetoprim-sulfametoxazol en un paciente inmunocompetente.

Se sugirieron 2 mecanismos explicativos: teoría de la inducción de vasculitis por hipersensibilidad en músculo esquelético²⁷ y elevación del calcio libre intracelular (activación de proteasas y fosfolipasas y destrucción del tejido esquelético)²⁷.

En relación a linezolid, se incluyeron 2 casos³²⁻³³. Se propuso como mecanismo la presencia de disfunción mitocondrial secundaria a Síndrome de Leigh (mutación 13513G > A en el gen MT-ND5)³³.

Referente a daptomicina, se incluyeron un total de 8 casos independientes³⁴⁻⁴¹ en los que la posología más frecuente fue 6 mg/kg vía intravenosa (IV) cada 24h. No constan mecanismos explicativos de la RAM.

Con respecto a las tetraciclinas, se incluyó un sólo

Tabla 2: casos reportados de rabdomiólisis por antimicrobianos

Referencia (autor y año)	Localización	Características de pacientes	Características de tratamiento antibiótico	Tratamiento domiciliario	Secuencia temporal	Efecto retirada medicamento	Desenlace	Algoritmo causalidad	RAM en fichas técnicas	Observaciones
Fujii Y et al (1998) ⁹	Japón	Varón 85 años	ITU: Ciprofloxacino (no específica vía administración y posología)	No descrito	2 días	Mejoría	Resolución completa	No aplicado	AEMPS: No FDA: No	-
Baril L et al (1999) ¹⁰	Francia	Mujer 54 años	ITU: Ofloxacino 200 mg IV/12 h	Clonazepam, diltiazem	4 días	Mejoría	Resolución completa tras 7 días	Begaud	AEMPS: no comercializado FDA: SI	-
Guis S et al (2001) ¹¹	Francia	Varón 33 años	ITU: norfloxacino 800 mg VO/24 h	No recibe	3 días	Mejoría tras 4 semanas	Resolución completa tras 6 meses	No aplicado	AEMPS: si FDA: no	-Paciente susceptible de hipertermia maligna -Hipótesis fluor-rabdomiólisis
Petitjeans F et al (2003) ¹²	Francia	Mujer 77 años HTA, FA paroxística, EPOC	Neumonía: Levofloxacino 500 mg VO/24 h	Espirinolactona-altizida, irbesatán, furosemida, amiodarona y prednisona	6 días	No mejoría	Exitus	WHO Probable	AEMPS: SI FDA: SI	-
Hsiao SH et al (2005) ¹³	Taiwan	Varón 19 años	Celulitis periorbitaria: Ofloxacino 400 mg IV/12 h-levofloxacino 300 mg VO/12 h	Prednisona	5 días	Mejoría	Resolución completa 1 mes	Naranja probable	AEMPS: SI (levofloxacino) FDA: SI, ambos	-
Korzets A et al (2006) ¹⁴	Israel	Varón 68 años, trasplantado renal	Neumonía: Levofloxacino 250 mg VO/24 h	Colchicina, simvastatina, ciclosporina y prednisona	10 días	Mejoría	Resolución completa tras 14 días	No citado, se asume probable	AEMPS: SI FDA: SI	-
Pratish G et al (2008) ¹⁵	India	Mujer 50 años	ITU: gatifloxacino 200 mg IV/24 h	No recibe	3 días	Mejoría tras 24 horas	Resolución completa 5 días	Naranja probable	AEMPS: no comercializado FDA: no	-
Khammassi N et al (2011) ¹⁶	Túnez	Mujer 32 años	Pielonefritis aguda: Ciprofloxacino 1000 mg/24 h no específica vía administración	No descrito	3 días	Mejoría tras 2 semanas	Resolución completa	Begaud	AEMPS: No FDA: No	Mecanismo RAM: inhibición CYP1A2
Gupta A et al (2012) ¹⁷	EE.UU.	Mujer 77 años. DM, HTA, IRC en hemodiálisis	Neumonía: -Ambulatorio: levofloxacino (no específica posología) -Ingreso: Levofloxacino 750 mg IV 1 dosis seguido 500 mg VO/48 h	Clopidogrel, perindopril, amlodipino, bisoprolol, atorvastatina, insulina, calcitriol, calcio y eritropoyetina	2 días	Mejoría 3-5 días	Resolución completa tras 7 días	Naranja probable	AEMPS: SI FDA: SI	Se descarta causalidad atorvastatina
Sanjith et al (2012) ¹⁸	India	Mujer 75 años	ITU: Moxifloxacino 400 mg IV/24 h	No descrito	4 días	Mejoría	Resolución completa tras 4 días	Naranja probable	AEMPS: SI FDA: SI	-
Grisold AJ et al (2013) ¹⁹	Austria	Varón 64 años. SCASEST	Neumonía: Ciprofloxacino 400 mg IV/8 h	No descrito. Iniciada atorvastatina 80 mg/24 h por SCASEST	10 días	Mejoría	Resolución completa 2 meses	Naranja probable	AEMPS: No FDA: No	Se descarta causalidad atorvastatina

Tabla 2: casos reportados de rabdomiólisis por antimicrobianos (cont.)

