



Iatreia

ISSN: 0121-0793

revistaiatreia@udea.edu.co

Universidad de Antioquia

Colombia

Nieto-Ríos, John Fredy; Vega-Miranda, Juliana; Serna-Higuita, Lina María

Insuficiencia renal aguda inducida por rabdomiolisis

Iatreia, vol. 29, núm. 2, abril-junio, 2016, pp. 157-169

Universidad de Antioquia

Medellín, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180544647005>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Insuficiencia renal aguda inducida por rabdomiolisis

John Fredy Nieto-Ríos¹, Juliana Vega-Miranda², Lina María Serna-Higuita³

RESUMEN

La insuficiencia renal aguda (IRA) es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en los servicios de urgencias, hospitalización y cuidado crítico, siendo la rabdomiolisis responsable del 15 % de los casos en los centros hospitalarios de alta complejidad. La rabdomiolisis consiste en daño muscular con necrosis y liberación a la circulación de componentes intracelulares, y puede tener múltiples causas. El daño renal por rabdomiolisis es multifactorial e incluye obstrucción tubular, vasoconstricción y daño oxidativo. El tratamiento principal de la IRA por rabdomiolisis es la hidratación, forzar la diuresis y evitar los fármacos nefrotóxicos. Cuando el daño es lo suficientemente grave para causar uremia, acidosis metabólica, hipertotassemia y sobrecarga de volumen se debe recurrir a la terapia de reemplazo renal. Aunque la regla es que se recupere la función renal, estos pacientes tienen mayor riesgo futuro de desarrollar enfermedad renal crónica.

PALABRAS CLAVE

Insuficiencia Renal Aguda; Mioglobina; Músculo Esquelético; Necrosis; Rabdomiolisis

SUMMARY

Acute renal failure due to rhabdomyolysis

Acute renal failure is a frequent cause of morbidity and mortality in emergency, hospitalization and critical care services. In 15 % of cases it is due to rhabdomyolysis, in which there is breakdown of skeletal muscle with massive necrosis and leakage of muscle cell contents into the circulation. It has many different etiologies. The rhabdomyolysis-induced acute kidney injury results from the combination of several mechanisms, including tubular obstruction, vasoconstriction and oxidative stress. The most important therapeutic measures are: Aggressive repletion of fluids, forced diuresis and avoidance of exposure to nephrotoxic substances. In cases of

¹ Nefrólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Médica Internista, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

³ Nefróloga Pediatra, Hospital Pablo Tobón Uribe, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Lina María Serna-Higuita; lm.serna@hotmail.com

Recibido: marzo 18 de 2015

Aceptado: agosto 19 de 2015

Cómo citar: Nieto-Ríos JF, Vega-Miranda J, Serna-Higuita LM. Insuficiencia renal aguda inducida por rabdomiolisis. Iatreia. 2016 Abr-Jun;29(2):157-169. DOI 10.17533/udea.iatreia.v29n2a05.

severe uremia, metabolic acidosis, hiperkalemia or fluid overload it is necessary to start renal replacement therapy. As a rule, kidney function is completely recovered, but these patients have higher risk of future chronic kidney disease.

PALABRAS CLAVE

Acute Renal Failure; Myoglobin; Necrosis; Rhabdomyolysis; Skeletal Muscles

RESUMO

Insuficiência renal aguda induzida por rabdomiolise

A insuficiência renal aguda (IRA) é uma causa frequente de morbidade e mortalidade entre os serviços de emergência, internação e cuidados críticos. A rabdomiolise é responsável por 15% dos casos. Consiste de dano muscular com necrose e liberação à circulação de componentes intercelulares, e pode ter várias causas. O dano renal por rabdomiolise é multifatorial e inclui obstrução tubular, vasoconstrição e dano oxidativo. O principal tratamento da IRA por rabdomiolise é a hidratação, forçar a diurese e evitar fármacos nefrotóxicos. Quando o dano é suficientemente grave para causar uremia, acidose metabólica, hiperpotassemia e sobrecarga de volume se deve recorrer à terapia de substituição renal. Embora a regra é que se recupera a função renal, esses pacientes têm um maior risco futuro de desenvolver doença renal crônica.

PALAVRAS CHAVE

Insuficiência Renal Aguda; Mioglobina; Músculo Esquelético; Necrose; Rabdomiolise

INTRODUCCIÓN

La rabdomiolisis es un síndrome producido por la lesión del músculo estriado con liberación al torrente sanguíneo de gran cantidad de productos intracelulares que pueden afectar varios órganos, entre ellos el corazón y los riñones (1-4); aproximadamente 1 de cada 10.000 personas en EE. UU. puede tener un episodio de rabdomiolisis en su vida. Su espectro clínico es muy amplio, desde pasar inadvertida hasta tener

complicaciones graves, entre ellas arritmias cardíacas, síndrome compartimental, coagulación intravascular diseminada e insuficiencia renal aguda (IRA) (5). La asociación de rabdomiolisis con IRA la describieron por primera vez Bywaters y Beall en la Segunda Guerra Mundial (5,6) y en la actualidad se presenta en 10 % a 40 % de los casos (7), con prevalencia mayor en hombres (relación 2:1). Este artículo presenta una revisión de la IRA secundaria a rabdomiolisis.

FISIOPATOLOGÍA

Los principales mecanismos fisiopatológicos que explican la rabdomiolisis son el trauma directo de la fibra muscular y la depleción del ATP muscular. En estado fisiológico la concentración de Na^+ extracelular se mantiene por el funcionamiento adecuado de la bomba $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPasa, que extrae sodio de la célula (5,8); secundario a ello aumentan las cargas negativas en el espacio intracelular (recuérdese que el recambio es de 3 moléculas de Na^+ por 2 moléculas de K^+). Durante el proceso de contracción muscular, el sodio entra a la célula intercambiándose luego por calcio (Ca^{++}) mediante otro cotransportador de la membrana celular que también depende de ATP; de igual manera, la célula mantiene bajas concentraciones de Ca^{++} (0,12 mmol/L) gracias a transportadores que introducen este catión al retículo sarcoplasmico y a la mitocondria (9). Cuando hay una lesión muscular se presenta isquemia tisular, que se explica por la disminución del flujo sanguíneo o porque las demandas de oxígeno superan los suministros; como consecuencia, se reduce considerablemente la producción de ATP lo que lleva al mal funcionamiento de los transportadores iónicos, con aumento de la concentración de sodio y calcio intracelular e intramitocondrial (1,27 mmol/L) (9). El calcio, por su parte, activa la fosfolipasa A2 y las proteasas; además, ocasiona contracción muscular prolongada y disfunción mitocondrial (7); finalmente, hay ruptura del sarcolema (membrana celular muscular) y liberación de gran cantidad de componentes celulares al torrente sanguíneo (iones, mioglobina, tromboplastina), sustancias responsables de las manifestaciones clínicas de la rabdomiolisis (8) (figuras 1 y 2).

