



Carta al Director

Fracaso renal agudo por rabdomiólisis en relación con abiraterona y rosuvastatina

Acute renal failure due to rhabdomyolysis in relation to abiraterone and rosuvastatin

Sr. Director:

La asociación entre fracaso renal agudo (FRA) y rabdomiólisis es bastante frecuente. Dependiendo de la comorbilidad del paciente, se ha descrito una asociación entre casos de rabdomiólisis y FRA de hasta el 30%^{1,2}. Distinguimos entre causas traumáticas y no traumáticas de rabdomiólisis. Es reseñable que las causas no traumáticas asociadas a fármacos y fármacos de uso habitual representan hoy en día un porcentaje de casos en aumento. Además, se han descrito factores de riesgo asociados, como la edad avanzada, la enfermedad renal crónica, la diabetes, el hipotiroidismo, las miopatías inflamatorias o metabólicas y los traumatismos. En una población progresivamente más envejecida y además polimedica, la posibilidad de interacciones farmacológicas es más frecuente. Comunicamos un caso alusivo.

Varón de 89 años, exfumador e hipertenso, con estenosis aórtica moderada, hipotiroideo, dislipidémico, con enfermedad renal crónica estadio G3bA1 (creatinina basal: 1,9 mg/dl; filtrado glomerular [FG] CKD-EPI: 32 ml/min/1,73 m²) y apnea del sueño; ingresa en el hospital con una rabdomiólisis severa. Tuvo un ictus lacunar 10 años antes con una ataxia-hemiparesia residual y un carcinoma in situ de vejiga grado IV, tratado mediante resección transuretral (RTU). Fue diagnosticado 12 años antes, de un adenocarcinoma prostático grado IV, tratándose con radioterapia en combinación con hormonoterapia. Recibió un segundo tratamiento con radioterapia y triptorelina bianual, 5 años antes, debido a la progresión bioquímica con aparición de metástasis óseas.

Hacia un año tuvo un episodio de rabdomiólisis severa (creatinina fosfocinasa [CPK] 13.000 IU/l), secundario a una caída accidental con traumatismo, que se acompañó de FRA AKIN III no oligúrico y buena respuesta a tratamiento conservador. En ese momento estaba en tratamiento con levotiroxina, candesartán, hidroclorotiazida, ácido acetilsalicílico, rosuvastatina, triptorelina y omeprazol. Un mes antes, debido a la progresión de la enfermedad (nódulos pulmonares, linfadenopatías

retrocrurales y retroperitoneales), comenzó una nueva línea de tratamiento con abiraterona 1.000 mg/24 h por vía oral y prednisona. Además del tratamiento descrito, estaba con los siguientes fármacos: calcifediol, carbonato cálcico, bisoprolol, cetirizina y denosumab.

Un año después, ingresa en el hospital tras una caída accidental con una contusión lumbar. Se objetiva además un FRAA y rabdomiólisis severa (tabla 1). Se excluye la uropatía obstructiva mediante una ecografía renal. Se inicia tratamiento de soporte, con escasa respuesta y desarrollo progresivo de insuficiencia cardíaca congestiva, requiriendo hemodiálisis aguda y ultrafiltración a partir del tercer día de ingreso. La CPK se normaliza al décimo día del ingreso. A pesar de la recuperación clínica, el paciente continúa dependiente de hemodiálisis.

La abiraterona es un inhibidor del CYP17A1 aprobado por la Food and Drug Administration en el 2011 para el cáncer de próstata metastásico. Bloquea la síntesis de andrógenos en la próstata, los testículos y las glándulas adrenales, ocasionando mediante la inhibición de la enzima 17 α hidroxilasa, el incremento en la síntesis de ACTH y mineralocorticoides. Esto puede inducir hipopotasemia, diarrea, elevación de la presión arterial, edema y deterioro de la función hepática. No interacciona directamente con el metabolismo de las estatinas, pero inhibe a un transportador: el polipéptido hepático transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), dependiente del gen SLCO1B1, que es un sustrato para la rosuvastatina. Esto puede dificultar su absorción hepática y provocar un aumento de sus niveles. Además, sabemos que en ciertas variantes polimórficas en las que la actividad de transporte está genéticamente reducida^{3,4}, puede inducir un incremento en la concentración de la rosuvastatina, con riesgo de toxicidad y rabdomiólisis. Se absorbe rápidamente por vía oral y se metaboliza casi exclusivamente en el hígado, uniéndose en un 99% a proteínas plasmáticas y alcanzando una concentración plasmática máxima a las 2 h. Su metabolismo hepático utiliza 2 vías enzimáticas: el citocromo p450 (CYP) 3A4 y la sulfotransferasa (SULT) 2A1. La excreción se realiza fundamentalmente a