Referencia (autor y año)	Localización	Características pacientes	Características tratamiento antibiótico	Tratamiento domiciliario	Secuencia temporal	Efecto retirada medicamento	Desenlace	Algoritmo causalidad	RAM en fichas técnicas	Observaciones
John F et al (2016) ²⁰	EE.UU.	Varón 52 años, HTA, rabdomiólisis previa por levofloxacino	Neumonía: Levofloxacino 750 mg/24 h no específica vía administración	No descrito	2 días	Mejoría	Resolución completa	No aplicado	AEMPS: Si FDA: Si	Explica dos hipótesis: mecanismo de esta RAM: reducción umbral convulsivo e hiperpermeabilidad vascular
Tziaras L et al (2016) ²¹	EE.UU.	Varón 56 años	ITU: Ciprofloxacino (no específica vía administración y posología)	Simvastatina	13 días	Mejoría	Resolución completa	No aplicado	AEMPS: No FDA: No	-
Evagelopoulou P et al (2007) ²²	Grecia	Mujer 35 años	Neumonía A. baumannii: Colistina (no específica vía administración y posología)	No descrito	2 días	Mejoría	Resolución completa tras 5 días	No aplicado	AEMPS: Si FDA: Si	-
Özkan G. et al (2012) ²³	Turquía	Mujer 49 años	Neumonía por Hantavirus + sobreinfección por Acinetobacter: Piperacilina-tazobactam 2.25 g IV/12 h + colistina 150 mg IV/8 h	No descrito	4 días	Mejoría	Resolución completa tras 3 semanas	No aplicado	AEMPS: Si FDA: Si	Mecanismo RAM: inflamación de las células musculares por aumento en permeabilidad de la membrana celular y la lisis resultante.
Ming Ni et al (2020) ²⁴	Shanghai	Mujer 70 años	Bacteriemia y neumonía por A. baumannii: Polimixina B 25 mg IV/12 h + Meropenem 500 mg IV/12 h	No descrito	5 días	Mejoría	Resolución completa	No aplicado	AEMPS: No comercializado FDA: Si	Se descarta causalidad meropenem. Mecanismo RAM: lesión mitocondrial y/o neurotoxicidad.
Brener ZZ et al (2009) ²⁵	EE.UU.	Hombre 45 años, debilidad muscular tras recibir claritromicina hace dos años	Sinusitis aguda: Claritromicina 500 mg VO/12 h	No descrito	6 días	Mejoría	Resolución completa tras 4 días	Naranjo Probable	AEMPS: Si FDA: No	Mecanismo RAM: inhibición CYP450
Kong Q et al (2012) ²⁶	India	Mujer 20 años	Acné: roxitromicina VO no específica posología	No descrito	7 días	Mejoría	Resolución completa tras 7 días	No aplicado	AEMPS: Si FDA: No	Mecanismo RAM: Síndrome de hipersensibilidad a fármacos y rabdomiólisis
Walker S et al (2006) ²⁷	EE.UU.	Hombre 39 años, VIH+	Neumonía por P. jirovecii+NAC: Levofloxacino 500 mg IV/24h, TMP-SMX (no específica posología/dosis)	lopinavir/ritonavir, tenofovir/emtricitabina	2 semanas	Mejoría	Resolución completa tras 6 meses	No aplicado	AEMPS: Si (en pacientes VIH) FDA: Si (en pacientes VIH)	- Se descarta causalidad lopinavir/ritonavir, tenofovir/emtricitabina.
Jen SP et al (2011) ²⁸	EE.UU.	Hombre 33 años, VIH+	- Primer ingreso: diagnóstico VIH+, fluconazol, azitromicina y TMP-SMX 1600/800 mg VO /24h (profilaxis P. jirovecii) - Segundo ingreso: Fluidoterapia, analgésicos, esomeprazol, HBPM	-Alta primer ingreso: etavirenz, emtricitabina/tenofovir -Entre ingresos, desde atención primaria: Reanudada TAR, TMP-SMX, azitromicina. -Alta segundo ingreso: atovacuonam(profilaxis P. jirovecii) y azitromicina	-Primer ingreso: 5 días - Segundo ingreso: 3 semanas	Mejoría	Resolución completa	Naranjo probable	AEMPS: Si (en pacientes VIH) FDA: Si (en pacientes VIH)	Mecanismos RAM: -Vasculitis por hipersensibilidad en músculo esquelético. - Elevación del calcio libre intracelular(activación de proteasas y fosfolipasas y destrucción del tejido esquelético).

