

Rabdomiólisis por fibratos en pacientes urémicos

A. J. Pérez Pérez, M. Moreiras, J. A. Sobrado y B. Pazos

Servicio de Nefrología Hospital Xeral de Vigo. Servicio Galego de Saúde.

Señor director:

La insuficiencia renal crónica avanzada ha sido considerada una contraindicación para el uso de fibratos. No obstante, así como se ha descrito toxicidad muscular en situaciones de uremia con valores de creatinina (Cr) sérica menores de 6 mg/dl^{1,2}, en el otro extremo -pacientes en programa de diálisis- se ha obviado el riesgo de miotoxicidad ajustando notablemente las dosis utilizadas³.

Presentamos seguidamente dos casos de pacientes con uremia crónica no avanzada que desarrollaron rabdomiólisis y una alteración transitoria de la función renal en el seno de tratamiento con fibratos mediando el concurso de otros factores de riesgo que estimamos deben ser tenidos en cuenta.

Caso 1: Varón de 70 años con insuficiencia renal crónica moderada (Cr sérica en torno a 4 mg/dl) atribuida a nefroangiosclerosis y/o nefropatía gotosa (no biopsiada). Seguía tratamiento con alopurinol (100 mg), nifedipino retardado (40 mg) por HTA y dipiridamol (150 mg) por isquemia de MMII. En diciembre/91 su médico inició tratamiento con binifibrato 600 mg/día y bezafibrato 200 mg/día por hiperlipidemia tipo IV de Frederickson. En mayo/92 tenía una Cr sérica de 4,7 mg/dl.

Ingresó en junio/92 por cuadro de 10 días de evolución con mialgias intensas y debilidad en las cuatro extremidades que le impedían la deambulación y el manejo manual y que persistían en reposo. Tenía TA 180/115 mmHg. No refería traumatismo, ejercicio violento ni fiebre. La analítica en sangre puso de manifiesto elevación de Cr hasta 6 mg/dl, CPK 6.919 UI/l, LDH 1.036 UI/l, GOT 370 UI/l, gpt 150 UI/l y aldolasa 8 mg/dl. Las cifras de urea no se modificaron respecto del nivel previo; los valores de calcio, fósforo y úrico eran normales y la albúmina sérica de 41 g/dl. En orina se detectaron globinas abundantes sin presencia de eritrocitos en el sedimento. El EKG no mostró signos de isquemia miocárdica.

Las enzimas siguieron aumentando durante 5 días tras la suspensión de los fibratos hasta valores máximos de CPK de 7.818 UI/l y LDH 1.511 UI/l. Diez días después las enzimas eran normales y la Cr sérica que llegó hasta 6,5 mg/dl- volvió a los valores previos.

Caso 2: Mujer de 50 años, trasplantada renal con rechazo crónico, Cr sérica basal de 4 mg/dl y urea de 137 mg/dl. Seguía tratamiento inmunosupresor con ciclosporina 120 mg/1 2 horas y prednisona 10 mg/día e hipotensor con nitrendipino, atenolol y furosemida. En julio/92 se inició tratamiento con bezafibrato 200 mg/día por hipercolesterolemia (327 mg/dl). Quince días después presentó mialgias y debilidad de MMII, dolor lumbar y epigastralgia, que se incrementaron, por lo que ingresó 10 días más tarde. En la exploración destacaba sensibilidad dolorosa muscular generalizada y TA 170/105 mmHg.

En la analítica sanguínea se apreció elevación de la Cr a 7,3 mg/dl, de la urea a 260 mg/dl y valores de CPK 1.066 UI/l, LDH 586 UI/l, COT 52 UI/l, GPT 35 UI/l y úrico 11 mg/dl. Calcio, 8,9 mg/dl; fósforo, 5,9 mg/dl, y albúmina sérica de 3,8 g/dl. Ciclosporinemia, 107 ng/ml. En orina: proteinuria de 1,5 g/día y sedimento con 2-3 hematíes por campo.

Se suspendieron los fibratos, apreciándose al cabo de 4 días inicio de mejoría bioquímica. Una semana después, los valores enzimáticos eran normales y la Cr sérica retornó a cifras similares a las previas.