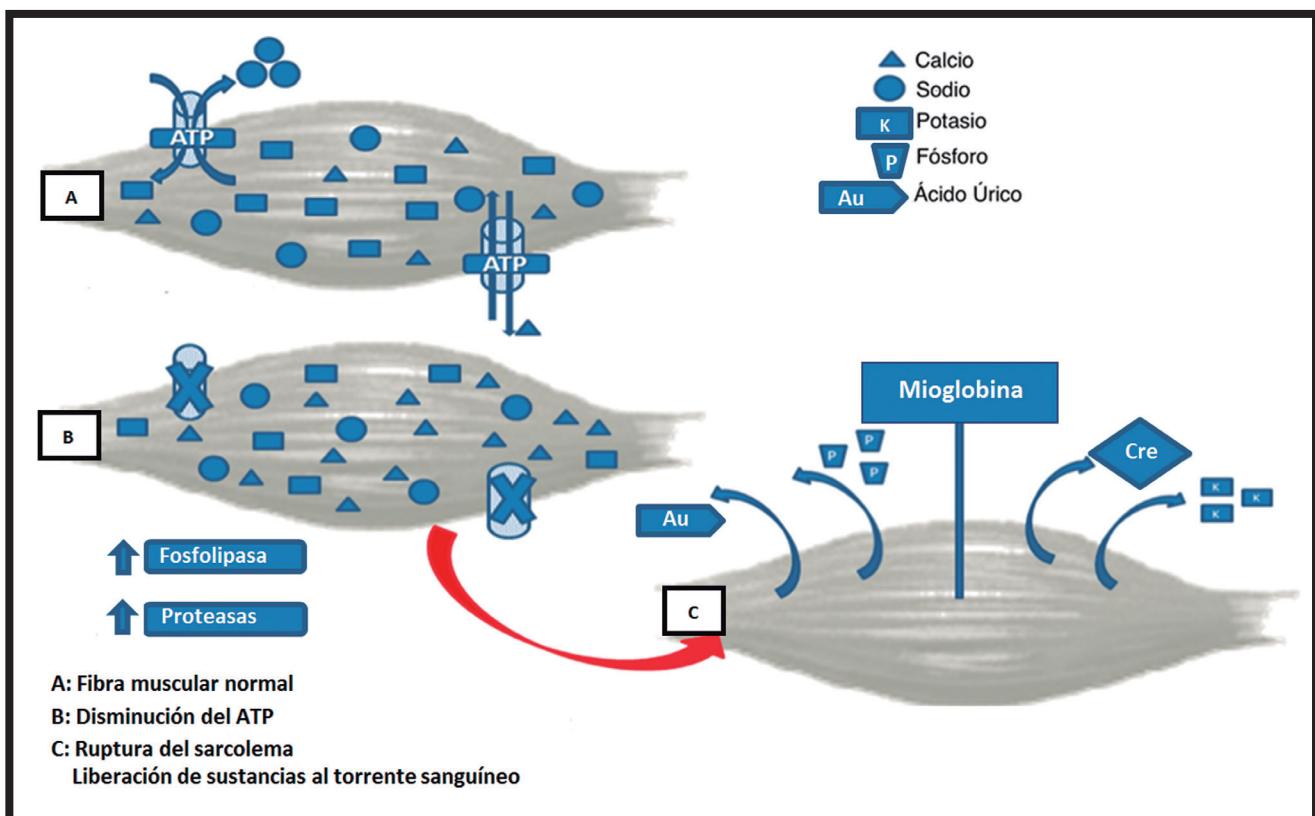


Figura 1. Fisiopatología de la rabdomiolisis. A: fibra muscular normal, con funcionamiento adecuado de los transportadores en presencia de ATP. B: fibra muscular sin sustrato energético. C: Acumulación de calcio, ruptura del sarcolema y liberación de sustancias, como la mioglobina, al torrente sanguíneo

El daño renal secundario a rabdomiolisis se explica por tres mecanismos fisiopatológicos (10): constricción de vasos renales, lesión oxidativa mediada por la mioglobina y obstrucción tubular.

Vasoconstricción

Durante la rabdomiolisis hay una disminución multifactorial del flujo sanguíneo renal; el músculo lesionado se convierte en un tercer espacio al atrapar grandes cantidades de líquido, ocasionando hipoperfusión sistémica, que a su vez lleva a la activación adrenérgica y del sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS) (11); por otro lado, la mioglobina, al actuar sobre el ácido araquidónico, libera sustancias como F2-isoprostanos, endotelina-1 y tromboxano-

A2 que promueven la vasoconstricción; finalmente, hay disminución generalizada del óxido nítrico (vasodilatador natural) (1,10-12).

Lesión oxidativa

Esta lesión se presenta por un aumento en la filtración de mioglobina que supera la capacidad de reabsorberla en el túbulo proximal (7); esto lleva a acumulación tanto de la mioglobina como de sus componentes, entre ellos el hierro. La liberación de hierro genera radicales libres (reacción de Fenton) que causan peroxidación lipídica, daño de las membranas celulares (10) y muerte celular; por otro lado, hay quimiotaxis de neutrófilos con presencia de inflamación local y perpetuación del daño y posteriormente daño por reperfusión (11).