Tabla 2: casos reportados de rabdomiólisis por antimicrobianos (cont.)

Referencia (autor y año)	Localización	Características de pacientes	Características de tratamiento antibiótico	Tratamiento domiciliario	Secuencia temporal	Efecto retirada medicamento	Desenlace	Algoritmo causalidad	RAM en fichas técnicas	Observaciones
Ainapurapu B et al (2014) ²⁹	EE.UU.	Mujer 40 años	ITU: TMP-SMX VO (no especifica posología)	No descrito	2 días	Mejoría	Resolución completa	Naranja probable	AEMPS: Sí (en VIH) FDA: Sí (en VIH)	Primer caso en paciente inmunocompetente
Petrov M et al (2014) ³⁰	EE.UU.	Hombre 64 años	ITU: TMP-SMX 40/800 mg VO/24 h	Ibuprofeno, celecoxib, piroxicam, metazolil sódico, preparado comercial (ácido acetilsalicílico + fenacetina + cafeína), ketorolaco y meloxicam	16 días	Mejoría	Resolución completa	No aplicado	AEMPS: Sí (en VIH) FDA: Sí (en VIH)	-
Sparandeo M et al (2019) ³¹	EE.UU.	Hombre 41 años	ITU: TMP-SMX 160mg /800 mg VO/24 h	No descrito	4 días	Mejoría	Resolución completa tras 8 días	No aplicado	AEMPS: Sí (en VIH) FDA: Sí (en VIH)	-
Carroll MW et al (2012) ³²	República de Corea	Varón 37 años	Tuberculosis: Linezolid 600 mg/24 h Posteriormente 300 mg/24h. No específica vía de administración.	Cicloserina, protonamida, daritromicina, levofloxacino, piridoxina, ranitidina.	155 días	Mejoría	Resolución completa	Naranja probable	AEMPS: No FDA: No	Se reinicia linezolid con buena tolerancia
Primiano G et al (2021) ³³	Italia	Mujer 24 años Síndrome de Leigh (mutación 13513G > A en el gen MT-ND5)	Neumonía por SARM Linezolid 600 mg dos veces/día No específica vía de administración	No descrito	12 h	Mejoría	Resolución completa	No aplicado	AEMPS: No FDA: No	-
Papadopoulos S. et al (2006) ³⁴	EE.UU.	Mujer 45 años. LMA.	Bacteriemia <i>E. faecium</i> : Daptomicina 550 mg IV (6 mg/kg) /24 h	No descrito	10 días	Mejoría	Resolución completa tras 14 días	Naranja Probable	AEMPS: Sí FDA: Sí	Otras causas de rabdomiólisis: citarabina dosis altas, anfotericina B lipídica, hipocalcemia y bacteriemia.
Kazony A. et al (2006) ³⁵	EE.UU.	Mujer 53 años. DM, HTA y enfermedad vascular periférica.	Discitis y osteomielitis: Daptomicina 360 mg IV (6 mg/kg) /24 h	Ningún fármaco conocido concomitante que induzca rabdomiólisis.	10 días	Mejoría	Resolución completa	No aplicado	AEMPS: Sí FDA: Sí	Dosis única diaria puede no ser completamente protectora. Las RAM musculares aditivas de otros fármacos no son necesarias para que induzca miopatía.
Edwards CM (2006) ³⁶	EE.UU.	Mujer 33 años. Bypass gástrico.	Infección herida quirúrgica: Daptomicina 4 mg/kg IV/24 h	Amoxicilina-clavulánico, TMP-SMX, hidrocodona/acetaminofén	2 días	Mejoría	Resolución completa tras 14 días	No aplicado	AEMPS: Sí FDA: Sí	Leve aumento de transaminasas constante sin causa aparente.
Sbrana F et al (2010) ³⁷	Italia	Mujer 70 años. Obesidad severa, DM tipo 2, bronquitis asmática, FA, dislipidemia válvula aórtica protésica biológica.	Endocarditis <i>Enterococcus faecalis</i> : Daptomicina 6 mg/kg IV/12 h. (por error administración)	Estratina (no se indica cual)	9 días	Mejoría	Resolución completa tras 5 días	No aplicado	AEMPS: Sí FDA: Sí	Concentraciones plasmáticas superiores a las descritas para una dosis diaria, lo que indica una importante acumulación del fármaco en ausencia de IR.

