

Rabdomiolisis y fallo renal por estatinas: también con fluvastatina

F. L. LADO LADO, C. RODRÍGUEZ MORENO¹, S. CINZA SANJURJO, C. DURÁN PARRONDO², M. PAZO NÚÑEZ, A. LOIS PERNAS, L. MASA VÁZQUEZ

Servicios de Medicina Interna, ¹Farmacología Clínica. ²Atención Primaria de Lalín. Departamento de Medicina. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. A Coruña

STATIN-INDUCED RHABDOMYOLYSIS AND RENAL FAILURE:
ALSO FOR FLUVASTATINE

RESUMEN

La rabdomiolisis es un efecto adverso plenamente descrito para los inhibidores de la Hidroximetil-glutaril Coenzima A reductasa (estatinas). Sin embargo la evidencia de esta asociación es menor para la fluvastatina y se ha argumentado que sus diferencias bioquímicas y farmacocinéticas con el resto de estatinas explicaría esta aparente inocuidad comparativa. Presentamos un caso de rabdomiolisis con fallo renal en una paciente que recibía tratamiento con fluvastatina y, mediante el algoritmo de causalidad de reacciones adversas de Karch y Lasagna, proporcionamos evidencia de que se trata de un efecto adverso atribuible a la fluvastatina.

PALABRAS CLAVE: Fluvastatina. Estatinas. Rabdomiolisis. Fallo renal.

ABSTRACT

Hydroximetilglutaril-coenzima A reductase inhibitors (statins) have de potential to cause rhabdomyolysis. However, fluvastatin is rarely associated with rhabdomyolysis when compared to other statins. Differences in biochemical and pharmacokinetic properties between fluvastatin and the other statins have been invocated in order to explain the apparent comparative safety of fluvastatin. We present a case of rhabdomyolysis with acute renal failure in a patient receiving fluvastatin and, following the Karch-Lasagne algorithm, we present evidence that this case was an adverse reactions to fluvastatin.

KEY WORDS: Fluvastatin. Statins. Rhabdomyolysis. Renal failure.

Lado Lado FL, Rodríguez Moreno C, Cinza Sanjurjo S, Durán Parrondo C, Pazo Núñez M, Lois Pernas A, Masa Vázquez L. Rabdomiolisis y fallo renal por estatinas: también con fluvastatina. An Med Interna (Madrid) 2004; 21: 235-237.

INTRODUCCIÓN

La miopatía por inhibidores de la Hidroximetilglutaril Coenzima A reductasa (estatinas en adelante) es un efecto indeseado ampliamente descrito para estos agentes desde su introducción en el mercado hacia el año 1980 (1,2). Sin embargo, una de sus manifestaciones graves, la rabdomiolisis, aunque bien conocida, es menos frecuente y siempre de interés por su gravedad y sus repercusiones sobre el paciente. Por otra parte, existe la creencia de que la fluvastatina no comparte este problema (2-4) y se ha argumentado que la razón sería que la fluvastatina tendría menor capacidad de inducir interacciones que originan aumento de sus niveles plasmáticos (3-6). De hecho, en la literatura sólo hemos encontrado un caso publicado de rabdomiolisis por fluvastatina (7).

Presentamos un caso de miopatía con rabdomiolisis y fallo renal subsiguiente, en nuestra opinión, claramente atribuible a fluvastatina.

CASO APORTADO

Se trataba de una mujer de 78 años con antecedentes de diabetes mellitus tipo II, hipercolesterolemia y cardiopatía isquémica con ingreso hospitalario el 23/06/03 por dolor precordial y cambios electrocardiográficos que precisó de coronariografía con evidencia de enfermedad coronaria de 2 vasos y de colocación de Stent. Por esta razón el día 24/06/03, fecha del alta, comenzó tratamiento con fluvastatina 80 mg de liberación prolongada, ácido acetil salicílico 150 mg (lo llevaba previamente), clopidogrel 75 mg, clorpropamida 250 mg, enalapril 10 mg y ranitidina 150 mg. El día 22/07/03 acude de nuevo al hospital con un cuadro de 2 semanas de evolución de debilidad generalizada progresiva que le impedía realizar su actividad normal y, en los últimos días, dolor continuo y a la presión, más intenso ante la mínima presión superficial, ambos síntomas localizados especialmente en la mitad inferior del abdomen y en miembros inferiores, con dificultad a la deglución, astenia, anorexia y sensación de pérdida de peso no cuantificada. La exploración física sólo evidenció una pérdida de fuerza global, más acusada en miembros inferiores con tonicidad simétrica, reflejos osteotendinosos exaltados y un dolor a la presión superficial en

