



SITUACIÓN CLÍNICA

Rabdomiolisis secundaria a simvastatina y fenofibrato



M.J. Forcadell-Peris* y C. de Diego-Cabanes

Medicina de Familia y Comunitaria, Centro de Salud La Granja-Torreforta, Tarragona, España

Recibido el 12 de abril de 2013; aceptado el 29 de enero de 2014

Disponible en Internet el 24 de abril de 2014

PALABRAS CLAVE

Simvastatina;
Fenofibrato;
Rabdomiolisis

Resumen Las estatinas utilizadas como fármacos de primera línea en la prevención de enfermedad cardiovascular, son habitualmente seguras, aunque en algunos casos pueden desarrollar toxicidad muscular. La miopatía asociada a estatinas puede manifestarse como mialgias, miositis o rabdomiolisis. Solo un 0,44 por cada 10.000 tratados y año, desarrollan rabdomiolisis.

Existen numerosos factores de riesgo relacionados con el paciente y el tratamiento farmacológico. Un riesgo de toxicidad muscular del 1-5% ha sido descrito con la combinación de algunas estatinas con fibratos. El fibrato que presenta más riesgo de miopatía en asociación con las estatinas es gemfibrozilo, mientras fenofibrato parece ser el más seguro.

Presentamos el caso de una mujer de 60 años de edad con sintomatología clínica y hallazgos analíticos sugestivos de rabdomiolisis secundaria a la combinación de simvastatina y fenofibrato. Así, este caso recuerda la necesidad de estrecha vigilancia de dichos pacientes, además de alertarlos sobre la aparición de dolor o debilidad muscular.

© 2013 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Simvastatin;
Phenofibrate;
Rhabdomyolysis

Rhabdomyolysis secondary to simvastatin and phenofibrate

Abstract Statins, which are used as first-line drugs in the prevention of cardiovascular disease, are usually safe, but in some cases there may be muscular toxicity. Statin-associated myopathy, can present as myalgia, myositis or rhabdomyolysis. Only 0.44 per 10,000 treated and per year, develop rhabdomyolysis.

There are many risk factors associated with the patient and with the pharmacological treatment. A risk of muscle injury of 1-5% has been reported with some statins combined with fibrates. The fibrate with the highest risk of myopathy in combination with statins is gemfibrozil, while phenofibrate seems to be the safest.

The case is presented of a 60 year-old woman with clinical symptoms and laboratory findings that suggested rhabdomyolysis secondary to a combination of simvastatin and phenofibrate. This case reminds physicians of the need to closely monitor these patients, in addition to alert them to the onset of muscle pain or weakness.

© 2013 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: forcadellmj@gmail.com (M.J. Forcadell-Peris).

1138-3593/\$ - see front matter © 2013 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2014.01.007>

Introducción

Les estatinas, utilizadas para disminuir los niveles de colesterol plasmático, son el tratamiento óptimo en prevención primaria y secundaria de la enfermedad coronaria, pero la aparición de miopatía puede limitar su uso.

La incidencia de la complicación más grave, la rabdomiolisis, es inusual, y se estima que afecta el 0,1% de los pacientes tratados. Además, los casos descritos demuestran que la presencia de miopatía severa es mucho más alta en enfermos tratados concomitantemente con otros fármacos, particularmente ciclosporina, gemfibrozilo, antifúngicos del grupo de los azoles y algunos antibióticos como los macrólidos^{1,2}.

El presente caso trata sobre el desarrollo de rabdomiolisis secundaria al tratamiento simultáneo de simvastatina y fenofibrato. La relevancia de nuestro trabajo radica en el potencial peligro del uso concomitante de fibratos y estatinas. Según estudios aleatorizados y controlados, fenofibrato parece ser el más seguro, mientras gemfibrozilo presenta el mayor riesgo de miopatía en asociación con estatinas^{3,4}.

Por tanto, para tratar de forma adecuada a los pacientes, es importante conocer el problema, la verdadera incidencia de la sintomatología muscular y las estrategias clínicas que pueden ayudar a los pacientes de alto riesgo a mantener su tratamiento con estatinas⁵.