Tabla 2: casos reportados de rabdomiólisis por antimicrobianos (cont.)

Referencia (autor y año)	Localización	Características de pacientes	Características de tratamiento antibiótico	Tratamiento domiciliario	Secuencia temporal	Efecto retirada medicamento	Desenlace	Algoritmo causalidad	RAM en fichas técnicas	Observaciones
Ferrera C et al (2012) ³⁸	España	Mujer 33 años. Prótesis mecánicas (aórtica y tricúspide).	Endocarditis por <i>Staphylococcus epidermidis</i> ; Daptomicina 10 mg/kg IV /24 h	No descrito	3 días	Mejoría	Resolución completa	Naranjo Probable	AEMPS: SI FDA: SI	Sistema de Evaluación de Causalidad en Inducidos por Drogas María y Victorino: 12 puntos (posible lesión hepática), Niveles transaminasas lesión hepatocelular leve inducida por fármacos.
King ST et al (2014) ³⁹	EE.UU.	Mujer 46 años, obesidad, DM tipo 2, HTA.	Osteomielitis: Daptomicina IV 700 mg (6 mg/kg) IV/24 h	Glipizida, metformina, olmesartán, amlodipino	9 días	Mejoría	Resolución completa tras 2 meses	Naranjo Probable	AEMPS: SI FDA: SI	Segundo caso informado de rabdomiólisis y DILI secundario al uso de daptomicina
Greco CS et al (2016) ⁴⁰	EE.UU.	Mujer 64 años. Cirrosis inducida por metotrexato, artritis psoriásica grave.	Infección protéica por <i>Streptococcus viridans</i> : Daptomicina IV (no específica posología)	Ustekinumab	No especificada, poco después del inicio.	Mejoría	Resolución completa tras 14 días	No consta	AEMPS: SI FDA: SI	
Ramírez-Martín R et al (2018) ⁴¹	España	Varón 86 años. HTA, FA, polimialgia reumática, ICC e insomnio	Discitis lumbar: Daptomicina 350 mg IV /24 h	Prednisona, omeprazol, bisoprolol, acenocumarol, furosemida y lormetazepam.	3 días	Mejoría	Resolución completa tras 20 días	Karch-Lasagna probable	AEMPS: SI FDA: SI	

A. Baumannii: *Acinetobacter baumannii*, AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios, CPK: creatinin-fosfokinasa, DILI: lesión hepática inducida por fármacos, DM: diabetes mellitus, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, FA: fibrilación auricular, FDA: Food and Drug Administration, HBPM: Heparina de bajo peso molecular, HTA: Hipertensión Arterial, ICC: insuficiencia cardiaca congestiva, IRC: insuficiencia renal crónica, IR: insuficiencia renal, ITU: Infección del tracto urinario, IV: vía intravenosa, LMA: leucemia mieloide aguda, NAC: neumonía adquirida en la comunidad, *P. jirovecii*: *Pneumocystis jirovecii*, RAM: reacción adversa a medicamentos, *SARM*: *Staphylococcus aureus meticilin resistente*, SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del ST, TAR: terapia antirretroviral, TMP-SMX: trimetoprim/sulfametoxazol, WHO: World Health Organization, VIH: virus de inmunodeficiencia humana adquirida, VO: vía oral.

caso⁴² de una mujer de 20 años con acné tratada con minociclina vía oral, sin posología especificada. No recibió tratamientos concomitantes. La duración de exposición hasta el comienzo de los síntomas fue de 42 días.

Se suspendió minociclina, iniciando tratamiento con dexametasona y antihistamínico, con mejoría de síntomas hasta resolución completa. No se aplicó algoritmo de causalidad.

Esta RAM no figuraba ni en la ficha técnica de la AEMPS ni FDA.

Se propuso un mecanismo explicativo de la misma la realización de actividad física intensa en el contexto de un síndrome de hipersensibilidad no resuelto.

DISCUSIÓN:

Nuestra revisión aporta evidencia sobre la existencia de ciertos antibióticos asociados a este efecto adverso, a priori no tan conocidos. Para daptomicina, en la que el riesgo de rabdomiólisis está establecido, según su ficha técnica⁴³, el nivel de CPK debe controlarse al iniciar el tratamiento y semanalmente mientras se mantenga. La contribución al campo de los resultados de nuestra revisión subrayan la necesidad de aumentar la frecuencia de monitorización en pacientes críticos y/o aquellos que no puedan informar síntomas de miopatía y/o con deterioro de la función renal. Es necesario vigilar signos y/o síntomas de miopatía diariamente durante el tratamiento y monitorizar las transaminasas por el papel que la daptomicina podría jugar en el daño hepático.