Los pacientes nefróticos son un terreno propicio para el desarrollo de rabdomiólisis. Más aún, Gabow y cols.⁴ incluyen la función renal (expresada como Cr sérica basal) entre los monomios de una ecuación predictiva de riesgo de desarrollar fracaso renal agudo en el seno de rabdomiólisis. Los derivados del ácido fibrótico son agentes que pueden causar este cuadro miopático, y sus efectos en diferentes situaciones de función renal previa han sido ya referidos¹⁻⁶. Las recomendaciones habituales van desde evitar formalmente su uso⁵ a utilizarlos juiciosamente a dosis reducidas. Así, se han recomendado dosis máximas de clofibrato de 500 mg/48 horas en pacientes en hemodiálisis³, o de bezafibrato de 200 mg/día en pa-

Correspondencia: Dr. A. J. Pérez Pérez.
Colombia, 13, 2.º B.
36204 Vigo (Pontevedra).

cientes con CCr inferiores a 20 ml/minuto ⁶, extremando la vigilancia analítica (CPK y Cr séricas) en las dos primeras semanas desde el inicio del tratamiento.

No obstante, otros factores predisponentes deberían ser considerados especialmente en un terreno con uremia no avanzada. Así, hipertensión arterial, diabetes mellitus, deshidratación, hipotensión, sepsis, isquemia o agentes nefrotóxicos pueden tener un papel coadyuvante tan importante como la uremia basal.

Los casos que describimos reúnen criterios de causalidad entre el uso de fibratos y rabdomiólisis, como son: a) es una reacción adversa ya conocida; b) existe respuesta de mejoría tras la interrupción, y c) no hay explicación alternativa satisfactoria. Ambos pacientes eran hipertensos de difícil control; uno de ellos tenía además historia de gota úrica y arteriosclerosis sistémica, y la paciente trasplantada estaba inmunosuprimida con ciclosporina, un agente de conocida acción microangiopática y demostrada sinergia tóxica con otro tipo de hipolipemiantes, las estatinas. La concurrencia inicial o diferida en el tiempo de estos factores con la uremia puede justificar mejor que a través de un solo elemento el desarrollo de rabdomiólisis. Particularmente podría explicar el largo espacio de tiempo -6 meses- entre el inicio de la medicación con fibratos y la aparición de clínica muscular aguda del primer caso, en un momento evolutivo en que estaba muy hipertenso, con incrementada clínica isquémica periférica y tras experimentar un ligero deterioro natural de su función renal, situándose en un aclaramiento probablemente crítico de los fibratos. En el segundo caso, los factores intercurrentes pueden contribuir a explicar el daño muscular conforme al perfil temporal conocido, aun habiéndose usado dosis apropiadas. Otros factores, como procesos infecciosos o deshidratación, estaban ausentes en los dos casos. La albúmina sérica, un parámetro pronóstico de importancia controvertida, era normal en ambos ^{4,7}.

Otro comentario es necesario sobre el comportamiento de los parámetros que expresan el funciona-

lismo renal. Ambos pacientes presentaron una elevación de la Cr sérica basal previa. Sin embargo, en el primer caso no se observó elevación de la urea sérica ni de iones intracelulares tales como el fósforo o el potasio, que, liberados en exceso, debieran acumularse salvo que el aclaramiento no hubiera empeorado. Teniendo presente el origen de la Cr (creatina muscular), probablemente se produjo un exceso de síntesis más que una reducción de su excreción. En el otro caso, la urea y el úrico se elevaron paralelamente a la Cr, lo que apunta a favor de un deterioro transitorio real de la función renal.

En definitiva, el uso de fibratos en pacientes con uremia crónica ⁸ debe ser muy meditado no sólo en lo referente a la decisión de empleo y a las dosis utilizables -manifiestamente altas en uno de los casos presentados-, sino que también debe valorarse en todo momento el concurso de otros factores como los citados, potencialmente sinérgicos con la uremia, que pueden coexistir o sobrevenir en el curso evolutivo provocando rabdomiólisis.

Bibliografía

1. Pierides AM, Alvarez-Ude F, Kerr DNS y Skillen AW: Clofibrate-induced muscle damage in patients with chronic renal failure. *Lancet* 2:1279-1282, 1975.
2. Gómez C, Fueyo J, Pedro-Botet J y Fernández-Solá J: Miopatía necrosante inducida por bezafibrato. *Med Clin (Barc)* 96: 439, 1991.
3. Kurokawa K: Clofibrate in hemodialyzed patients. *N Engl J Med* 296:942, 1977.
4. Gabow PA, Kaehny WD y Kelleher SP: The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine (Baltimore)* 61 :141-152, 1982.
5. Kilima Y, Sasaoka T, Kanayama M y Kubota S: Untoward effects of clofibrate in hemodialyzed patients. *N Engl J Med* 296: 515,1977.
6. Abshagen U, Kösters W, Kaufmann B y Lang PD: Pharmacokinetics of bezafibrate after single and multiple doses in the presence of renal failure. *Klin Wochenschr* 58:889-896, 1980.
7. Ward MM: Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 148:1553-1557, 1988.
8. Grundy SM: Management of hyperlipidemia of Kidney Disease. *Kidney Int* 37:847-853, 1990.