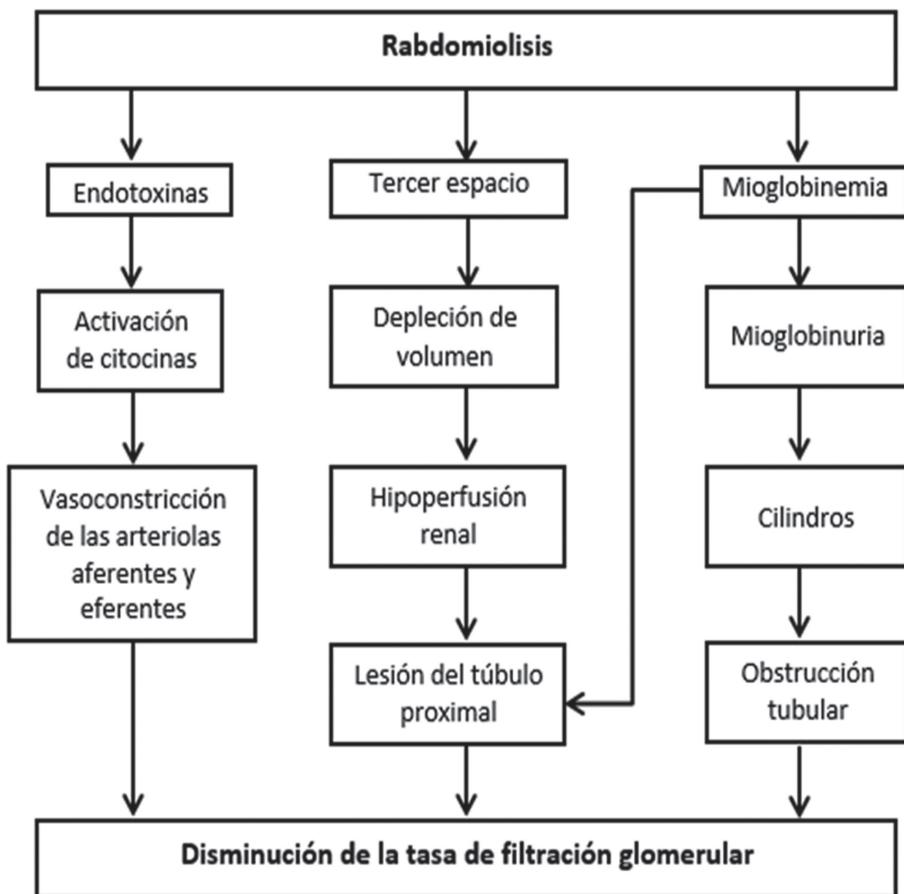


Figura 2. Fisiopatología de la insuficiencia renal aguda inducida por rabdomiolisis
Tomada de: Saudi J Kidney Transplant 2008; 19 (5): 721-729

Obstrucción tubular

La acidez es una condición obligada para el depósito y toxicidad tubular por mioglobina. Un individuo hipoperfundido es un paciente acidótico que lógicamente produce orina ácida como medida salvadora para liberarse de las altas cargas de hidrogeniones. Una vez la mioglobina alcanza los túbulos renales, su concentración intraluminal es cada vez mayor; esto, sumado a un pH urinario ácido, lleva a una interacción entre la mioglobina y las proteínas de Tamm Horsfall, y a la producción de cilindros intraluminales que obstruyen el flujo urinario (7).

ETIOLOGÍA DE LA RABDOMIOLISIS

Para facilitar el estudio y enfoque de un paciente con rabdomiolisis se han establecido 8 categorías de causas o eventos iniciadores que se deben buscar minuciosamente para establecer un tratamiento oportuno; son las siguientes: trauma, ejercicio, hipoxia muscular, defectos genéticos, temperaturas extremas, infecciones, trastornos metabólicos o electrolíticos, drogas y toxinas (1,7,10-13) (tabla 1). Entre ellas, las toxinas exógenas son la principal causa con repercusión clínica, responsables de hasta 46 % de los casos que requieren hospitalización (drogas ilícitas, alcohol

y medicamentos prescritos) (4). Entre los medicamentos, los más a menudo implicados son las estatinas, los antipsicóticos, los inhibidores de la recaptación de serotonina y los antihistamínicos; con frecuencia la interacción de varios medicamentos es lo que desencadena el problema, como por ejemplo la combinación de estatinas con fibratos. Los defectos metabólicos

del músculo son responsables del 10 % de los casos de rabdomiolisis y los pacientes portadores de estos defectos son los que más riesgo tienen de recurrencia o de que ciertos medicamentos o toxinas la desencadenen. Para tener en cuenta, en el 60 % de los casos interviene más de una causa y hasta en el 10 % no se encuentran factores de riesgo asociados.

Tabla 1. Causas de rabdomiolisis

Trauma	Trauma, convulsiones, lesiones por electricidad (cardioversión eléctrica, lesiones con altos voltajes), desastres naturales como terremotos, picaduras (abejas, avispas), mordeduras de serpientes
Ejercicio	Ejercicio extremo en personas con desacondicionamiento físico; <i>delirium tremens</i> y estado asmático
Hipoxia muscular	Isquemia de las extremidades, posiciones forzadas en cirugía durante tiempos prolongados, pacientes inconscientes con posturas forzadas durante tiempos prolongados, síndrome compartimental
Defectos enzimáticos musculares	Trastornos del metabolismo del glucógeno, purinas y lípidos; miopatías metabólicas; glucogenosis (enfermedades de Pompe, Cori-Forbes, Andersen, McArdle)
	Déficit de carnitín-palmitoil-transferasa, mioadenilato deaminasa, acilcoenzima A deshidrogenasa.
Infecciones	Influenza A y B, virus Coksackie, virus de Epstein Barr, virus de la inmunodeficiencia humana, virus del dengue; <i>Legionella</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Clostridium</i> spp.
Cambios de temperatura corporal	Golpe de calor, quemaduras, hipertermia maligna, síndrome neuroléptico maligno
Trastornos electrolíticos	Hipocalcemia, hipofosfatemia, hiponatremia, hipernatremia
Trastornos endocrinos	Cetoacidosis diabética, estado hiperosmolar no cetósico, hiperaldosteronismo, hipotiroidismo
Medicamentos (más de 150)	Ciprofloxacina, daptomicina, fibratos, estatinas, salicilatos, anfotericina, teofilina
Drogas y toxinas	Alcohol, heroína, cocaína, anfetaminas, metales pesados, exposición a monóxido de carbono, etilenglicol y arsénico
Enfermedades autoinmunes/sistémicas	Polimiositis, dermatomiositis, anemia de células falciformes

Trauma

La mayor parte de la evidencia disponible acerca de IRA inducida por rabdomiolisis se ha desarrollado a partir de pacientes traumatizados (14). Durante los grandes desastres naturales, como por ejemplo los terremotos, aparece la rabdomiolisis como una

pandemia. El otro escenario relacionado son los accidentes de tránsito. Sin embargo, también debe sospecharse rabdomiolisis en los pacientes con quemaduras eléctricas y con picaduras extensas. Durante todos los procesos hay una ruptura mecánica del sarcolema con liberación subsecuente de sustancias al torrente sanguíneo (15,16).

Ejercicio excesivo y aumento de la actividad muscular (17)

Se presenta en los pacientes cuya tasa de metabolismo de glucosa excede la capacidad oxidativa, lo que lleva a acumulación de piruvato y a acidosis láctica (18). Normalmente se desarrolla en pacientes con desaccondicionamiento físico basal incluso con esfuerzos aeróbicos pequeños, o en individuos entrenados que hacen actividad física bajo condiciones extremas de calor y humedad (19-22).

