

## NEFROLOGIA

## RABDOMIOLISIS

Mario Garro Ortiz \*

## SUMMARY

Fortunately statin therapy is well tolerated, but clinicians should be aware of the risk for myopathy, rhabdomyolysis, and, rarely, peripheral neuropathy as complications. As more people use statin therapy, the incidence of these adverse affects will likely increase. Clinicians may be able to detect the neuromuscular complications early and prevent more severe complications. Further research is necessary to better understand the etiology and management of statin-related neuromuscular disease.

**Keywords:** Statin, Myopathy,

Skeletal muscle, Myalgia, Cholesterol Creatine kinase.

## RABDOMIOLISIS

La rabdomiólisis es un síndrome clínico causado por lesiones a las células de músculo esquelético, las que conducen a liberación del contenido celular, hacia el espacio extracelular y la circulación sanguínea.<sup>10</sup> Se caracteriza por un inicio agudo de los músculos dolor y debilidad, malestar general, fiebre de bajo grado, y orina oscura.<sup>6</sup> Estas lesiones pueden ser de tipo reversible o irreversible. El diagnóstico en principio clínico,

se complementa con la medición de las sustancias citosólicas liberadas; a través de química plasmática o concentración urinaria.<sup>1</sup> Las complicaciones de dicho síndrome pueden abarcar varios sistemas pero aquel que guarda la mayor relación con la lesión muscular traumática es el daño renal; el cual ha sido objetivo de revisión extensa durante los últimos 60 años, esto debido a que el fallo renal agudo representa una, o la más importante de las complicaciones de la rabdomiólisis. Por ejemplo, en los Estados Unidos, ésta representa de un 5 a un 15% de las causas de ingreso hospitalario

\* Medica General. Sección de oftalmología, Hospital La Católica, Costa Rica.

por fallo renal agudo. Pacientes con niveles entre 5.000 y 6.000 U/L de CPK, presentan mayor incidencia de falla renal.<sup>5</sup>

## FISIOPATOLOGIA

A pesar del gran número de patologías que pueden causar rabdomiólisis, la vía final siempre conlleva daño del sarcolema, con la consecuente pérdida de las funciones intrínsecas del mismo.<sup>1</sup> Este daño, sin importar la noxa primaria origina entrada de calcio a la célula lo que aumenta su concentración en este compartimento; este fenómeno induce a la liberación del contenido intracelular que incluye: mioglobina, aldolasa, aspartato aminotransferasa, lactato deshidrogenasa, creatincinasa, potasio, ácido úrico y fósforo.<sup>1, 10</sup> Hay pérdida de la función de la membrana celular, esto conduce a la pérdida de gradientes iónicos, hay hipocalcemia extracelular y un aumento de calcio intracelular; este aumento de calcio intracelular promueve enzimas proteolíticas las cuales intensifican el daño y destrucción celular.<sup>1,7</sup> Una vez iniciada la destrucción de los miocitos por el influjo de calcio, se liberan las sustancias mencionadas, pero de ellas la más importante es la mioglobina. Conforme aumentan los niveles de mioglobina libre en el plasma, esta empieza a ser filtrada por

los riñones y ser excretada por la orina, pero su umbral de filtración hace que en niveles muy altos ocluya los capilares glomerulares. La mioglobina acumulada, junto con la posible hipovolemia y la acidosis consecuente -en dependencia del mecanismo inicial del insulto-, puede precipitar y bloquear el flujo de orina en los túbulos renales. Se considera además que, la mioglobina por sí misma, también puede ser directamente tóxica para las células tubulares renales.<sup>7</sup> Las células del músculo esquelético contienen muchas sustancias, incluyendo proteínas, electrolitos, y enzimas. Cuando se lesiona, el lanzamiento de estos componentes intracelulares de las células musculares puede causar efectos sistémicos agudos e incluso la muerte. Una complicación común es la insuficiencia renal aguda causada por niveles aumentados de mioglobina sérica.<sup>6</sup> La consecuencia más común de fallo renal agudo inducido por rabdomiólisis, es el fallo renal agudo intrínseco, que se define como una disminución de la tasa de filtración glomerular, que no revierte al desaparecer la causa. Este fallo renal, se asocia, invariablemente, con algún grado de lesión tubular y cursa con cambios en los parámetros del análisis de orina como: densidad urinaria baja (menor a 1.010),

cilindros hemáticos pardos y excreción fraccional de sodio superior a 1%.