Trabajo aceptado: 10 de diciembre de 2003

Correspondencia: F. L. Lado Lado. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario. C/ A Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. A Coruña. e-mail: fladol@usc.es

ambos miembros inferiores.

En las pruebas complementarias encontramos una marcada elevación de enzimas musculares y una alteración de la bioquímica de la función renal con datos de insuficiencia renal (Tabla I). La analítica elemental de orina reveló una densidad de 1010 con indicios de proteínas, sangre 3+ y leucocitos 1+, observándose en el sedimento 3-5 leucocitos/campo y 5-10 hematíes/campo. Planteado un diagnóstico diferencial con diversas entidades tales como otras miopatías, polimiositis e hipotiroidismo, se solicitó un estudio serológico (serologías de VIH, hepatitis B y C, CMV y Epstein-Barr) que resultó negativo. La determinación de inmunoglobulinas, estudio inmunológico (anticuerpos antinucleares, antimitocondriales, antimúsculo liso, antiDNA, Factor reumatoideo y complemento), hormonas tiroideas y enzima convertidora de angiotensina fueron normales. Se practicó una electromiografía que aportó resultados miográficos y neurográficos normales.

Previamente, el mismo día 22/07/03, y ante la sospecha de miopatía con rhabdomiólisis por fluvastatina, se había realizado una anamnesis farmacológica dirigida por medicamentos y síntomas donde sólo se detectaron los medicamentos antes mencionados, y se procedió a la retirada de este medicamento. Con esto y un tratamiento sintomático y de soporte se obtuvo una clara mejoría sintomática clínica y analítica (Tabla I). El día 24/07/03 presentó fiebre (38 °C) con afectación del estado general, leucocitosis con neutrofilia y desviación izquierda, y alteración de la bioquímica hepática con patrón de colestasis (Tabla I) sin evidencia de lesiones hepáticas ni dilatación de vías biliares en las pruebas de imagen. Tras el juicio clínico de colangitis se instauró tratamiento antibiótico de amplio espectro obteniéndose una buena evolución y la remisión del mencionado cuadro clínico infeccioso y hepático. Incidentalmente, cabe destacar que la paciente al séptimo día del ingreso, presentó una erupción eritematosa generalizada por lo que, ante la sospecha de reacción de

hipersensibilidad generalizada de origen medicamentoso, se procedió a retirar el resto de los medicamentos que tomaba (aspirina, clopidogrel, ranitidina, enalapril y clorpropamida). La paciente fue dada de alta el día 20/08/03 con los diagnósticos de rhabdomiólisis con fallo renal por fluvastatina, erupción generalizada alérgica probablemente no medicamentosa y colangitis.

DISCUSIÓN

El dolor muscular y la miopatía son efectos muy característicos y relativamente frecuentes de las estatinas aunque su presentación como miositis y rhabdomiólisis con mioglobinuria son menos frecuentes (1,2,8,9). Clínicamente, suele presentar, a las 2-4 semanas de comienzo del tratamiento aunque puede ser más tiempo e incluso se ha descrito un caso tras 5 años de tratamiento (10), un cuadro de astenia intensa, debilidad y dolor muscular generalizado, habiendo participación renal secundaria a la mioglobinuria en alrededor del 10% de los casos, muchos de ellos con insuficiencia renal aguda. El diagnóstico se realiza mediante la determinación de CPK ante la aparición de dolor muscular y si es >10 veces el valor basal se debe retirar inmediatamente el medicamento sospechoso. El tratamiento consiste en la adopción de medidas encaminadas a corregir las alteraciones metabólicas existentes y un tratamiento de soporte de la insuficiencia renal aguda (1,2).

