



CASOS CLÍNICOS

Rabdomiólisis y fracaso renal anúrico inducidos por el tratamiento combinado de gemfibrozil y cerivastatina

A. E. Sirvent, J. B. Cabezuelo, R. Enríquez, F. Amorós, C. González y A. Reyes

Sección de Nefrología. Hospital General de Elche.

RESUMEN

Un paciente de 67 años en tratamiento con gemfibrozil durante un año desarrolló una rabdomiólisis con un fracaso renal anúrico al añadirse cerivastatina. La historia clínica y las investigaciones serológicas descartaron razonablemente otras causas de rabdomiólisis. Se suspendió la medicación y se inició hemodiálisis hasta que reapareció la diuresis 14 días después. La función renal mejoró progresivamente hasta una creatinina de 1,2 mg/dl a los dos meses. La cerivastatina por su perfil farmacocinético presenta menor capacidad de interacción farmacológica que otras estatinas. El desarrollo de rabdomiólisis y fracaso renal agudo secundario a la combinación de fibratos y cerivastatina, es una complicación infrecuente ya que sólo existen dos casos. Este paciente ilustra la potencial gravedad de la asociación de fibratos y cerivastatina. Cuando se precise esta asociación es necesario evitar otros agentes nefrotóxicos y miopáticos así como controlar periódicamente la CK.

Palabras clave: **Cerivastatina. Gemfibrozil. Rabdomiólisis. Fracaso renal agudo.**

RHABDOMYOLYSIS AND ACUTE RENAL FAILURE DUE TO COMBINED THERAPY WITH GEMFIBROZIL AND CERIVASTATIN

SUMMARY

A 67-year-old man treated with gemfibrozil for a year development rhabdomyolysis and anuric renal failure after addition of cerivastatin. The clinical features and serological studies ruled out other causes of rhabdomyolysis. Drugs were stopped and hemodialysis was carried on for 14 days until diuresis occurred. The renal function improved steadily to a serum creatinine of 1.2 mg/dl two months later. On the basis of its pharmacokinetic profile cerivastatin appears to have less

Recibido: 7-VII-2000.

En versión definitiva: 17-XI-2000.

Aceptado: 20-XI-2000.

Correspondencia: Dr. J. B. Cabezuelo

Sección de Nefrología

Hospital General de Elche

Ptda. de Huertos y Molinos, s/n

03203 Elche. Alicante

interactions than other statins. There are only two reports of rhabdomyolysis and acute renal failure due to fibrates and cerivastatin combination. This patient shows the potential risk of a fibrates-cerivastatin combination. When this association is required it is necessary to avoid other nephrotoxic and myopathic factors and to monitor CK levels closely.

Key words: Cerivastatin. Gemfibrozil. Rhabdomyolysis. Acute renal failure.

INTRODUCCIÓN

La cerivastatina es un potente inhibidor de la 3 hidroxi 3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Disminuye significativamente los niveles de LDL-colesterol con dosis muy inferiores en comparación con otras estatinas¹. Se asocia en un 9-12% de casos a elevaciones ligeras de creatinquinasa (CK), aunque rara vez aparecen miopatías graves². Por otra parte, la cerivastatina, debido a su farmacocinética, tendría escasas interacciones farmacológicas y sería de elección en pacientes que toman múltiples fármacos^{1,3}. La atractiva combinación de estatinas con fibratos para el control de la hipertrigliceridemia en las hiperlipemias mixtas puede potenciar la aparición de rbdomiólisis⁴⁻⁶, aunque esta complicación parece ser infrecuente con la cerivastatina^{7,8}.

Presentamos un paciente tratado con gemfibrozil que, al añadir cerivastatina, desarrolló una rbdomiólisis severa y fracaso renal agudo anúrico.

CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 67 años que acudió a Urgencias de nuestro hospital por debilidad muscular, mialgias (hombros, pectorales, espalda y miembros inferiores) y orinas oscuras, desde hacía una semana; en las últimas horas presentaba disminución de diuresis. Era un agricultor jubilado, sin hábitos, ni exposición a tóxicos, diagnosticado de hiperlipidemia combinada dos años antes y más recientemente de diabetes mellitus tipo II controlada con dieta, sin otros antecedentes. Como tratamiento hipolipemiente había tomado durante más de un año gemfibrozil 1.200 mg/día, sin problemas aparentes, y desde tres semanas antes gemfibrozil 900 mg/día y cerivastatina 0,2 mg/día, que se suspendieron al ingreso. Afebril y normotenso; el resto de la exploración clínica fue normal. Los datos de laboratorio de urgencias revelaron urea 204 mg/dl, creatinina 5,32 mg/dl, Na 133 mEq/l, K 6,31 mEq/l, pH 7,33, bicarbonato 18 mEq/l, Hto 35%, Hb 12,8 g/dl, leucocitos, fórmula leucocitaria, plaquetas y coagulación

normales. Labstick con hematíes positivo y sedimento urinario 5-6 leucocitos/c, 2-3 hematíes/c. CPK 182.055 U/l. Otros datos bioquímicos fueron glucosa 185 mg/dl, colesterol 205 mg/dl, triglicéridos 376 mg/dl, bilirrubina 0,43 mg/dl, calcio 7,23 mg/dl, fósforo 9,23 mg/dl, LDH 5.573 U/l, AST 971 U/l, ALT 415 U/l, resto normal. Hormonas tiroideas normales. El AgHBs, anticuerpos anti-VHC y VIH fueron negativos. El RPR y la serología para salmonella, brucella, micoplasma, legionella, citomegalovirus y virus de Epstein Barr fueron negativos o demostraron infección pasada. La radiografía de tórax, ECG y ecografía renal fueron normales.

En el primer día de estancia se objetivó anuria refractaria a dosis elevadas de furosemida, por lo que fue preciso establecer tratamiento dialítico, que se prolongó hasta que inició diuresis 14 días después (fig. 1). Presentó dolores musculares durante la primera semana e hipercalcemia leve y transitoria en la fase de recuperación de la insuficiencia renal aguda. No desarrolló síndrome compartimental. Progresivamente se incrementó la diuresis y se objetivó mejoría de todos los parámetros bioquímicos alterados. En la revisión a los dos meses la creatinina era de 1,2 mg/dl.

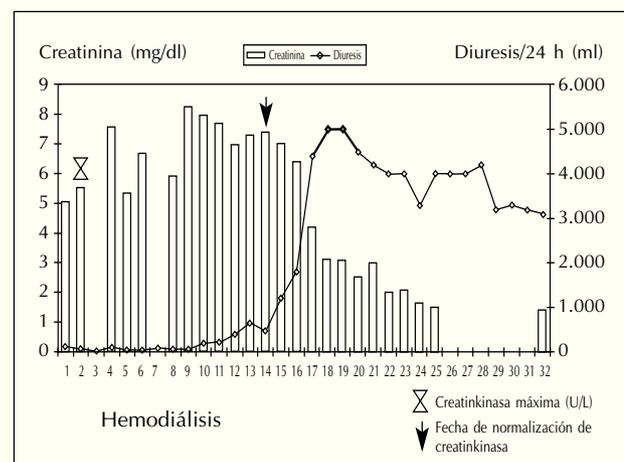


Fig. 1.—Evolución en días de la creatinina sérica y de la diuresis.

DISCUSIÓN

Podemos razonablemente atribuir la rabdomiólisis de nuestro enfermo a la administración conjunta de cerivastatina y gemfibrozil para el tratamiento de la hiperlipemia. Hasta donde conocemos, hay dos casos de rabdomiólisis y fracaso renal agudo en relación con fibratos y cerivastatina. El primero es una paciente diabética tratada seis meses con gemfibrozil (600 mg/día) y tres semanas con cerivastatina (0,3 mg/día)⁷; el segundo es un varón que recibió durante dos meses bezafibrato (200 mg/día) y cerivastatina a dosis altas (0,9 mg/día) sin efectos secundarios, y que desarrolló el fracaso renal después de la vacunación de la gripe⁸. Ninguno de los dos enfermos presentó anuria, ni precisó tratamiento sustitutivo renal. Por otra parte, este caso sería el primero publicado en la literatura española.