Exposición del caso clínico

Mujer de 60 años que acude a urgencias hospitalarias derivada por su médico de familia (MF), por mialgias, debilidad muscular en extremidades inferiores (EII) y elevación de creatinfosfocinasa (CPK).

La paciente acudió a la consulta de atención primaria por astenia progresiva asociada a disminución de fuerza generalizada de 3 semanas de evolución, que en las últimas 48 h se acompañaba de mialgias de predominio a nivel proximal de EII junto con sensación de calambres. La paciente relacionó la sintomatología con la introducción de simvastatina 40 mg/día y fenofibrato 200 mg/día, que suspendió por su cuenta 24 h antes de consultar a su MF.

Destacan como antecedentes personales de interés, la presencia de hipertensión arterial en tratamiento con atenolol 50 mg/día, y dislipemia mixta por la que 3 semanas antes se inició tratamiento con simvastatina 40 mg/día y fenofibrato 200 mg/día.

La exploración física es anodina. En analítica de control realizada 4 días antes de la consulta al CAP destaca VSG 12 mm y CPK 2.580 U/l. Ante la sospecha de rabdomiolisis de origen farmacológico se deriva la paciente a urgencias hospitalarias.

En analítica de urgencias: CPK: 30.941 U/l; urea: 29 mg/dl; creatinina: 0,89 mg/dl; AST: 467 U/l; ALT: 149 U/l. La paciente ingresa en planta de medicina interna.

Discusión

En esta paciente, se manifestaron los síntomas a partir de la tercera semana de iniciado el tratamiento con simvastatina 40 mg/día y fenofibrato 200 mg/día, con demostración objetiva de daño muscular y rabdomiolisis asociada que requirió

ingreso hospitalario. Resaltar que no recibió otros fármacos que pudieran por sí solos desencadenar miopatía. Tampoco antecedentes personales de otros factores de riesgo. Por lo que de acuerdo con el antecedente sobre el inicio de estatinas y fibratos 3 semanas antes de iniciar la clínica, los marcadores séricos que permitieron confirmar la lesión muscular y el cese de la sintomatología y normalización de los parámetros séricos tras la supresión del tratamiento hipolipemiente, se confirmó que fueron la combinación de simvastatina y fenofibrato los causantes de la rabdomiolisis. Destacar también, el aumento de las transaminasas en nuestra paciente, atribuible al tratamiento con estatinas, y que disminuyeron considerablemente tras la supresión. Finalmente, la paciente no desarrolló una de las complicaciones más frecuentes de la rabdomiolisis, el fallo renal agudo, no obstante, ya desde urgencias se inició sueroterapia intensiva endovenosa que se mantuvo durante todo el ingreso. Durante los 17 días que la paciente estuvo en el hospital, las CPK disminuyeron hasta 2.000 U/l, también las transaminasas (AST: 90 U/l y ALT: 71 U/l) y además, se consiguió una remisión total de la sintomatología. Destacar que el diagnóstico se estableció inmediatamente, por lo que se pudieron evitar el desarrollo de las complicaciones agudas secundarias descritas, lo cual tiene un fuerte impacto en el pronóstico y supervivencia de estos pacientes.

La miopatía asociada a estatinas, puede manifestarse como mialgias, miositis o rabdomiolisis, la cual es la expresión más grave, pudiendo ir asociada a fallo renal agudo^{6,7}. La incidencia de miopatía por estatinas es difícil de determinar, pero se estima que tiene lugar en un 10,5% de los casos⁵. La rabdomiolisis se presenta en 0,44 hospitalizaciones por cada 10.000 tratados/año, observándose 0,15 muertes por cada millón de tratados/año⁸, lo cual la sitúa como la reacción adversa descrita menos frecuente, pero más grave.

En los estudios clínicos, la rabdomiolisis masiva asociada a fallo renal agudo, no se ha observado en pacientes que no presentan otros factores de riesgo, viéndose sobre todo cuando la estatina se ha administrado conjuntamente con ciclosporina o gemfibrozilo. También cuando se ha asociado a niacina, macrólidos, digoxina, antifúngicos y warfarina^{2,6,9} (tabla 1)^{1,3,10}. En nuestro caso, la paciente tuvo como factores de riesgo género femenino y la combinación de las estatinas con otro fármaco, el fenofibrato.