Hipoxia muscular

Se produce cuando hay desequilibrio entre el aporte de oxígeno y la demanda muscular del mismo, como en la isquemia arterial, enfermedad en la que hay poco suministro de oxígeno por la hipoperfusión; en estos casos se desarrolla una lesión muscular con edema intersticial que en condiciones extremas puede terminar en un síndrome compartimental. En los procedimientos quirúrgicos puede operar el mismo mecanismo pues la hipotensión desencadena hipoperfusión tisular; hay mayor riesgo en las cirugías de larga duración, en posiciones incómodas y con uso prolongado del torniquete (23).

Déficits enzimáticos musculares

Las llamadas miopatías metabólicas (1) ocurren en pacientes con alteración en la vía del glucógeno, lípidos u otras vías metabólicas. Se caracterizan porque los pacientes desde la infancia presentan intolerancia al ejercicio, mialgias y episodios repetidos de rabdomiolisis. Las principales causas son el déficit de carnitil-palmitoil-transferasa y el de miofosforilasa (enfermedad de McArdle).

Infecciones

Existen informes de casos de rabdomiolisis asociados a infecciones: influenza A y B, virus Coxsackie, virus de Epstein-Barr, VIH, *Legionella*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* y citomegalovirus (24). En la reciente pandemia de influenza H1N1 se publicaron artículos según los cuales 62 % de los pacientes con neumonía y falla respiratoria tenían elevación de la

creatina-fosfoquinasa (CPK) (18,23). Al parecer, existe daño de los dominios nucleares inducido por proteínas virales. Se han encontrado otros casos asociados a dengue hemorrágico (25-27) y a picaduras de avispas (28).

Cambios en la temperatura corporal

En los pacientes con quemaduras se combinan varios factores de riesgo asociados a rabdomiolisis tales como sepsis, acidosis, hiperpotasemia y formación de terceros espacios. La rabdomiolisis secundaria a lesiones térmicas se asocia con alta mortalidad. En unidades de cuidados intensivos la tasa de mortalidad es del 22 % en los pacientes sin IRA asociada, pero puede llegar hasta el 59 % cuando sí la hay (25).

Trastornos electrolíticos y endocrinos

En general, estos trastornos alteran el funcionamiento de las bombas dependientes de ATP y generan variación en las concentraciones intracelulares y extracelulares de cada uno de los iones. En condiciones como la hiperglicemia y la osmolaridad alta, se altera el metabolismo aeróbico de la fibra muscular y a su vez el estado de deshidratación lleva a disminución de la volemia y a la alteración subsecuente de la perfusión.

Medicamentos

En la actualidad existen más de 150 medicamentos relacionados con la aparición de rabdomiolisis; de ellos las estatinas son los implicados con mayor frecuencia (29); se calcula que hasta 0,1 % de los pacientes que usan estatinas presentan rabdomiolisis, especialmente aquellos con enfermedad hepática o renal, hipotiroidismo, diabetes mellitus y polimedication (11); al parecer, las estatinas inducen rabdomiolisis por el bloqueo de la síntesis de colesterol lo que a su vez disminuye el colesterol en el sarcolema (5); otros autores proponen que estos medicamentos inducen apoptosis de la fibra muscular. Los síntomas aparecen de 1 a 4 semanas después de iniciada la medicación y mejoran entre 1 y 30 días después de suspenderla (30). La daptomicina, antibiótico utilizado con frecuencia en pacientes con disfunción renal, es otro de los medicamentos relacionados con rabdomiolisis; un estudio Fase I encontró elevación de la CPK hasta en 2,8 %

de los pacientes y miopatía establecida en 0,2 %; los autores sugieren una dosis de 6 mg/kg administrada una sola vez al día para evitar ese efecto indeseable (31). Se ha reportado además la presencia de rabdomiolisis con el uso de ciprofloxacina, con toxicidad proporcional al tiempo de exposición (31,32); otros medicamentos asociados a esta enfermedad son: salicilatos, teofilina, antidepresivos y fibratos especialmente cuando se asocian a estatinas (5,33-40).

Drogas y toxinas

Sustancias como el etanol y la cocaína causan lesión muscular directa que se potencia con la inmovilización prolongada; cabe tener en cuenta que el consumo de estas sustancias generalmente se hace de manera concomitante (5). La heroína es otra de las sustancias asociadas con la rabdomiolisis (4).

Enfermedades autoinmunes

Se presenta rabdomiolisis por la destrucción de proteínas del sarcolema secundaria a la formación de autoanticuerpos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el paciente con IRA secundaria a rabdomiolisis predominan los síntomas debidos a la destrucción muscular como mialgias, edema, rigidez, orina color de té, deshidratación, hipovolemia y síntomas generales (5), sin embargo, hasta el 50 % de los pacientes son asintomáticos o cursan con síntomas inespecíficos (11). En cuanto al daño renal, puede presentarse 3-7 días después de la lesión muscular, pero los trastornos electrolíticos pueden preceder a la oliguria y la elevación de los compuestos azoados.

Los siguientes son los principales factores de riesgo para desarrollar daño renal por rabdomiolisis: daño muscular grave, edad avanzada, diabetes mellitus, deshidratación, hiperuricemia, acidosis, sepsis, enfermedad renal crónica, polimedication y estado hiperosmolar (11).

Se debe tener en cuenta que cuando un paciente desarrolla daño renal por rabdomiolisis es porque el daño muscular es extenso y, por tanto, generalmente hay compromiso de otros órganos y sistemas lo

que causa, por ejemplo: síndrome compartimental, coagulación intravascular diseminada (liberación de tromboplastina) y arritmias cardíacas (1,5,7,10-12).

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de rabdomiolisis se recomiendan las siguientes pruebas de laboratorio:

Enzimas musculares

Creatina fosfoquinasa (CPK): se eleva 2 a 12 horas después de la lesión muscular, con un pico máximo entre las 24 y 72 horas. El diagnóstico de rabdomiolisis se hace al elevarse la CPK 5 veces sobre su nivel normal (41) y dicho nivel se relaciona con la presencia de IRA. En 1994, Veenstra-Smith estudiaron 93 pacientes con rabdomiolisis con el fin de definir la incidencia, la mortalidad y el comportamiento de la insuficiencia renal; encontraron que un valor de CPK mayor de 15.000 UI/L versus uno entre 5000-15.000 UI/L se asociaba con mayor riesgo de desarrollar IRA (42). En 2003 Meijer y Fikkens hicieron un estudio de cohorte para observar los factores de riesgo para desarrollar insuficiencia renal en rabdomiolisis; encontraron, de igual manera, que niveles de CPK por encima de 10.000 UI/L se asociaban a un mayor riesgo de desarrollarla (43). Rodríguez y colaboradores hicieron un estudio de cohorte retrospectiva en 126 pacientes que presentaron rabdomiolisis, en ellos se encontró que un punto de corte de CPK mayor de 12.750 UI/L tenía un OR de 4,9 de presentar IRA (IC95 %: 1,4-16,8; p < 0,01) (4).