El mecanismo por el que se produce esta alteración miopática no se conoce. *In vitro* se ha observado disminución de ubiquinona (un componente esencial para la producción de energía en la célula), lo que produce una alteración de la

TABLA I

RESULTADOS DE PARÁMETROS ANALÍTICOS Y FÁRMACOS PRESCRITOS DURANTE SU INGRESO

Parámetros Fármacos	Valores normales	24/06/03	Ingreso 22/07/03	2º día 24/07/03	5º día 27/07/03	1ª semana 29/07/03*	2ª semana 5/08/03	3ª semana 12/08/03	Alta 20/08/03
Urea (mg/dl)	12-44		158	174	160	124	38	31	30
Creatinina (mg/dl)	0,4-1,3		2,5	2,9	2,9	2,3	1,4	1,1	1,1
CPK (UI/L)	1-110		21.940	10.923	7.150	2.069	88	61	60
LDH (UI/L)	140-310		4.340	-	-	1.609	580	530	604
AST (UI/L)	0-25		1.360	745	414	256	65	119	21
ALT (UI/L)	0-29		828	565	435	367	81	66	10
GGT (UI/L)	5-38		109	129	410	486	466	346	208
Fosfatasa alcalina (UI/L)	65-195		600	628	1.402	1.274	996	760	411
Fluvastatina (80 mg)		Introducción	Retirada						
Ácido acetilsalicílico		Introducción				Retirada			
Clopidogrel		Introducción				Retirada	Reexposición		
Clorpropamida		Introducción				Retirada			
Ranitidina		Introducción				Retirada			
Enalapril		Introducción				Retirada			

* erupción eritematosa generalizada

mitocondria, alteraciones en la respiración celular y causa diversos efectos entre los que se incluye rabdomiolisis, pero no se ha demostrado *in vivo* (1). En lo que sí parece haber acuerdo es que el riesgo es mayor si se dan dosis elevadas o si se asocian con medicamentos con riesgo de interacciones, sobre todo vía citocromo P450. Así, las poblaciones con mayor riesgo de miopatía son los ancianos, pacientes con pequeño índice de masa corporal (IMC), con enfermedades concomitantes, polimedicaos, pacientes en el período perioperatorio y en general aquellos que reciben o consumen inhibidores enzimáticos: fibratos (especialmente gemfibrozilo pero también otros), ácido nicotínico, ciclosporina, antifúngicos azólicos, macrólidos, inhibidores de la proteasa, nefazodona (retirada en España el 7/01/03 por hepatotoxicidad grave), verapamil, amiodarona, zumo de pomelo en grandes cantidades y abuso agudo de alcohol (8,9).

Según datos publicados por Ucar et al (9) a partir de los datos del programa internacional de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas (lo que coloquialmente llamamos tarjeta amarilla) de la OMS, se estima una incidencia de mialgias del 6-9%, de miopatías de 0,1-1,8% y de rabdomiolisis de 0,2-0,5%. Según el informe de un grupo de expertos de la FDA utilizando también datos de "tarjeta amarilla" (que en EE.UU. no es amarilla sino azul), se estima que la frecuencia de rabdomiolisis fatales por estatinas es baja (601 casos recibidos con menos de 1 muerte por millón de prescripciones) (8,11). Según los análisis de estas publicaciones parece no haber diferencias sustanciales en la frecuencia de producción de estos problemas entre las diferentes estatinas, excepto para la cerivastatina, retirada hace unos años por una frecuencia inaceptable de rabdomiolisis fatales, aunque estas comparaciones utilizan datos extraídos de notificaciones voluntarias, no datos de incidencia, por lo que no deben ser aceptado de manera rigurosa (10). Sin embargo se ha argumentado que la fluvastatina tendría menos propensión a producir alteraciones musculares pues las estatinas metabolizadas por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 (atorvastatina, lovastatina, y simvastatina) tendrían un mayor riesgo potencial de interactuar con otros fármacos mientras que la fluvastatina, que utiliza diferentes vías, 2C9 (75%), 2C8 (5%) y 3A4 (20%), podría compensar la inhibición de un isoenzima mediante la hiperactividad de otro y así dar lugar a un riesgo menor de interacción y por tanto de lesión muscular (2-6). De hecho, los casos publicados de rabdomiolisis por fluvastatina son extraordinarios; en nuestra revisión a través de Medline en