Se han comunicado miopatías necrotizantes e insuficiencia renal aguda con gemfibrozil y la mayoría de inhibidores de la HMG-CoA en monoterapia o en terapia combinada, pero la susceptibilidad es mayor con esta última modalidad^{4,9,10}. Aunque la incidencia de fracaso renal agudo no se conoce, parece ser una complicación rara pero potencialmente grave. En general, la función renal se suele recuperar al suspender los fármacos sin precisar diálisis, y en este sentido en nuestro paciente hay que destacar la anuria persistente y la necesidad de diálisis. Los factores predisponentes para la aparición de la rabdomiólisis son la edad, el sexo femenino, la diabetes mellitus, el hipotiroidismo, determinadas infecciones o el uso concomitante de otros fármacos miotóxicos^{4,11,12}. El deterioro previo de la función renal puede también favorecer la toxicidad por fibratos, que son de eliminación renal⁴ así como el propio riesgo de desarrollar fracaso renal agudo en el seno de una rabdomiólisis¹³. El mecanismo patogénico de la miotoxicidad por la interacción de ambos fármacos no se conoce con exactitud⁴. Algunos autores postulan una relación entre toxicidad y aumento en los niveles plasmáticos de lovastatina, por inhibición del metabolismo hepático causado por el gemfibrozil^{10,14}, que no se corrobora por otros⁴. La cerivastatina se elimina fundamentalmente por vía biliar y previamente sufre una biotransformación hepática por los isoenzimas del citocromo P450 (CYP): CYP3A4 y CYP2C8¹⁻³. En teoría debido a esta doble vía metabólica, no interacciona con fármacos que actúen sólo a nivel de una de las isoenzimas, y no se acumula de forma significativa con eritromicina o itraconazol que son potentes inhibidores del CYP3A4^{3,7,15}. La miopatía que se produce al combinar el gemfibrozil con la cerivastatina, se explicaría por una sinergia tóxica de ambas dro-

gas en el miocito de pacientes predispuestos¹⁵. Sin embargo, no se puede descartar una interacción farmacocinética secundaria a la inhibición del CYP3A4 por el gemfibrozil¹⁶, aunque este fármaco no se metabolice por este isoenzima^{15,16}. Por otra parte, las estatinas podrían tener un efecto citotóxico por la disminución del CoQ10, que alteraría la producción de energía celular¹⁷.

Inicialmente se recomendó evitar la asociación estatinas-fibratos^{4,11,12}, pero, a pesar de los posibles efectos secundarios, resulta una buena opción terapéutica cuando el perfil de riesgo cardiovascular lo requiera¹⁸. El esfuerzo se centraría en buscar estrategias que minimizaran el riesgo de rabdomiólisis; como es dudoso que la reducción de dosis pueda prevenir siempre la toxicidad, se ha sugerido evitar la exposición simultánea a estatinas-fibratos con dosis únicas diarias de fármacos de vida media corta, en tomas no coincidentes de mañana para el fibrato y de noche para la estatina¹⁵.