Mioglobina

Proteína de 17,8 kDa cuya concentración sérica normal oscila entre 0 y 0,003 mg/dL (5); su función es el transporte de oxígeno en el músculo; se reabsorbe en el túbulo proximal por endocitosis (44); posteriormente es metabolizada y sus componentes se degradan y el hierro se almacena en forma de ferritina (12). Debido a que el tejido muscular representa el 40 % del peso total (45), cuando se presenta una destrucción muscular mayor de 100 gramos se libera una gran cantidad de mioglobina que supera la capacidad de unión a proteínas plasmáticas y esto hace que se filtre en el glomérulo (5), pero sin que se logre su reabsorción

completa en el túbulo proximal (superá el dintel renal de 0,5 a 1,5 mg/dL) (12).

La mioglobina aumenta más rápido que la CPK, pero disminuye en 1 a 24 horas (46). Por lo anterior la mioglobina es menos sensible y si es negativa no excluye el diagnóstico de rabdomiolisis. Idealmente debe medirse por radioinmunoensayo, pero el resultado tarda más de 24 horas lo que limita su uso en la práctica clínica. La mioglobina parece tener un papel en determinar el pronóstico de la lesión renal asociada a rabdomiolisis, pero este beneficio no está muy bien establecido (42,43,45,47-49).

Otras enzimas

También se puede encontrar elevación de lactato deshidrogenasa (LDH), aspartato aminotransferasa (AST), aldolasa y troponina T hasta en 50 % de los casos (5).

Productos nitrogenados

Los principales criterios para evidenciar el daño renal por rabdomiolisis son los valores elevados de nitrógeno ureico (BUN) y creatinina sérica. En los estadios iniciales la relación BUN/creatinina se encuentra baja por aumento de la creatinina en sangre secundaria al catabolismo muscular; en los estadios tardíos la mioglobina se metaboliza a urea por lo cual la relación BUN/creatinina aumenta en forma desproporcionada con respecto a las lesiones renales por otras causas (15,16,18,23,25,30-33,42,43,45,47-49).

Citoquímico de orina

La orina presenta una coloración oscura denominada "coloración té". La tirilla es positiva para sangre, pero en el estudio microscópico no se observan eritrocitos. Además, se observan cilindros granulosos, pigmentados y epiteliales.

Fracción excretada de sodio (FeNa)

Inicialmente es menor del 1 %, con sodio urinario menor de 20 mEq/L en la etapa de vasoconstricción (50). Posteriormente, por el daño tubular, la FeNA es mayor del 2 % y el sodio urinario sobrepasa los 30 mEq/L.

Electrólitos, gasometría y ácido úrico

Potasio: se observa hiperpotasemia que es la principal responsable de la toxicidad cardíaca (con cada 100 gramos de músculo lesionado aumenta 1 mEq el potasio) y que se potencia por la IRA.

Fósforo: se libera a la circulación por la destrucción muscular y genera hiperfosfatemia; esto a su vez favorece la hipocalcemia por precipitación.

Ácido úrico: se encuentra elevado por la destrucción muscular.

Calcio: generalmente hay hipocalcemia en los estadios iniciales lo que potencia la cardiotoxicidad.

Gasometría arterial: se observa acidosis metabólica con anión gap elevado.

TRATAMIENTO Y PREVENCION DE LA IRA INDUCIDA POR RABDOMIOLISIS

Tiene 4 pilares fundamentales:

1. Identificación y tratamiento de la causa específica, lo que incluye la suspensión de los medicamentos o toxinas implicados para evitar la perpetuación del daño renal.
2. Hidratación y manejo de las complicaciones electrolíticas y del desequilibrio ácido base.
3. Evitar cualquier tipo de fármaco nefrotóxico y ajustar las dosis de los medicamentos de acuerdo con la función renal del paciente.
4. Terapias de soporte renal cuando haya daño renal grave.

A continuación se hace énfasis en las intervenciones específicas:

Hidratación

Es indudable el beneficio de la expansión del volumen en la prevención y tratamiento de la nefropatía inducida por pigmentos, entre ellos el aumento del flujo sanguíneo tubular, la disminución de la acidez plasmática y urinaria y la mejoría de la perfusión muscular. En los primeros días se requieren volúmenes tan altos como de 10 litros de solución salina al

día (12); por este motivo es muy importante tener en cuenta el estado cardiovascular del paciente, en especial si se encuentra en la fase oligúrica de la lesión renal; el objetivo de la hidratación es mantener un gasto urinario de 200 a 300 mL/hora (2 a 3 mL/kg/hora) (12). Los líquidos endovenosos (LEV) se deben suministrar hasta lograr valores de CPK por debajo de 1000 (5); se recomienda no usar soluciones con potasio ni lactato (5).

Manejo de la hipertotassemia

Se deben detectar precozmente las alteraciones del ritmo cardíaco secundarias a la hipertotassemia; si están presentes, es necesario administrar calcio intravenoso. Otras medidas utilizadas son las siguientes:

- Redistribución del potasio: para lograr esto se utilizan agonistas de los receptores B₂ e infusión de insulina + dextrosa.
- Eliminación gastrointestinal de potasio: para esto se utilizan resinas de intercambio iónico como el poliestireno; administrar concomitantemente un laxante que facilite su eliminación.
- Ver adelante indicaciones de uso de diuréticos y terapia de reemplazo renal (9,10,12).

Diuréticos

Furosemida: se utiliza para forzar la diuresis, pero hay controversia acerca de su empleo porque puede disminuir aún más el pH en los túbulos renales distales potenciando la nefotoxicidad de la mioglobina. Otros autores sugieren utilizar dosis tituladas una vez que el paciente alcance un estado adecuado de hidratación. Aunque todavía no está claro, parece existir un beneficio con el uso de la acetazolamida porque este medicamento disminuye la reabsorción proximal del bicarbonato aumentando el pH intraluminal; sin embargo, aún no hay evidencia concluyente al respecto (51).