## ETIOLOGIA

Las causas más comunes en la etiología de la rabdomiólisis se encuentran en:

1. Miopatías metabólicas
2. Traumatismo por compresión de extremidades.
3. Ejercicio físico intenso
4. Accidentes por corriente eléctrica
5. Hipertermia
6. Infecciones
7. Anomalías electrolíticas
8. Hipoxia
9. Fármacos: etanol, cocaína, monóxido de carbono, toxinas biológicas, anfetaminas, colchicina, cafeína, hipolipemiantes.<sup>1,6</sup>

## HIPOLIPEMIANTES

Los hipolipemiantes fundan su mecanismo de acción en la inhibición de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG CoA ) reductasa<sup>8</sup>. Ejemplos de estos fármacos son la lovastatina y la simvastatina, ambas relacionadas con la aparición de rabdomiólisis. El mecanismo de la miopatía asociada a estatinas es en gran medida desconocida, pero se cree que estar relacionado con prenilación alterada (un proceso por el que los grupos hidrófobos

se añaden a las proteínas para facilitar la unión de la membrana celular) de las pequeñas proteínas que participan en la señal y la transducción de la proteína alterada glicosilación.<sup>9</sup> Cerca de un 10 % de los pacientes que utilizan estatinas presentan mialgias, siendo la evolución a rabdomiolisis poco frecuente.<sup>7</sup> La combinación de fibratos con estatinas se ha asociado a la presentación de rabdomiolisis, mas en casos de pacientes portadores de IRC.<sup>6,10,7</sup> La incidencia de miopatía con estatinas es de aproximadamente 1% al 5% de los pacientes que están en tratamiento con estatinas. En general, la incidencia de rabdomiolisis es de 1,6 a 6,5 por 100.000 habitantes y año para la monoterapia.<sup>10</sup> La cerivastatina, fue la primera estatina en demostrar una clara relación dosis – respuesta con relación a la miopatía y un efecto de umbral por encima del cual la miotoxicidad aumenta significativamente.<sup>4</sup> Aunque la terapia con estatinas es bien tolerada, presenta complicaciones neuromusculares, la miopatía es especialmente preocupante debido a la posibilidad de rabdomiolisis.<sup>9</sup> Incidencia de miopatía asociada a estatinas es no más de 11 por 100.000 personas por año.<sup>11</sup>

## CARACTERISTICAS CLINICAS

La aparición de rabdomiolisis se caracteriza por mialgias, asociadas a debilidad muscular, tumefacción y dolor generalizado.<sup>6,12</sup> Las mialgias pueden ser focales o difusas. Además, el paciente puede aquejar que presenta una hiperpigmentación de la orina con tonos oscuros, negro o marrón.<sup>1,6</sup>

## DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Es importante hacer énfasis en que la rabdomiolisis es un diagnóstico que debe basarse en la historia clínica del paciente ya que hay otras patologías que pueden cursar con aumento de los niveles de mioglobina o creatinina en sangre y orina, como lo son: la hemoglobinuria, hemólisis, hematuria, trastornos renales intrínsecos, traumatismo renal o muscular, porfiria intermitente aguda, alimentos (remolacha) y fármacos (vitB12, rifampicina, fenitoina, laxantes)<sup>1</sup>

## TRATAMIENTO

Las estrategias de tratamiento van dirigidas en dos sentidos: 1. Evitar el daño renal y 2. Disminuir rápidamente los niveles de mioglobina circulante, limitar los efectos perjudiciales de músculo dañado, prevenir lesión muscular

posterior<sup>6</sup>; los cuales se pueden lograr a través de:

### 1. Soluciones salinas<sup>12</sup>

La infusión de grandes volúmenes de solución salina debe iniciarse lo antes posible, con una velocidad de infusión que logre una diuresis meta de 2 a 3 ml/kg/h.