Para las quinolonas no se recoge recomendación de monitorización en su ficha técnica. Si bien, ante la sospecha de rabdomiólisis, debe realizarse una valoración individualizada de la necesidad de monitorización de CPK, función renal y transaminasas en pacientes con factores riesgo adicionales de rabdomiólisis (medicamentos concomitantes, insuficiencia renal, edad avanzada, bajo peso, género femenino, entre otros) ya que podría resultar de utilidad para anticipar nuestras actuaciones valorando reducir la dosis o seleccionando un tratamiento antibiótico alternativo.

El perfil de pacientes que padecieron esta RAM en los casos localizados pertenecieron en su mayoría al género femenino destacando a mayores la prescripción de estas en un porcentaje no despreciable de los mismos.

Los resultados de nuestra revisión indican que, con el objetivo de minimizar los factores relacionados con la rabdomiólisis por antimicrobianos, se debe prestar espe-

cial atención a: tratamientos concomitantes (domicilio e ingreso), alteraciones en la función renal, dosis diaria e intervalo administración, condiciones concomitantes y alteraciones electrolíticas³⁴. Este trabajo contribuye a incrementar el conocimiento sobre posibles factores de riesgo que podrían jugar un papel en la causalidad o desarrollo de esta reacción adversa. De todos modos, se precisan más estudios para establecer un perfil individualizado de los factores de riesgo para cada antimicrobiano de forma análoga a los ya descritos para las miopatías por estatinas (edad avanzada, género femenino, complexión delgada, historia de elevación de CPK, antecedentes familiares de miopatía, altas dosis de estatinas, metabolismo e interacciones, entre otros)⁴⁴.

La precaución debe incrementarse al combinarse varios medicamentos que produzcan rhabdomiólisis por su efecto aditivo. En este sentido, son diversas las publicaciones sobre rhabdomiólisis derivadas de combinación de antibióticos con otros medicamentos⁴⁵⁻⁴⁹. Además, para daptomicina se han publicado casos asociados a su uso concomitante con otros medicamentos, entre los que destacan las estatinas⁵⁰⁻⁵¹.

Por ello, cobra especial relevancia registrar todo el tratamiento del paciente, tanto domiciliario como administrado durante el ingreso, con el objetivo de detectar nuevas interacciones medicamentosas relevantes que no hayan sido descritas con anterioridad como inductoras de rhabdomiólisis. En este marco, la educación sanitaria se posiciona como una importante herramienta de prevención frente a la automedicación, incluyendo los antibióticos por el riesgo de interacciones graves.

Destacamos una interesante herramienta de ayuda al profesional sanitario, un atlas de rhabdomiólisis inducida por medicamentos "Drug-Induced Rhabdomyolysis Atlas (DIRA)"⁵², que incluye un listado de medicamentos autorizados por la FDA clasificados en 4 niveles de severidad según su potencial para producir rhabdomiólisis teniendo en cuenta las propiedades del medicamento y los datos recogidos postcomercialización. A la hora de generar nuevas evidencias se hace imprescindible recordar la obligatoriedad de notificación de los efectos adversos por parte de los profesionales sanitarios en la fase de postcomercialización, así como la necesidad de difundir a la comunidad científica nuestras experiencias con el objetivo de generar nuevas evidencias.

Respecto al establecimiento de la relación causal, en la actualidad, no existen algoritmos específicos para el diagnóstico de rhabdomiólisis medicamentosas. Entre los más aceptados se encuentra el de Naranjo, especialmente si se trata de reacciones adversas no conocidas⁵³. Los resultados de nuestra revisión ponen de manifiesto una falta de uniformidad en la aplicación de algoritmos de causalidad siendo el de Naranjo el más utilizado. Si bien, el desarrollo de guías por parte de equipos de trabajo multidisciplinar, se posiciona como una valiosa estrategia a la hora de definir algoritmos diagnósticos entre los que se puede incluir la detección de polimorfismos genéticos por jugar un papel importante en el desarrollo de esta RAM.