Alcalinización de la orina

Bicarbonato: se utiliza con el fin de mantener el pH urinario por encima de 6,5 para así aumentar la solubilidad de la mioglobina y el ácido úrico y evitar las lesiones renales secundarias a la acumulación

de ambas sustancias; sin embargo, los estudios no son concluyentes en los desenlaces clínicamente importantes como mortalidad o necesidad de terapia de reemplazo renal (1,7,9-12,15,16,18,23,25,30-33,42,43,45,47-52). Antes de usarlo se debe verificar que el paciente no tenga alcalosis metabólica o hipocalcemia significativa y se recomienda obtener una concentración de bicarbonato de 130 mEq/L mezclado en dextrosa al 5 % o en agua destilada. Se inicia con una infusión de 200 mL/hora y se ajusta con el fin de alcanzar un pH urinario mayor de 6,5. Se debe suspender este tratamiento si hay hipocalcemia sintomática o alcalosis metabólica con pH por encima de 7,5 o HCO₃ mayor de 30 mmol/L.

Manitol

Su beneficio teórico radica en la capacidad de inducir vasodilatación en el parénquima renal y actuar como antioxidante al atrapar radicales libres, pero los estudios no son concluyentes; posiblemente los pacientes que más se benefician son los que tienen valores de CPK por encima de 30.000 UI/L (7). Se utiliza a la dosis de 1 a 2 gramos por kilogramo día, con una velocidad de infusión de 5 gramos por hora. Está contraindicado en los pacientes deshidratados, hipovolémicos o que cursen con oliguria.

Alopurinol

En caso de hiperuricemia por encima de 8 mg/dL en el contexto de IRA por rabdomiolisis se recomienda usar alopurinol, aunque no hay estudios que avalen tal conducta en estos pacientes.

Otros medicamentos

De acuerdo con los mecanismos fisiopatológicos descritos, se estudian múltiples vías para intervenir, por ejemplo:

- L arginina para contrarrestar la deficiencia relativa de óxido nítrico (9).
- Fasudil como inhibidor de la apoptosis de células renales (53).
- Esteroides en la rabdomiolisis inducida por alcohol (54).

- Vitamina C como antioxidante (55).
- Eritropoyetina (56).

Terapia de reemplazo renal

Es necesaria en pacientes oligúricos (85 % de los pacientes oligúricos requieren terapia de reemplazo renal frente a 30 % de los no oligúricos) (7); otras indicaciones para iniciarla son las siguientes:

- Hiperpotasemia mayor de 6,5 mEq/L resistente al tratamiento médico, con cambios en el electrocardiograma.
- Oliguria persistente o anuria.
- Uremia marcada, en general BUN por encima de 80 mg/dL y creatinina mayor de 5 mg/dL.
- Complicaciones urémicas como sangrado, encefalopatía, pericarditis o polineuropatía.
- Sobrecarga de volumen con afectación pulmonar.
- Acidosis metabólica (pH menor de 7,1), resistente al tratamiento médico.

Debe tenerse en cuenta que la hemodiálisis convencional no remueve la mioglobina por el tamaño de la partícula; esto solo puede lograrse con diálisis con filtros de alta permeabilidad (57,58). Se recomienda suspender la terapia de reemplazo renal cuando el paciente inicie la recuperación de la función renal, con una depuración adecuada de productos nitrogenados (45) y una vez comience la fase poliúrica.

PRONÓSTICO

La regla es la recuperación de la función renal. Entre 1980 y 1993 se llevó a cabo un estudio de seguimiento a 14 años de estos pacientes y se encontró una tasa de supervivencia del 78,6 % (8). La mayoría de los pacientes recuperan la función renal en un tiempo promedio de 3 semanas, pero es importante tener en cuenta el contexto clínico ya que no es lo mismo un paciente con rabdomiolisis aislada, que uno con rabdomiolisis en el marco de una falla orgánica multisistémica en la unidad de cuidados intensivos (59). Además, está demostrado que la IRA es un factor de riesgo independiente para desarrollar falla renal crónica en el futuro.

NUEVOS MARCADORES DE FALLA RENAL Y RABDOMIOLISIS

Factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23)

La IRA por rabdomiolisis cursa con hiperfosfatemia e hipocalcemia con elevación secundaria de la hormona paratiroides (PTH). Sin embargo, parece existir resistencia a la acción tisular de esta hormona mediada por una deficiencia de vitamina D.

El FGF-23 es fosfatúrico, se eleva al aumentar la concentración sérica de fosfato, y aumenta la excreción renal de este ion. Paralelamente este factor inhibe la 25-hidroxivitamina D, disminuyendo por ende los niveles de vitamina D. Parece que el FGF-23 está elevado en este tipo de falla renal (a diferencia de otros tipos de lesiones), independientemente de la tasa de filtración glomerular (60).

Cistatina C

Al parecer la cistatina C mide con mayor precisión la tasa de filtración glomerular (61).

CONCLUSIÓN

La rabdomiolisis es una complicación frecuente, no exclusiva de pacientes con trauma o quemaduras. Aunque la IRA secundaria a rabdomiolisis generalmente tiene un curso benigno, son importantes su prevención y el diagnóstico precoz, puesto que está bien establecido que la IRA es un factor de riesgo para enfermedad renal crónica. En la actualidad la medida terapéutica con mayor evidencia e impacto en la IRA por rabdomiolisis es la administración de líquidos endovenosos y forzar la diuresis pues esto interviene en los mecanismos fisiopatológicos iniciales de la lesión renal. Aunque existen muchos estudios experimentales acerca de otras posibilidades terapéuticas, aún no hay suficiente evidencia para hacer otras recomendaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Toledo Rojas R, López Jiménez V, Martín-Reyes G, Torres Rueda A, de Frutos Sanz MA. Rabdomiolisis