### 2. Alcalinización de la orina<sup>12</sup>

La alcalinización de la orina facilita la eliminación de la mioglobina, ya que esta es más soluble en orina alcalina. En niveles alcalinos se evita la precipitación de la mioglobina en el túbulo renal evitando así la insuficiencia renal aguda. Los niveles séricos elevados de mioglobina pueden no ser nefrotóxicos, a menos que se acompañen de depleción de volumen intravascular y acidosis. El objetivo es mantener un pH por encima de 6.5.<sup>1</sup> Bicarbonato la dosis usual es de 1 mEq por Kg, idealmente entre 40 y 50 mEq por litro cada 4 a 8 hrs (total de 200 a 300 mEq en el primer día)

### 3. Manitol<sup>12</sup>

Diurético osmótico, expansor del líquido intravascular, vasodilatador renal, y posible aceptor de radicales libres; al ser diurético aumenta el flujo de orina, lo que ayuda a prevenir la obstrucción por cilindros de mioglobina.<sup>1</sup> La vasodilatación renal aumenta el flujo sanguíneo y la tasa de filtración glomerular y puede disminuir la obstrucción tubular.<sup>1</sup> Como expansor de

volumen arrastra líquido desde el espacio intersticial, lo que disminuye la deshidratación del compartimiento vascular y reduce la tumefacción muscular.<sup>1</sup>

## **POSIBLES COMPLICACIONES DE LA RABDOMIOLISIS<sup>6,12</sup>**

- Hipercalcemia
- Hipocalcemia
- Arritmias cardíacas
- Paro cardíaco
- Insuficiencia renal aguda
- Coagulación intravascular diseminada
- Síndrome compartimental

## **DISCUSION**

Los Hipolipemiantes son un grupo heterogéneo de fármacos que, actuando por distintos mecanismos de acción, modifican las diferentes fracciones lipídicas disminuyendo sus niveles en caso de ser altos. Entre sus efectos adversos generales podemos nombrar: cefalea, anomalías de la función hepática, parestesias, dolor abdominal, flatulencia, estreñimiento, diarrea, náuseas y vómitos, mialgias, miositis y miopatía. En general, las estatinas comercializadas actualmente tienen una relación de riesgo beneficio favorable con respecto al hígado, musculo y problemas renales. Los fibratos son los

fármacos de elección en las hipertrigliceridemias. Actúan reduciendo los niveles de VLDL mediante su efecto estimulador de la lipoprotein lipasa. Este efecto puede conllevar a su vez una elevación en plasma de colesterol LDL. Por otro lado, los inhibidores de la HMG CoA reductasa o estatinas son efectivas disminuyendo los niveles circulantes de colesterol LDL, teniendo un efecto mucho más débil sobre las VLDL o quilomicrones, ricos en triglicéridos. Estas aparentes deficiencias en el tratamiento en monoterapia han hecho más atractivo el uso combinado de estos dos tipos de hipolipemiantes. El mecanismo por el que estos fármacos pueden producir daño sobre miocitos no se conoce bien. Una teoría lo atribuye a la desestabilización de la membrana del sarcolema y el aumento de la permeabilidad debida a la disminución de los niveles de colesterol. Otra posibilidad es que la inhibición de la HMG CoA reductasa puede bloquear la síntesis de glicoproteínas celulares o, agotar los niveles de coenzima Q10, un intermediario esencial en la cadena transportadora de electrones a nivel mitocondrial, lo que produciría el daño y la muerte celular. Los factores de riesgo para el desarrollo de daño muscular severo en pacientes

que toman fibratos y estatinas incluyen: insuficiencia renal previa, sexo femenino, edad superior a 70 años, intervención quirúrgica, altas dosis de estatinas y tratamiento concomitante con antifúngicos, eritromicina, ciclosporina o fibratos. El aporte de este caso se basa en que, como ya se expuso anteriormente, la rabdomiólisis por estatinas, es una complicación poco frecuente, a nuestra paciente se le prescribió una combinación de fibratos con lovastatina a altas dosis, lo que conllevó al cuadro clínico descrito anteriormente. Aunque ya se ha descrito en algunos pacientes y probablemente ocurran más en el futuro, debido a que cada vez más frecuente, hay asociación de este tipo de fármacos por sus ventajas en tratamiento dual; y la falta de un control adecuado durante el seguimiento de los pacientes.