Por otro lado, se fomentaría la detección precoz de este efecto adverso reduciendo su morbimortalidad, no obstante, son precisos más estudios que confirmen esta hipótesis. Asimismo, la incorporación del farmacéutico al equipo asistencial constituye una práctica fundamen-

tal para asegurar una adecuada monitorización de los efectos adversos de los medicamentos así como realizar una valoración individualizada de la necesidad de interrupción y/o modificación de los tratamientos debido a condiciones clínicas intercurrentes o interacciones medicamentosas concomitantes.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, Kaye AD. Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *The Ochsner journal*. 2015;15(1): 58-69.
- 2.- Cortés R, Kleinstaub K, Paz Vargas C, Avaria MA. Rhabdomiólisis metabólica: actualización. *REV. MED. CLIN. CONDES*. 2018; 29(5): 553-559. doi:10.1016/j.rmcl.2018.08.003
- 3.-Wen Z, Liang Y, Hao Y, Delavan B, Huang R, Mikailov M, et al. Drug-Induced Rhabdomyolysis Atlas (DIRA) for idiosyncratic adverse drug reaction management. *Drug discovery today*. 2019;24(1), 9-15. doi:10.1016/j.drudis.2018.06.006
- 4.- Mendes P, Robles PG, Mathur S. Statin-induced rhabdomyolysis: a comprehensive review of case reports. *Physiother Can*. 2014 Spring;66(2):124-32. doi: 10.3138/ptc.2012-65
- 5.-Safitri N, Aina MF, Pitaloka DAE, Abdulah R. A Narrative Review of Statin-Induced Rhabdomyolysis: Molecular Mechanism, Risk Factors, and Management. *Drug Healthc Patient Saf*. 2021;13:211-219. doi: 10.2147/DHPS.S333738
- 6.-García-Sabina A, Gulín-Dávila J, Sempere-Serrano P, González-Juanatey C, Martínez-Pacheco R. Consideraciones específicas en la prescripción e intercambio terapéutico de estatinas. *Farm Hosp*. 2012;36(2):97-108. doi: 10.1016/j.farma.2011.02.010
- 7.-Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMSPH. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2012; 30(1):22.e1-22.e23. doi:10.1016/j.eimc.2011.09.018
- 8.-Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372: n160. doi: 10.1136/bmj.n160
- 9.-Fujii Y, Higashi K, Enomoto S, Okada M, Yamane H, Tsujiuchi K. A case of rhabdomyolysis apparently induced by ciprofloxacin hydrochloride, complicated by acute renal failure. *和歌山医学*. 1998; 49(3):361-366.
- 10.-Baril L, Maisonobe T, Jasson-Molinier M, Haroche J, Bricaire F, Caumes E. Acute rhabdomyolysis during treatment with ofloxacin-a case report. *Clin Infect Dis*. 1999; 29(6):1598-9. doi: 10.1086/313551
- 11.-Guis S, Jouglard J, Kozak-Ribbens G, Figarella-Branger D, Vanuxem D, Pellissier JF, et al. Malignant hyperthermia susceptibility revealed by myalgia and rhabdomyolysis during fluoroquinolone treatment. *J Rheumatol*. 2001; 28(6):1405-6.
- 12.-Petitjeans F, Nadaud J, Perez JP, Debien B, Olive F, Villeveille T, et al. A case of rhabdomyolysis with fatal outcome after a treatment with levofloxacin. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003; 59(10):779-80. doi: 10.1007/s00228-003-0688-x
- 13.-Hsiao SH, Chang CM, Tsao CJ, Lee YY, Hsu MY, Wu TJ. Acute rhabdomyolysis associated with ofloxacin/levofloxacin therapy. *Ann Pharmacother*. 2005 Jan; 1(1):146-9. doi: 10.1345/aph.1E285
- 14.-Korzets A, Gafter U, Dicker D, Herman M, Ori Y. Levofloxacin and rhabdomyolysis in a renal transplant patient. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21(11):3304-5. doi: 10.1093/ndt/gfl396
- 15.-George P, Das J, Pawar B, Badyal D. Gatifloxacin-induced rhabdomyolysis. *J Postgrad Med*. 2008; 54(3):233-4. doi: 10.4103/0022-3859.41813
- 16.-Hammassi N, Abdelhedi H, Mohsen D, Ben Sassi M, Cherif O. Rhabdomyolysis et insuffisance rénale aiguë sous traitement par ciprofloxacin [Rhabdomyolysis and acute renal failure secondary to ciprofloxacin therapy]. *Thérapie*. 2012; 67(1):67-8. doi: 10.2515/therapie/2012005
- 17.-Gupta A, Guron N, Harris M, Bell R. Levofloxacin-induced rhabdomyolysis in a hemodialysis patient. *Hemodial Int*. 2012; 16(1):101-3. doi: 10.1111/j.1542-4758.2011.00592.x
- 18.-Sanjith S, Raodeo A, Clerk A, Pandit R, Karnad DR. Moxifloxacin-induced rhabdomyolysis. *Intensive Care Med*. 2012; 38(4):725. doi: 10.1007/s00134-012-2502-7
- 19.-Grisold AJ, Hoenigl M, Ovcina I, Valentin T, Fruhwald S. Ventilator-associated pneumonia caused by OXA-48-producing *Escherichia coli* complicated by ciprofloxacin-associated rhabdomyolysis. *J Infect Chemother*.