- por déficits enzimáticos musculares. *Nefrologia*. 2009;29(1):77-80.
2. Zimmerman JL, Shen MC. Rhabdomyolysis. *Chest*. 2013 Sep;144(3):1058-65.
 3. Barbano B, Sardo L, Gasperini ML, Gigante A, Liberatori M, Giraldi G DL, et al. Drugs and Rhabdomyolysis: from Liver to kidney. *Curr Vasc Pharmacol*. 2015 Jan.
 4. Rodríguez E, Soler MJ, Rap O, Barrios C, Orfila MA, Pascual J. Risk factors for acute kidney injury in severe rhabdomyolysis. *PLoS One*. 2013 Dec;8(12):e82992. DOI 10.1371/journal.pone.0082992.
 5. Khan FY. Rhabdomyolysis : a review of the literature. *Neth J Med*. 2009 Oct;67(9):272-83.
 6. Tsai WH, Huang ST, Liu WC, Chen LW, Yang KC, Hsu KC, et al. High risk of rhabdomyolysis and acute kidney injury after traumatic limb compartment syndrome. *Ann Plast Surg*. 2015 May;74 Suppl 2:S158-61. DOI 10.1097/SAP.0000000000000460.
 7. Chatzizisis YS, Misirli G, Hatzitolios AI, Giannoglou GD. The syndrome of rhabdomyolysis: complications and treatment. *Eur J Intern Med*. 2008 Dec;19(8):568-74. DOI 10.1016/j.ejim.2007.06.037.
 8. Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. *Crit Care*. 2014 May;18(3):224. DOI 10.1186/cc13897.
 9. Holt SG, Moore KP. Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in rhabdomyolysis. *Intensive Care Med*. 2001 May;27(5):803-11.
 10. Boutaud O, Roberts LJ 2nd. Mechanism-based therapeutic approaches to rhabdomyolysis-induced renal failure. *Free Radic Biol Med*. 2011 Sep;51(5):1062-7. DOI 10.1016/j.freeradbiomed.2010.10.704.
 11. Bagley WH, Yang H, Shah KH. Rhabdomyolysis. *Intern Emerg Med*. 2007 Oct;2(3):210-8.
 12. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2009 Jul;361(1):62-72. DOI 10.1056/NEJMra0801327. Erratum in: *N Engl J Med*. 2011 May 19;364(20):1982.
 13. Ramme AJ, Vira S, Alaia MJ, Van De Leuv J, Rothberg RC. Exertional rhabdomyolysis after spinning: case series and review of the literature. *J Sports Med Phys Fitness*. 2015 Feb.
 14. Allison RC, Bedsole DL. The other medical causes of rhabdomyolysis. *Am J Med Sci*. 2003 Aug;326(2):79-88.
 15. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005 Nov;84(6):377-85.
 16. Stollwerck PL, Namdar T, Stang FH, Lange T, Mai-länder P, Siemers F. Rhabdomyolysis and acute renal failure in severely burned patients. *Burns*. 2011 Mar;37(2):240-8. DOI 10.1016/j.burns.2010.09.009.
 17. Summachiwakij S, Sachmechi I. Rhabdomyolysis induced by nonstrenuous exercise in a patient with graves' disease. *Case Rep Endocrinol*. 2014;2014:286450. DOI 10.1155/2014/286450.
 18. Lee BJ, Zand L, Manek NJ, Hsiao LL, Babovic-Vukšanović D, Wylam ME, et al. Physical therapy-induced rhabdomyolysis and acute kidney injury associated with reduced activity of muscle lactate dehydrogenase A. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Dec;63(12):1782-6. DOI 10.1002/acr.20584.
 19. Luzardo L, Silvariño R, Boggia J, Noboa O, Gadola L. Rabdomiolisis por hipopotasemia severa. *Rev Med Chile*. 2014 May;142(5):651-5.
 20. Oh RC, Arter JL, Tiglao SM, Larson SL. Exertional rhabdomyolysis: a case series of 30 hospitalized patients. *Mil Med*. 2015 Feb;180(2):201-7. DOI 10.7205/MILMED-D-14-00274.
 21. Furman J. When exercise causes exertional rhabdomyolysis. *JAAPA*. 2015 Apr;28(4):38-43. DOI 10.1097/01.JAA.0000458861.78559.3b.
 22. Guillén Astete CA, Zegarra Mondragón S, Medina Quiñones C. Rhabdomiolyisis secondary to physical activity and simultaneous electrostimulation. A case report. *Reumatol Clin*. 2015 Feb. pii: S1699-258X(15)00003-0. DOI 10.1016/j.reuma.2014.12.012.
 23. Alterman I, Sidi A, Azamfirei L, Copotoiu S, Ezri T. Rhabdomyolysis: another complication after prolonged surgery. *J Clin Anesth*. 2007 Feb;19(1):64-6.
 24. Jung HY, Kim KH, Park SC, Lee JH, Choi JV, Cho JH, et al. Rhabdomyolysis associated with cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2014 Dec;16(6):993-8. DOI 10.1111/tid.12297.
 25. Karakus A, Banga N, Voorn GP, Meinders AJ. Dengue shock syndrome and rhabdomyolysis. *Neth J Med*. 2007 Feb;65(2):78-81.
 26. Jha R, Gude D, Chennamsetty S. Non-hemorrhagic dengue fever with rhabdomyolysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2013 Nov;24(6):1207-9. DOI 10.4103/1319-2442.121296.