## **RESUMEN**

Afortunadamente, la terapia con estatinas es bien tolerado, pero los médicos deben ser conscientes del riesgo de miopatía, rabdomiólisis, y en raras ocasiones, la neuropatía periférica como complicaciones. A medida que más personas utilizan el tratamiento con estatinas, la incidencia de estos efectos adversos es probable que aumente. Los médicos pueden detectar las complicaciones neuromusculares de forma temprana y prevenir

más complicaciones graves. Se necesita más investigación para comprender mejor la etiología y el tratamiento de la enfermedad neuromuscular relacionada con las estatinas.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ahn Do Sung C ,Neuromuscular Complications of Statins, physical medicine and rehabilitation clinics of north America 19(2008)47-57
2. Botempo Laura J, ,Rhabdomyolysis,Rosen'sEmergency Medicine: Concepts and ClinicalPractice, 6th ed., 2006 Mosby.
3. Camp Nancy E , RN, MS, Washington, DCSection Editor: Allison A. Muller, PharmD, Drug-and toxin induced rhabdomyolysis, journal of emergency nursing September 2009
4. Chatzizisis Yianis , Misisrli Getsthimani, Hatzitolios Apostolos I, Giannoglou Gerge D, European Journal of Internal Medicine 19(2008) 568-574
5. Jamal Shelina BSc, Eisenber Mark J. MD,MPH,and Chistopoulos Stavroula,MD, Rhabdomyolysis asociatedwithhydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductasa inhibitors, American HeartJournalVolume 147,number 6 ,2004
6. Kushalaf Hani A,MB, BChEmerging ToxicNeuropathies and Myopathies,Emerging Toxic Neuropathies and Myopathies 29 (2011)679-687.
7. Mor Adam,MDa, Wortmann Robert L. MD , Hal J Mitnick Macr,MDc, Pillinger Michael H., MDd ,Drugs Causing Muscle Disease, rheumatic dis clin N m 37 (2011) 219-231.
8. Revista de Medicina Interna y Medicina Crítica Volumen 1, Número 5 , Septiembre 2004
9. Ridker Paul,MD, Danielson Eleanor ,MIA, Fonseca Francisco A, MD, Genest Jacques,MD,Gotto Antonio M,Jr, MD, Kastelein John J.P. ,MD, Libby Peter, MD, Lorenzatti Alberto,MD, MacFadyen Jean,B.A, Nordestgaard Borge G,MD, Shepeherd James,MD, Willerson James,MD,and Glynn Robert J Sc.D., forthe JUPITER StudyGroup, RosuvastatintoPrevent Vascular Events in Men and WomenwithElevated C-Reactive Protein, new England journal of medicine november 20, 2008 vol. 359 no. 21
10. Smith Edwuard C, MD , El Gharbawy Areeg,MD, Koeberl Dwight, MD, PhDb,Metabolic Myopathies: Clinical Features and Diagnostic Approach ,rheumatic dis clin N m 37 (2011) 201-217
11. Unal Aydin, Torun Edip, Hayrisipahioglu Murat, Tokgoz Blent, Gungor Kaya Mehmet, OktayOymak ,Fenofibrate- Induced Acute Renal Failure Due to Massive Rhabdomyolusis After Coadministration of statin, Internal Medicine 47:1017-1019,2008
12. Vanholer Raymond , Sukrusever Mehemer , EreK Ekrem and Lameire Norbert ,Rhabdomyolysis ,J Am SocNephrol 11: 1553-1561, 2000
13. Yan Song Wu, LI Heng, Chen Jianghua, Rhabdomyolysis associated with fibrate therapyEur J ClinPharmacol (2009) 65:1169-1174