

Rabdomiolisis. Parte I

¿Qué hay detrás de una CPK elevada?

Amanda Lista Rey¹, Rita Galeiras Vázquez²

¹Residente de Medicina Interna

¹Servicio Medicina 2. Hospital Conde de Bertiandos (ULSAM). Portugal

²Facultativo Especialista de Área de Medicina Intensiva

²Unidad de Quemados. Servicio de Medicina Intensiva

²Xerencia de Xestión Integrada A Coruña. A Coruña. España

e-mail: ritagaleiras@hotmail.es

La rabdomiolisis es una lesión del músculo esquelético que resulta en la liberación de contenido intracelular a la circulación. Las consecuencias se conocen como un síndrome clínico de daño muscular que está asociado con el desarrollo de mioglobinuria, anormalidades electrolíticas y, con frecuencia, daño renal agudo. La compresión inicial del síndrome surgió tras experiencias durante la segunda guerra mundial y en desastres naturales. La rabdomiolisis fue causada primariamente por lesiones por aplastamiento u otros traumas físicos en esas circunstancias. Sin embargo, en la actualidad esto ha cambiado, además del trauma, los fármacos, el alcohol y drogas ilícitas son ahora las

causas más frecuentes responsables de rabdomiolisis.

Fisiopatología

Aunque las causas de rabdomiolisis son diversas, la patogénesis parece seguir una vía final común que conduce a la destrucción del miocito y la liberación de componentes musculares a la circulación. En el miocito normal, la membrana plasmática contiene numerosas bombas que regulan los gradientes electroquímicos celulares. La concentración de sodio intracelular normalmente es baja, y está regulada por la bomba Na^+/K^+ -ATPasa, que transporta activamente sodio desde el interior de la célula al exterior. Las bajas concentraciones

Rabdomiolisis. Parte I. ¿Qué hay detrás de una CPK elevada?

de Na^+ intracelular crean un gradiente con el medio extracelular, que facilita a su vez el intercambio de Na^+ con el ion Ca^{++} , a través de canales iónicos diferentes. Los niveles bajos de calcio intracelular están regulados por la Ca^{2+} ATPasa que promueve la entrada de calcio en el retículo sarcoplasmático y la mitocondria. Este proceso es dependiente de ATP como fuente de energía. La depleción de ATP, que parece ser el resultado final de la mayor parte de las causas de rabdomiolisis resulta en disfunción de las bombas Na^+/K^+ -ATPasa y Ca^{2+} ATPasa, lo que conduce a un incremento de la permeabilidad al sodio debido a una disrupción de la membrana plasmática o a una producción de energía (ATP) reducida. La acumulación de sodio en el citoplasma conduce a un incremento en la concentración de calcio intracelular. Este exceso de calcio incrementa la actividad de proteasas y fosforilasas calcio dependientes que degradan la célula muscular. Consecuentemente, grandes cantidades de metabolitos intracelulares (potasio, fosfato y urato) así como proteínas intracelulares (aldolasa, mioglobina, creatin kinasa (CPK), lactato deshidrogenasa, aspartato transaminasa) se filtran a la circulación. La mioglobina es un pigmento hematínico muscular cuya función

es almacenar oxígeno y facilitar su transporte. Normalmente está unida a las globulinas del plasma. En caso de rabdomiolisis, los niveles de mioglobina pueden exceder la capacidad de unión proteica del plasma y precipita en el filtrado glomerular. La obstrucción mecánica de los túbulos por la mioglobina es un factor causal importante en el daño renal agudo. Otros factores que contribuyen al daño renal en este contexto son la vasoconstricción, la hipovolemia, y el efecto tóxico renal directo de la mioglobina. Estudios en animales sugieren que la mioglobina sola puede no ser nefrotóxica en ausencia de hipovolemia y acidosis, pero el fallo renal agudo ha sido descrito en pacientes sin hipovolemia significativa. La mioglobina es filtrada por el glomérulo en los riñones y concentrada en los túbulos renales. La mioglobina puede, entonces, ser precipitada de la solución en el ambiente ácido de los túbulos renales a través de la interacción con la proteína de Tamm-Horsfall. La precipitación de la mioglobina puede estar exacerbada por la depleción del volumen intravascular y la acidosis sistémica, pero la hipovolemia que conduce a la hipoperfusión renal puede ser un factor más importante en el daño renal que la obstrucción tubular. El daño oxidativo puede

Rabdomiolisis. Parte I. ¿Qué hay detrás de una CPK elevada?

resultar de la disociación del hierro en la mioglobina resultando en la liberación de radicales libres y daño oxidativo al parénquima renal. Los estudios también sugieren que la mioglobina puede producir peroxidación lipídica resultando en la liberación de isoprostanos. Esas moléculas son potentes vasoconstrictores y pueden contribuir a la disregulación arterio-renal y la hipoperfusión. La activación homeostática del sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina debido a hipovolemia intravascular puede también contribuir a la vasoconstricción. A pesar de la significativa contribución de la mioglobina al daño renal, coexisten factores, encontrados en pacientes con rabdomiolisis, tales como hipovolemia, otras lesiones, anormalidades metabólicas y efectos de drogas, que también impactan en la función renal.