- 2013;19(6):1214-7. doi: 10.1007/s10156-013-0628-3
- 20.-John F, Oluronbi R, Pitchumoni CS. Levofloxacin-induced rhabdomyolysis: a case report. *J Med Case Rep.* 2016;10(1):235. doi: 10.1186/s13256-016-1004-6
- 21.-Trasar L, Mirza N, Lisawat P, Raut R, Shih W. Thrombotic thrombocytopenic purpura and rhabdomyolysis associated with ciprofloxacin use. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(5):A1-A118.
- 22.-Evagelopolou P, Katsaros A, Myrianthefs P, Karatzas S, Boutzouka E, Filidissis G, et al. Colistin and rhabdomyolysis: a causative agent or an innocent bystander? *Intensive Care Med.* 2007;33(3):556-7. doi: 10.1007/s00134-006-0515-9
- 23.-Özkan G, Ulusoy Ş, Gazioğlu S, Cansız M, Kaynar K, Ari D. Rhabdomyolysis and severe muscle weakness secondary to colistin therapy. *Ren Fail.* 2012;34(7):926-9. doi: 10.3109/0886022X.2012.684513
- 24.-Ni M, Meng X, Wang L, Zhao Y, Yu M, Shi S. Polymyxin B-induced rhabdomyolysis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2020;23;99(43):e22924. doi: 10.1097/MD.00000000000022924
- 25.-Brener ZZ, Bilik I, Khorets B, Winchester JF, Bergman M. Rhabdomyolysis following clarithromycin monotherapy. *Am J Med Sci.* 2009;338(1):78. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31819e221f
- 26.-Kong Q, Sang H, Zhang M, Zeng M, Hu WX, Deng DQ, et al. Rhabdomyolysis associated with roxithromycin hypersensitivity syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;78(2):197-9. doi: 10.4103/0378-6323.93645
- 27.-Walker S, Norwood J, Thornton C, Schaberg D. Trimethoprim-sulfamethoxazole associated rhabdomyolysis in a patient with AIDS: case report and review of the literature. *Am J Med Sci.* 2006;331(6):339-41. doi: 10.1097/00000441-200606000-00011
- 28.-Jen SP, Sharma R. Trimethoprim-sulfamethoxazole-associated rhabdomyolysis in an HIV-infected patient. *Int J STD AIDS.* 2011;22(7):411-2. doi: 10.1258/ijsa.2009.009516
- 29.-Ainapurapu B, Kanakadandi UB. Trimethoprim-sulfamethoxazole induced rhabdomyolysis. *Am J Ther.* 2014;21(3):e78-9. doi: 10.1097/MJT.0b013e31824567fe
- 30.-Petrov M, Yatsynovich Y, Lionte C. An unusual cause of rhabdomyolysis in emergency setting: challenges of diagnosis. *Am J Emerg Med.* 2015;33(1):123.e1-3. doi: 10.1016/j.ajem.2014.05.041
- 31.-Sperandeo M, Pantic D, Army J. Acute Toxin-mediated Rhabdomyolysis During Treatment With Trimethoprim-sulfamethoxazole. *Clin Pract Cases Emerg Med.* 2019;3(4):357-360. doi: 10.5811/cpcem.2019.7.42688
- 32.-Carroll MW, Choi H, Min S, Hwang S, Park H, Song T, et al. Rhabdomyolysis in a patient treated with linezolid for extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2012 ;54(11):1624-7. doi: 10.1093/cid/cis293
- 33.-Primiano G, Servidei S. A severe linezolid-induced rhabdomyolysis and lactic acidosis in Leigh syndrome. *J Inher Metab Dis.* 2021;44(1):4-5. doi: 10.1002/jimd.12328.
- 34.-Papadopoulos S, Ball MA, Liewer SE, Martin CA, Winstead PS, Murphy BS. Rhabdomyolysis during Therapy with Daptomycin. *Clinical Infectious Diseases.* 2006;42(12): e108-e110. doi: 10.1086/504379
- 35.-Kazory A, Dibadj K, Weiner ID. Rhabdomyolysis and acute renal failure in a patient treated with daptomycin. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2006 57(3):578-579. doi:10.1093/jac/dki476
- 36.-Edwards CM, King K, Garcia RJ. Early-onset rhabdomyolysis associated with daptomycin. *Infectious Diseases in Clinical Practice.* 2006; 14(5): 327-328.
- 37.-Sbrana F, Di Paolo A, Pasanisi EM, Tagliaferri E, Arvia C, Puntoni M, et al. Administration interval and daptomycin toxicity: a case report of rhabdomyolysis. *J Chemother.* 2010;22(6):434-5. doi: 10.1179/joc.2010.22.6.434