Tabla 1 – Evolución de los parámetros analíticos

	23 días antes del ingreso	Al día del ingreso	+ 1	+ 3	+ 8	+ 11	+ 14	+ 16	Al alta
Análítica									
Cr (mg/dl)/TFG CKD EPI (ml/min/1,73 m ²)	1,9 (29)	9,5 (4,0)	10,3 (4,0)	9,8 (4,0)	7 (6,0)	5,3 (9,0)	4,6 (10,0)	4,3 (12)	4,6 (17)
CPK (UI/l)	32	91.012	> 100.000	28.193	4.530	415	–	96	–
AST (U/l)		592	550	422	229	81	48	35	18
ALT (U/l)	12	189	179	190	230	145	86	58	24
LDH (U/l)	198	–	1.115	873					
Bicarbonato (mmol/l)	–	15,8	17,3	17,3	27	21,6	22,6	23,2	22,9
Hb (g/dl)	11	10,2	9,3	9,1	8,9	8,4	10,1	9	9,6
LC (103/μl)	7,5	11,9	8,24	9,21	10,2	8,3	8,8	8,3	9,9
PCR (mg/l)	–	67,7	83,7	196	112	85	71	72	17
D-dímero (μg/l)	–	–	–	25.600	9.320	22.060	–	20.450	–
Sodio (mmol/l)	139	123	126	132	139	139	137	140	142
Potasio (mmol/l)	4,4	5,1	4,9	4,3	4,6	3,6	3,2	3	3,4
Calcio corregido (mg/dl)	8,9	–	7,9	9	10,5	10,5	9,9	10,1	9,2
Fósforo (mg/dl)	2,9	–	6,6	7,5	4,3	2,7	2,8	2,7	3,8
Muestra simple de orina									
pH		5,5	–	–	–	–	–	–	–
Densidad (g/l)		1.020	–	–	–	–	–	–	–
Hematíes (cél./μl)		200	–	–	–	–	–	–	–
Proteinuria por tira (mg/dl)		> 300	–	–	–	–	–	–	–
P/C (g)		6,2			13	–	–	–	1,75

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; Cr: creatinina plasmática; TGF CKD-EPI: filtrado glomerular estimado mediante CKD-EPI; CPK: creatina fosfocinasa; Hb: hemoglobina; LC: leucocitos; LDH: lactato deshidrogenasa; P/C: ratio proteinuria/creatinuria; PCR: proteína C reactiva; TFG: filtrado glomerular.

través de las heces, siendo excretada en menos de un 5% por vía urinaria⁵. Marbury et al.⁵ estudian el metabolismo de abiraterona en la insuficiencia renal grave y concluye que no hay diferencias farmacocinéticas apreciables en la clínica entre pacientes con función renal conservada e insuficiencia renal.

Se han descrito en la literatura unos pocos casos de la administración de abiraterona en pacientes con FRA avanzado y en hemodiálisis. Sin embargo, a pesar de ser anecdótico avalaría su seguridad^{6,7}.

A fecha de hoy, se han publicado 3 casos de rabdomiólisis inducida por abiraterona junto con rosuvastatina^{1,2,8}. En 2 de esos casos, se asocia además de la rosuvastatina, un tercer fármaco: el denosumab. En nuestro caso, el paciente presentaba 7 puntos de la escala de interacciones de Horn y 6 en la escala de efectos indeseables de Naranjo^{9,10}, lo que otorga un criterio de probabilidad significativo a nuestro caso.

El paciente inició con rabdomiólisis severa que indujo FRA, requiriendo hemodiálisis. Se podría hipotetizar que la abiraterona desencadenó un fallo hepático que provocó un aumento de concentración de rosuvastatina y de ella misma. En un paciente anciano con hipotiroidismo, insuficiencia renal previa, tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y diuréticos, deshidratación, inmovilidad prolongada por sus secuelas neurológicas y polifarmacia (13 fármacos), la posibilidad de interacciones es muy alta¹¹. Este caso ilustra la importancia de hacer un seguimiento estrecho en pacientes polimedicados con elevada comorbilidad, y a aquellos con fármacos inductores de rabdomiólisis.

Financiación

Los autores del estudio declaran que no han percibido ningún tipo de financiación para la realización del mismo.

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran que no hay conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Neyra JA, Rocha NA, Bhargava R, Vaidya OU, Hendricks AR, Rodan AR. Rhabdomyolysis-induced acute kidney injury in a cancer patient exposed to denosumab and abiraterone: a case report. *BMC Nephrol.* 2015;16, <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-015-0113-6>.
- Dineen M, Hansen E, Guancial E, Sievert L, Sahasrabudhe D. Abiraterone-induced rhabdomyolysis resulting in acute kidney injury: A case report and review of the literature. *J Oncol Pharm Pract.* 2018;24:314–8.
- Romaine SPR, Bailey KM, Hall AS, Balmforth AJ. The Influence of SLC01B1 (OATP1B1) Gene Polymorphisms on Response to Statin Therapy. *Pharmacogenomics J.* 2010;10:1–11, <http://dx.doi.org/10.1038/tpj.2009.54>. Epub 2009 Nov 3.
- Van de Steeg E, Greupink R, Schreurs M, Nooijen IH, Verhoeckx KC, Hanemaaijer R, et al. Drug-drug interactions