el periodo 1980-2003 y con los términos estatinas, fluvastatina y rabdomiolisis hemos localizado tan sólo un caso de rabdomiolisis (7). En el mencionado análisis de los casos notificados al programa de la TA americana en tan sólo 10 ocasiones de un total de 601 casos de rabdomiolisis fue la fluvastatina el medicamento sospechoso (8,11). En nuestra opinión un factor que puede explicar de manera mas convincente esta menor incidencia es que la fluvastatina es una estatina comparativamente poco utilizada.

En el caso que presentamos y siguiendo el protocolo diagnóstico o algoritmo de causalidad recomendados frente a toda sospecha de reacción adversa a medicamentos (12), hemos confirmado que 1) existe una secuencia temporal compatible entre el cuadro y el tratamiento con fluvastatina, 2) existen descripciones previas publicadas en la literatura médica de este efecto debido a este grupo farmacológico o, cuando menos, existe "plausibilidad farmacológica", 3) se han excluido otras posibles causas, clínicas y farmacológicas que puedan explicar el cuadro y 4) el cuadro mejoró claramente tras la retirada del medicamento sospechoso. Aunque no hemos realizado reexposición de confirmación con fluvastatina por razones obvias de tipo ético y porque consideramos que existen abordajes alternativos para su hipercolesterolemia, la relación causal entre la ingesta de fluvastatina y la rabdomiolisis y fallo renal de la paciente nos parece bastante consistente. Además nos parece pertinente su difusión a la comunidad médica porque las descripciones similares en la literatura son escasas para la fluvastatina y éste caso aporta argumentos en contra de la opinión de que la fluvastatina es cualitativamente diferente al resto de estatinas. También, en un momento donde se observa una tendencia a recomendar y utilizar dosis altas de estatinas para forzar un mayor descenso del colesterol, nos parece pertinente reiterar el aviso de que las dosis altas están asociadas a un mayor riesgo de miopatía.

Como comentario colateral precisamos que las alteraciones hepáticas que presentaba la paciente, en nuestra opinión no constituyen una segunda y concomitante reacción adversa por fluvastatina. Es bien conocido que las estatinas pueden originar lesión hepática que se manifiesta por alteraciones en la bioquímica hepática de tipo colestásico pero, en esta ocasión, existía una clara relación causal alternativa, la infección de las vías biliares o colangitis y, aunque no podemos excluir la implicación de la fluvastatina, nos ha parecido mas probable la causa infecciosa.

Bibliografía

1. Game FL. Adverse effects of drugs used to treat hyperlipidaemia. *Adverse Drug Reaction Bulletin* 1996; 176: 667-9.
2. Aurness I. Drugs affecting lipid metabolism. En: MNG Dukes y JK Aronson eds, *Meyler's Side Effects of Drugs*, 14th ed, Amsterdam: Elsevier; 2001, p1527-1537.
3. Plosker GL, Wagstaff AJ. Fluvastatin: a review of its pharmacology and use in the management of hypercholesterolemia. *Drugs* 1996; 51: 433-59.
4. Omar MA, Wilson JP, Cox TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1096-107.
5. Jokubaitis La. Updated clinical safety experience with fluvastatin. *Am J Cardiol* 1994; 73: 18D-24D.
6. Blum C. Comparisons of properties of four inhibitors of 3-hydroxi-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. *Am J Cardiol* 1994; 73: 3D-11D.
7. Modi JR, Cratty MS. Fluvastatin-induced rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1870-4.
8. Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz N, Grundy SM, Cleeman JJ, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Circulation* 2002; 106: 1024-8.
9. Ucar M, Mjorndal T, Dahlqvist R. HMG-CoA reductase inhibitors and myotoxicity. *Drug Safety* 2000; 22: 441-57.
10. Wallace CS, Mueller BA. Lovastatin-induced rhabdomyolysis in the absence of concomitant drugs. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 190-2.
11. Omar MA, Wilson JP. FDA adverse events reports on statin-associated rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 288-95.
12. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 21: 247-54.