La combinación de estatinas y fibratos se recomienda cuando con un único fármaco a dosis plenas no se consigue el objetivo terapéutico. Así, dicha combinación es usada con muy buenos resultados debido al efecto conjunto que tienen sobre las alteraciones lipídicas comparado con el uso en monoterapia de cualquiera de los 2 grupos farmacológicos. No obstante, la toma conjunta, se ha asociado a un aumento del riesgo de miopatía sobre todo en pacientes con insuficiencia renal, por lo que deberíamos preservar la asociación para casos de dislipemia mixta con alto riesgo cardiovascular y persistencia de hipertrigliceridemia después del tratamiento higiénico-dietético y en monoterapia farmacológica^{8,11}.

Un aumento del riesgo de la toxicidad muscular del 1-5% ha sido descrito con la administración de algunas estatinas con gemfibrozilo (este es el fibrato que presenta más

Tabla 1 Factores de riesgo relacionados con miopatía por estatinas*Relacionados con el paciente*

La edad avanzada
 El género femenino
 Complexión corporal delgada
 Enfermedad sistémica (con afectación del hígado, riñón o ambos)
 Hipotiroidismo
 Alcoholismo
 El consumo de zumo de pomelo (un vaso $\geq$ 250 ml/día)
 Período perioperatorio de cirugía mayor o actividad física excesiva
 Historia de miopatía durante el tratamiento con otra terapia hipolipemiente
 Historia de elevación de CPK
 Calambres inexplicables
 Antecedentes familiares de miopatía
 Antecedentes familiares de miopatía durante el tratamiento con terapia hipolipemiente

Relacionados con el tratamiento

Dosis-concentración de la molécula: altas dosis de estatinas
 Grado de hidro-lipofilia (la lipofilia incrementa la fijación tisular)
 Metabolización e isoenzima CYP3A4 del citocromo P450
 Interacciones con la administración concomitante de fibratos, ciclosporina, antifúngicos, antibióticos macrólidos, inhibidores de proteasas contra el VIH, nefazodona, amiodarona y verapamilo

CPK: creatinfosfocinasa; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

riesgo de miopatía en asociación con estatinas). La incidencia media de hospitalización por rabdomiolisis ha sido de 5,98/10.000 pacientes/año (IC 95%: 0,72-216) para pacientes tratados con atorvastatina, pravastatina o simvastatina en combinación con un fibrato. La incidencia de hospitalización ha sido aproximadamente 10 veces superior con la combinación de fibratos y estatinas que con estatinas en monoterapia¹.

En el estudio *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) sobre el tratamiento con fenofibratos en más de 10.000 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se observó una baja incidencia (menos del 1%) y no se observaron diferencias respecto a placebo. Se concluyó que fenofibrato era el mejor fibrato y más seguro en los pacientes que precisen tratamiento combinado de estatinas y fibratos^{1,8}.

Por otro lado, recordar que la toxicidad también es dosis-dependiente, por lo que se puede disminuir utilizando las estatinas a dosis bajas e intentando evitar la combinación de fármacos (tabla 2)³. Otra estrategia consiste en alternar días de tratamiento para mejorar la tolerabilidad. Además, aunque los diferentes estudios publicados no son concluyentes, y actualmente no hay un consenso adecuado sobre su uso, se han descrito tratamientos preventivos como la suplementación con coenzima Q10 o vitamina D^{1,5}.

Aunque exista un riesgo aumentado de miopatía asociado a tratamiento con estatinas, la monitorización de los niveles

Tabla 2 Recomendaciones de la FDA para reducir el riesgo de daño muscular asociado a simvastatina

Usar simvastatina de 80 mg solo en pacientes que ya han estado tomándola durante 12 meses o más, sin evidencia de miopatía
 No iniciar tratamientos con 80 mg de simvastatina en pacientes nuevos, ni en pacientes que tomen dosis inferiores de esta estatina
 Se contraindica el uso concomitante con: itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa HIV, nefazodona, gemfibrozilo, ciclosporina y danazol
 No exceder dosis de 10 mg diarias de simvastatina con verapamilo o diltiazem
 No exceder dosis de 20 mg diarios de simvastatina con amiodarona, amlodipino o ranolacina
 Evitar el consumo de más de ¼ de litro diario de zumo de pomelo
 Cambiar el tratamiento de un paciente que necesite tomar un medicamento que interaccione con simvastatina u otra estatina con menor potencial de interacción

Fuente: tomado de Guo et al.¹¹.