- 38.-Ferrera C, Vilacosta I, Vivas D, Olmos C. Miopatía grave por daptomicina [Severe daptomycin-induced myopathy]. *Med Clin (Barc).* 2012;139(3):138-139. doi:10.1016/j.medcli.2011.12.001
- 39.-King ST, Walker ED, Cannon CG, Finley RW. Daptomycin-induced rhabdomyolysis and acute liver injury. *Scand J Infect Dis.* 2014;46(7):537-540. doi:10.3109/00365548.2014.901555
- 40.-Greco CS, Veldi S. Rhabdomyolysis and drug-induced liver injury secondary to daptomycin use. *Infectious Diseases in Clinical Practice.* 2016; 24(3): e11-e12.
- 41.-Ramírez-Martín R, Pérez-Rodríguez P, Rico-Nieto A, Mauleón-Ladrero C. Rabdomiólisis de inicio precoz e insuficiencia renal aguda asociadas a daptomicina. Caso clínico y revisión de la literatura [Early onset rhabdomyolysis and acute renal failure associated with the administration of daptomycin. A Case report and literature review]. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2018;53(6):362-363. doi:10.1016/j.regg.2018.05.008
- 42.-Rahman Z, Weinberg J, Scheinfeld N. Minocycline hypersensitivity syndrome manifesting with rhabdomyolysis. *Int J Dermatol.* 2002;41(8):530-1. doi: 10.1046/j.1365-4362.2002.15636.x
- 43.-Ficha técnica AGEMED de Cubicin © Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/05328002/FT_05328002.html [Consultado 2/01/2022]
- 44.-Forcadell-Peris MJ, Diego-Cabanes C. Rabdomiólisis secundaria a simvastatina y fenofibrato. *Semergen.* 2014;40(4):91-4. doi: 10.1016/j.semerg.2014.01.007
- 45.-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 Dec;44(6):966-969. doi: 10.1111/jcpt.13010
- 46.-Sawant RD. Rhabdomyolysis due to an uncommon interaction of ciprofloxacin with simvastatin. *Can J Clin Pharmacol.* 2009 Winter;16(1):e78-9.
- 47.-Bataillard M, Beyens MN, Mounier G, Vergnon-Miszczycha D, Bagheri H, Cathebras P. Muscle Damage Due to Fusidic Acid-Statins Interaction: Review of 75 Cases From the French Pharmacovigilance Database and Literature Reports. *Am J Ther.* 2019;26(3):e375-e379. doi: 10.1097/MJT.0000000000000679
- 48.-Patel AM, Shariff S, Bailey DG, Juurlink DN, Gandhi S, Mamdani M, et al. Statin toxicity from macrolide antibiotic coprescription: a population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2013 ;158(12):869-76. doi: 10.7326/0003-4819-158-12-201306180-00004
- 49.-Fernández-Ferreiro A, Pose-Reino A, Martínez-Bahamonde F, Paris M, Guemas E, González-Barcia M, Lamas MJ. Serotonin syndrome, rhabdomyolysis and convulsion associated with drug interaction between venlafaxine and amoxicillin/clavulanic acid. *Actas Esp Psiquiatr.* 2016 Sep;44(5):193-202.
- 50.-Dare RK, Tewell C, Harris B, Wright PW, Van Driest SL, Farber-Eger E, et al. Effect of Statin Coadministration on the Risk of Daptomycin-Associated Myopathy. *Clin Infect Dis.* 2018;67(9):1356-1363. doi: 10.1093/cid/ciy287
- 51.-Bland CM, Bookstaver PB, Thomas S. Successful re-challenge of daptomycin therapy after initial rhabdomyolysis with co-administration of simvastatin. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;38(6):549-50. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2011.08.003
- 52.-Wen Z, Liang Y, Hao Y, Delavan B, Huang R, Mikailov M, Tong W, Li M, Liu Z. Drug-Induced Rhabdomyolysis Atlas (DIRA) for idiosyncratic adverse drug reaction management. *Drug Discov Today.* 2019;24(1), 9-15. doi: 10.1016/j.drudis.2018.06.006
- 53.-Kyönten M, Briones I, Lagos X, Vargas S. Comparación de dos métodos de evaluación de causalidad de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM). 2003-2009. *Rev Med Chile.* 2015; 143(7): 880-886. doi:10.4067/S0034-98872015000700009