27. Hung PL, Lin PC, Tseng PL. Influenza-B associated rhabdomyolysis and acute renal failure. Indian Pediatr. 2013 Jun;50(6):595-6.
28. Radhakrishnan H. Acute kidney injury and rhabdomyolysis due to multiple wasp stings. Indian J Crit Care Med. 2014 Jul;18(7):470-2. DOI 10.4103/0972-5229.136079.
29. Mendes P, Robles PG, Mathur S. Statin-induced rhabdomyolysis: a comprehensive review of case reports. Physiother Can. 2014 Spring;66(2):124-32. DOI 10.3138/ptc.2012-65.
30. Lima RS, da Silva Junior GB, Liborio AB, Daher Ede F. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2008 Sep;19(5):721-9.
31. Kazory A, Dibadj K, Weiner ID. Rhabdomyolysis and acute renal failure in a patient treated with daptomycin. J Antimicrob Chemother. 2006 Mar;57(3):578-9.
32. Qian Q, Nasr SH, Akogyeram CO, Sethi S. Myoglobin-associated acute kidney injury in the setting of ciprofloxacin administration. Am J Kidney Dis. 2012 Mar;59(3):462-6.
33. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. Am Fam Physician. 2008 Sep;78(6):743-50.
34. Lecardeur L, Lefebvre A, Meunier-Cussac S. Rhabdomyolysis after escitalopram treatment in a young adult with melancholic depression. J Clin Psychopharmacol. 2015 Feb;35(1):108-9. DOI 10.1097/JCP.0000000000000234.
35. Tanaka K, Nakada TA, Abe R, Itoga S, Nomura F, Oda S. Omeprazole-associated rhabdomyolysis. Crit Care. 2014 Jul;18(4):462.
36. Petrov M, Yatsynovich Y, Lionte C. An unusual cause of rhabdomyolysis in emergency setting: challenges of diagnosis. Am J Emerg Med. 2015 Jan;33(1):123.e1-3. DOI 10.1016/j.ajem.2014.05.041.
37. Baharin J, Sahari NS, Lim SM. Rhabdomyolysis due to Lamivudine administration in acute viral hepatitis B infection: a case report from Malaysia. Electron Physician. 2014 Jul;6(3):863-7. DOI 10.14661/2014.863-867.
38. Dori L, Buonomini AR, Viscione M, Sarmati L, Andreoni M. A case of rhabdomyolysis associated with raltegravir use. AIDS. 2010 Jan;24(3):473-5. DOI 10.1097/QAD.0b013e328334cc4a.
39. Akiyama H, Haga Y, Sasaki N, Yanagisawa T, Hasegawa Y. A case of rhabdomyolysis in which levetiracetam was suspected as the cause. Epilepsy Behav Case Rep. 2014 Sep;2:152-5. DOI 10.1016/j.ebcr.2014.08.001.
40. Snyder M, Kish T. Sertraline-Induced Rhabdomyolysis: A Case Report and Literature Review. Am J Ther. 2015 Jan.
41. Zutt R, van der Kooi AJ, Linthorst GE, Wanders RJ, de Visser M. Rhabdomyolysis: review of the literature. Neuromuscul Disord. 2014 Aug;24(8):651-9. DOI 10.1016/j.nmd.2014.05.005.
42. Veenstra J, Smit WM, Krediet RT, Arisz L. Relationship between elevated creatine phosphokinase and the clinical spectrum of rhabdomyolysis. Nephrol Dial Transplant. 1994;9(6):637-41.
43. de Meijer AR, Fikkens BG, de Keijzer MH, van Engelen BG, Drenth JP. Serum creatine kinase as predictor of clinical course in rhabdomyolysis: a 5-year intensive care survey. Intensive Care Med. 2003 Jul;29(7):1121-5.
44. Luck RP, Verbin S. Rhabdomyolysis: a review of clinical presentation, etiology, diagnosis, and management. Pediatr Emerg Care. 2008 Apr;24(4):262-8. DOI 10.1097/PEC.0b013e31816bc7b7.
45. Russell TA. Acute renal failure related to rhabdomyolysis: pathophysiology, diagnosis, and collaborative management. Nephrol Nurs J. 2000 Dec;27(6):567-75.
46. Nance JR, Mammen AL. Diagnostic evaluation of rhabdomyolysis. Muscle Nerve. 2015 Feb. DOI 10.1002/mus.24606.
47. Lai CC, Wang CY, Lin HI. Rhabdomyolysis and acute kidney injury associated with 2009 pandemic influenza A(H1N1). Am J Kidney Dis. 2010 Mar;55(3):615. DOI 10.1053/j.ajkd.2010.01.002.
48. Parikh M, Dolson G, Ramanathan V, Sangsiraphraha W. Novel H1N1-associated rhabdomyolysis leading to acute renal failure. Clin Microbiol Infect. 2010 Apr;16(4):330-2. DOI 10.1111/j.1469-0691.2010.03185.x.
49. Koya S, Crenshaw D, Agarwal A. Rhabdomyolysis and acute renal failure after fire ant bites. J Gen Intern Med. 2007 Jan;22(1):145-7.
50. Kasaoka S, Todani M, Kaneko T, Kawamura Y, Oda Y, Tsuruta R, et al. Peak value of blood myoglobin predicts acute renal failure induced by rhabdomyolysis. J Crit Care. 2010 Dec;25(4):601-4. DOI 10.1016/j.jcrc.2010.04.002.
51. Alavi-Moghaddam M, Safari S, Najafi I, Hosseini M. Accuracy of urine dipstick in the detection of patients

- at risk for crush-induced rhabdomyolysis and acute kidney injury. *Eur J Emerg Med.* 2012 Oct;19(5):329-32. DOI 10.1097/MEJ.0b013e32834dd2ef.
52. Davidov T, Hong JJ, Malcynski JT. Novel use of acetazolamide in the treatment of rhabdomyolysis-induced myoglobinuric renal failure. *J Trauma.* 2006 Jul;61(1):213-5.
53. Brown CV, Rhee P, Chan L, Evans K, Demetriades D, Velmahos GC. Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: do bicarbonate and mannitol make a difference? *J Trauma.* 2004 Jun;56(6):1191-6.
54. Wang YD, Zhang L, Cai GV, Zhang XG, Lv Y, Hong Q, et al. Fasudil ameliorates rhabdomyolysis-induced acute kidney injury via inhibition of apoptosis. *Ren Fail.* 2011;33(8):811-8. DOI 10.3109/0886022X.2011.601830.
55. Antoon JW, Chakraborti C. Corticosteroids in the treatment of alcohol-induced rhabdomyolysis. *Mayo Clin Proc.* 2011 Oct;86(10):1005-7. DOI 10.4065/mcp.2011.0102. Erratum in: *Mayo Clin Proc.* 2012 Aug;87(8):810.
56. Ustundag S, Yalcin O, Sen S, Cukur Z, Ciftci S, Demirkhan B. Experimental myoglobinuric acute renal failure: the effect of vitamin C. *Ren Fail.* 2008;30(7):727-35. DOI 10.1080/08860220802212965.
57. Yang FL, Subeq YM, Chiu YH, Lee RP, Lee CJ, Hsu BG. Recombinant human erythropoietin reduces rhabdomyolysis-induced acute renal failure in rats. *Injury.* 2012 Mar;43(3):367-73. DOI 10.1016/j.injury.2011.11.013.
58. Sorrentino SA, Kielstein JT, Lukasz A, Sorrentino JN, Gohrbandt B, Haller H, et al. High permeability dialysis membrane allows effective removal of myoglobin in acute kidney injury resulting from rhabdomyolysis. *Crit Care Med.* 2011 Jan;39(1):184-6. DOI 10.1097/CCM.0b013e3181feb7f0. Erratum in: *Crit Care Med.* 2011 Feb;39(2):427.
59. Cruz DN, Bagshaw SM. Does continuous renal replacement therapy have a role in the treatment of rhabdomyolysis complicated by acute kidney injury? *Semin Dial.* 2011 Jul-Aug;24(4):417-20. DOI 10.1111/j.1525-139X.2011.00892.x.
60. Delaney KA, Givens ML, Vohra RB. Use of RIFLE criteria to predict the severity and prognosis of acute kidney injury in emergency department patients with rhabdomyolysis. *J Emerg Med.* 2012 May;42(5):521-8. DOI 10.1016/j.jemermed.2011.03.008.
61. Leaf DE, Wolf M, Stern L. Elevated FGF-23 in a patient with rhabdomyolysis-induced acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Apr;25(4):1335-7. DOI 10.1093/ndt/gfp682.