Este caso pone de manifiesto la aparición de rabdomiólisis e insuficiencia renal avanzada con la administración combinada de gemfibrozil y cerivastatina. Hay que ser cauteloso a la hora de prescribir fármacos de nueva generación, que se presentan con menos interacciones teóricas en general y que pueden resultar igualmente peligrosos. Una vez sentada la correcta indicación terapéutica, se debería informar a los pacientes sobre la aparición de dolor o debilidad muscular para que consulten de forma precoz y se adopten las medidas oportunas. La miotoxicidad grave se debería prevenir mediante la monitorización periódica de CK y la corrección de posibles factores que pudieran favorecerla.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bischoff H, Heller AH: Preclinical and clinical pharmacology of cerivastatin. *Am J Cardiol* 82: 18J-25J, 1998.
2. Stein E, Sprecher D, Allembly KS, Tosiello RL, Whalen E, Ripa SR, the cerivastatin study group: Cerivastatin, a new potent synthetic HMG Co-A reductase inhibitor: effect of 0.2 mg daily in subjects with primary hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut* 2: 7-16, 1997.
3. Mück W: Rational assesment of the interaction profile of cerivastatin supports its low propensity for drug interactions. *Drugs* 56 (Supl. 1): 15-23, 1998.
4. Pierce LR, Wysowski DK, Gross TP: Myopathy and rhabdomyolysis associated with lovastatin-gemfibrozil combination therapy. *JAMA* 264: 71-75, 1990.
5. Hino I, Akama H, Furuya T, Ueda H, Taniguchi A, Hara M, Kashiwazaki S: Pravastatin-induced rhabdomyolysis in a patient with mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 39: 1259-1260, 1996.
6. Duell PB, Connor WE, Illingworth DR: Rhabdomyolysis after taking atorvastatin with gemfibrozil. *Am J Cardiol* 81: 368-369, 1998.
7. Pogson GW, Kindred LH, Carper BG: Rhabdomyolysis and

A. E. SIRVENT y cols.

- renal failure associated with cerivastatin-gemfibrozil combination therapy. *Am J Cardiol* 83: 1146, 1999.
8. Plotkin E, Bernheim J, Ben-Chetrit S, Mor A, Korzets Z: Influenza vaccine-a possible trigger of rhabdomyolysis induced acute renal failure due to the combined use of cerivastatin and bezafibrate. *Nephrol Dial Transplant* 15: 740-741, 2000.
 9. Magarian GJ, Lucas LM, Colley C: Gemfibrozil-induced myopathy. *Arch Intern Med* 151: 1873-1874, 1991.
 10. Górriz JL, Sancho A, López-Martín JM, Alcoy E, Catalán C, Pallardó LM: Rhabdomyolysis and acute renal failure associated with gemfibrozil therapy. *Nephron* 74: 437-438, 1996.
 11. Marais GE, Larson KK: Rhabdomyolysis and acute renal failure induced by combination lovastatin and gemfibrozil therapy. *Ann Intern Med* 112: 228-230, 1990.
 12. Segaert MF, De Soete C, Vandewiele I, Verbanck J: Drug-Interaction-induced rhabdomyolysis. *Nephrol Dial Transplant* 11: 1846-1847, 1996.
 13. Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP: The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine* 61: 141-152, 1982.
 14. Corpier CL, Jones PH, Suki WN, Lederer ED, Quinones MA, Schmidt SW, Young JB: Rhabdomyolysis and renal injury with lovastatin use. Report of two cases in cardiac transplant recipients. *JAMA* 260: 239-241, 1988.
 15. Guyton JR, Dujovne CA, Illingworth DR: Dual hepatic metabolism of cerivastatin-clarifications. *Am J Cardiol* 84: 497, 1999.
 16. Spence JD: Metabolism of fibric acid derivatives. *Clin Pharmacokinet* 34: 419-420, 1998.
 17. Ghirlanda G, Oradei A, Manto A, Lippa S, Uccioli L, Caputo S, Greco AV, Littarru GP: Evidence of plasma CoQ10-lowering effect by HMG-CoA reductase inhibitors: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 33: 226-229, 1993.
 18. Athyros VG, Papageorgiou AA, Hatzikonstandinou HA, Dindangelos TP, Carina MV, Kranitsas DF, Kontopoulos AG: Safety and efficacy of long term statin-fibrate combinations in patients with refractory familial combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 80: 608-613, 1997.