- between rosuvastatin and oral antidiabetic drugs occurring at the level of OATP1B1. *Drug Metab Dispos.* 2013;41:592-601.
5. Marbury T, Lawitz E, Stonerock R, Gonzalez M, Jiao J, Breeding J, et al. Single-dose pharmacokinetic studies of abiraterone acetate in men with hepatic or renal impairment. *J Clin Pharmacol.* 2014;54:732-41.
 6. Karakurt Eryılmaz M, Karaağaç M. Abiraterone experience in a patient with metastatic castration-resistant prostate cancer on hemodialysis. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25:2031-4.
 7. Francini E, Petrioli R, Fiaschi AI, Laera L, Roviello G. Effects of abiraterone acetate on chronic kidney disease in 2 patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Medicine (Baltimore).* 2014;93:e163.
 8. Moore DC, Moore A. Abiraterone-induced rhabdomyolysis: a case report. *J Oncol Pharm Pract.* 2017;23:148-51.
 9. Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother.* 2007;41:674-80.
 10. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239-45.
 11. Blower P, de Wit R, Goodin S, Aapro M. Drug-drug interactions in oncology: why are they important and can they be minimized? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;55:117-42.

Melissa Cintra^{a,*}, Luis A. Pedraza Cezón^b, Juan A. Martín Navarro^a, Esther Torres Aguilera^a, Marta Albalade Ramón^a, Roberto Alcázar Arroyo^a, Fabio Procaccini^a, Marta Puerta Carretero^a, Mayra Ortega Díaz^a, Laura Medina Zahonero^a, María T. Jaldo Rodríguez^a y Patricia de Sequera^a

^a Servicio de Nefrología, Hospital Infanta Leonor, Madrid, España

^b Servicio de Farmacia, Hospital del Tajo, Aranjuez, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: melissacc7@gmail.com (M. Cintra).

0211-6995/© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.04.014>

Hipouricemia en paciente con síndrome metabólico

Hypouricemia in a patient with metabolic syndrome

Sr. Director:

El síndrome metabólico se define como la presencia de 3 de los siguientes 5 criterios: 1) perímetro de la cintura ≥ 102 cm (varones) y ≥ 88 cm (mujeres); 2) hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dl); 3) colesterol HDL < 40 mg/dl (varones) y < 50 mg/dl (mujeres); 4) presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o toma de antihipertensivos, y 5) glucemia en ayunas ≥ 110 mg/dl o toma de hipoglucemiantes^{1,2}. Son múltiples los estudios que relacionan la hiperuricemia con el síndrome metabólico, en concreto con la hipertensión arterial y la resistencia insulínica³⁻⁶.

El ácido úrico es el producto final de la degradación de las purinas. Su eliminación se realiza por vía renal, siendo un proceso caracterizado por una reabsorción en los primeros segmentos del túbulo contorneado proximal (reabsorción presecretora), una secreción tubular posterior y una segunda reabsorción en los segmentos finales del túbulo contorneado proximal (reabsorción postsecretora). De esta manera, se excreta en orina el 10% del ácido úrico filtrado¹.

Gracias a los avances en biología molecular que han surgido en los últimos años, se han identificado varios transportadores implicados en el manejo renal del ácido úrico (fig. 1). Entre ellos, encontramos URAT1, codificado por el gen *SLC22A12* y localizado en la membrana apical de las células del túbulo contorneado proximal, reabsorbiendo urato a cambio de la secreción de aniones. Sinérgicamente, actúa un cotransportador Na⁺- monocarboxilato (codificado por el gen *SLC5A8*),

que reabsorbe conjuntamente aniones y sodio. La hiperinsulinemia que caracteriza al paciente con síndrome metabólico, incrementa la reabsorción de sodio a través de dicho cotransportador, lo que también incrementaría la reabsorción de urato al promover la actividad de URAT1 y el intercambio de aniones con el urato filtrado. De ahí, la asociación entre hiperuricemia y resistencia insulínica e hipertensión arterial. Por otro lado, la reabsorción de urato hacia el espacio peritubular se realiza mediante otro transportador, GLUT9, localizado en la membrana basolateral y encargado además del transporte de hexosas. Dispone también de una isoforma a nivel apical (GLUT9S) junto a URAT1, por lo que la reabsorción de urato a través de este transportador sucede por partida doble. La hiperinsulinemia característica del síndrome metabólico promueve la actividad de GLUT9, aumentando la reabsorción de ácido úrico y de glucosa^{1,4-6}.

Dada la creciente incidencia de síndrome metabólico en los últimos años y su implicación como factor de riesgo cardiovascular, los clínicos nos hemos centrado más en el diagnóstico de hiperuricemia y su tratamiento. Aunque la hipouricemia (urato < 2 mg/dl) es un dato analítico poco frecuente en la población (0,2%), debemos tenerlo en cuenta como una manifestación de la alteración en el transporte tubular renal de ácido úrico. Su diagnóstico diferencial (tabla 1) se realiza en función de la excreción fraccional de urato (FEUa), distinguiendo entre hipouricemia con FEUa reducida (xanturinuria,