FDA: Food and Drug Administration.

de CPK en plasma de forma rutinaria no está recomendada. Por el contrario, sí está aconsejado en aquellos casos en los que se evidencia la existencia de factores de riesgo para desarrollar miopatía (tabla 1). No obstante, es bueno en todos los pacientes obtener unos niveles basales de referencia de CPK antes de empezar el tratamiento con estatinas, por si posteriormente aparece sintomatología muscular. Hay que tener en cuenta que existen diferencias importantes en los niveles de CPK interindividuales, por ejemplo entre los distintos grupos raciales (en la población afroamericana se han observado niveles altos de CPK)¹.

Además, la existencia de mialgias sin aumento de CPK o con incremento de menos de 10 veces el valor inicial, pero sin clínica, permite seguir con el tratamiento aunque con monitorización clínica y analítica estricta. Si los valores superan 10 veces el límite superior de la normalidad y va asociado a sintomatología, se aconseja la suspensión^{2,8}.

Basándonos en la información clínica disponible, el caso presentado es importante por el desarrollo de rabdomiolisis, una complicación grave e infrecuente asociada al tratamiento hipolipemiente. Su incidencia se ve incrementada con el uso concomitante de estatinas y fibratos, por lo que deberíamos preservar esta asociación para casos de dislipemia mixta con alto riesgo cardiovascular y persistencia de hipertrigliceridemia después del tratamiento higiénico-dietético y en monoterapia farmacológica. Así, el caso expuesto, nos recuerda que el uso de las estatinas no debe subestimarse y que hay que tener siempre presente el riesgo potencial de efectos adversos, sobre todo a nivel muscular.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Rosendon R, Baker S. Muscle injury associated with lipid lowering drugs. Up-to-Date. 2012 [consultado 10 Nov 2012]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
2. Tres Belzunegui JC, Escribano Sánchez FJ. Rabdomiólisis probablemente debida a interacción entre fluconazol y simvastatina. *SEMERGEN*. 2007;33:108–10.
3. FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. December 2011. [última actualización 1 Mar 2013]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm>
4. SEA news: La Sociedad Española de Ateriosclerosis defiende la seguridad de las estatinas para tratamientos hipocolesterolemiantes. [Jun 2012]. Disponible en: <http://www.searteriosclerosis.org/news-sea-news>
5. Whayne Jr TF. Statin myopathy: Significant problem with minimal awareness by clinicians and no emphasis by clinical investigators. *Angiology*. 2011;62:415–21.
6. Delgado-Leal L, Álvarez-Camarena B, de la Cruz-Valdivia JM, Hernández-Godínez E, Ramírez-Salazar A. Rabdomiólisis por estatinas: reporte de un caso fatal y revisión de la literatura. *Revista Mexicana Cardiología*. 2012;1:27–32.
7. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2011;365:285–7.
8. Baena Díez JM, Barcelo Colomer E, Ciurana Misol R. Colesterol i risc coronari [En línia]. Barcelona: Institut Català de la Salut; 2009. Guies de pràctica clínica i material docent, núm. 15 Disponible en: <http://www.gencat.net/ics/professionals/guies/colesterol.htm>
9. Joy TR, Hegele RA. Narrative review: Statin-related myopathy. *Ann Intern Med*. 2009;150:858–68.
10. Sakaeda T, Kadoyama K, Okuno Y. Statin-associated a muscular and renal adverse events: Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system. *Plos One*. 2011;6:e28124.
11. Guo J, Meng F, Ma N, Li C, Ding Z, Wang H. Meta-analysis of safety of the coadministration of statin with fenofibrate in patients with combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol*. 2012;110:1296–301.