Causas

La rabdomiolisis tiene numerosas causas. Un enfoque útil es considerar los mecanismos de daño de músculo esquelético. El insulto puede generalmente ser categorizado en uno de cuatro mecanismos: hipóxico, físico, químico o biológico. Muchos pacientes tienen múltiples factores que contribuyen al desarrollo de rabdomiolisis y un significativo número de pa-

cientes no tienen una causa identificada. El músculo esquelético es más propenso a la hipoxia y al compromiso vascular por su localización periférica. Las extremidades tienen mayor riesgo de presión prolongada durante un estado de inconsciencia, conduciendo a oclusión vascular e isquemia. La lesión muscular relacionada con presión causando rabdomiolisis se reconoce ahora en pacientes obesos como una complicación de cirugía bariátrica así como en pacientes no obesos bajo cirugías prolongadas. Un elevado índice de masa corporal y largos tiempos quirúrgicos puede incrementar el riesgo de rabdomiolisis. La trombosis arterial y venosa así como la oclusión difusa de la microvasculatura (ej: vasculitis, rasgo de células falciformes) puede resultar en lesión muscular isquémica y rabdomiolisis. Las causas físicas de rabdomiolisis pueden ser debidas a factores externos tales como un traumatismo o factores internos como el esfuerzo. El trauma resulta en una lesión muscular manifiesta pero la rabdomiolisis puede también ser precipitada por lesiones menos obvias. Los factores internos pueden ser voluntarios o involuntarios. Causas voluntarias frecuentes son el esfuerzo extenuante o prolongado durante eventos deportivos, recreati-

Rabdomiolisis. Parte I. ¿Qué hay detrás de una CPK elevada?

vos o militares. La rabdomiolisis por esfuerzo se ha descrito también por juegos electrónicos prolongados. Variaciones genéticas polimórficas pueden jugar un papel en la susceptibilidad variable al daño muscular relacionado con el esfuerzo. El uso excesivo del músculo de forma involuntaria generalmente se relaciona con alguna condición médica predisponente tal como convulsión o estatus asmático. Las causas químicas representan en la actualidad la mayoría de los casos de rabdomiolisis. Esta categoría incluye medicaciones con receta y de venta libre, drogas ilícitas, toxinas inorgánicas y anormalidades electrolíticas. Algunas medicaciones psiquiátricas figuran como unos de los más frecuentes precipitantes, en parte relacionadas con el síndrome neuroléptico maligno. Las estatinas están también implicadas frecuentemente. Menos del 1% de los que toman estatinas solas desarrollarán rabdomiolisis que requiera hospitalización o daño renal pero el riesgo incrementa a un 6% cuando se usa concomitantemente con fibrato. El riesgo de rabdomiolisis es también alto cuando las estatinas se combinan con drogas que inhiben el metabolismo de la estatina por isoenzimas citocromo P450 (ciclosporina, warfarina, amiodarona, antifúngicos azoles y bloqueadores

de canales de calcio). Polimorfismos genéticos de proteínas transportadoras que facilitan la absorción hepática de estatinas, el sistema isoenzima P citocromo, y enzimas de la vía de síntesis del coenzima Q10 se han asociado a alto riesgo de miopatía asociada a estatina.

Aunque menos común, la rabdomiolisis puede ser consecuencia de medicaciones administradas al paciente en el hospital. Puede presentarse en el síndrome de infusión relacionado con propofol, una complicación potencialmente fatal del uso prolongado o con dosis elevada de propofol. La daptomicina también se ha asociado con rabdomiolisis clínicamente significativa.

Las drogas ilícitas se han descrito como precipitantes de rabdomiolisis. Algunas de estas drogas tienen efecto citotóxico directo sobre el miocito en lugar de que múltiples factores intervengan en el daño muscular. Estimulantes como la cocaína, anfetaminas y sales de baño pueden incrementar la actividad física a niveles perjudiciales, dar lugar a convulsiones o hipertermia y producir isquemia por vasoconstricción arterial.

El alcohol puede actuar como una toxina directa al músculo y causar rabdomiolisis a través de otros efectos. Así, la intoxicación puede

Rabdomiolisis. Parte I. ¿Qué hay detrás de una CPK elevada?

conducir a inmovilización asociada con compresión y daño isquémico. Además, el efecto directo del alcohol puede conducir a deshidratación e incrementar el riesgo de daño renal. El alcoholismo crónico también predispone a rabdomiolisis debido a la malnutrición, escasas reservas de energía, anormalidades electrolíticas y deficiencias enzimáticas.

Las causas biológicas son la última categoría de causas de rabdomiolisis. Aunque casi cualquier bacteria puede causar miositis, predominan los microorganismos gram positivos y los virus más comunes asociados con miositis son influenza A y B, enterovirus y HIV. Han sido publicadas toxinas orgánicas que afectan al músculo esquelético a través de picaduras y mordeduras, en relación a avispas, abejas, hormigas, ciempiés, alacranes y arañas pardas. Errores genéticos innatos del metabolismo y distrofias musculares pueden presentar rabdomiolisis, y una evaluación adicional debería ser considerada en pacientes con episodios recurrentes de rabdomiolisis.

Signos y síntomas

La presentación de rabdomiolisis varía ampliamente entre pacientes y el rango clínico va desde elevación de CPK asintomática a una situación de compromiso vital con alteracio-

nes electrolíticas, arritmias cardíacas, disfunción renal aguda y coagulación intravascular diseminada. Los datos clínicos clásicos incluyen mialgia de inicio agudo o subagudo, fatiga muscular transitoria y pigmenturia (coloración marrón-rojiza) causada por una excesiva cantidad de mioglobina en la orina (>1,5-3mg/l). Sin embargo, esta tríada se observa en menos del 10% de los pacientes. Al inicio del episodio de rabdomiolisis, la clínica puede ser indefinida o ausente hasta en un 50% de los pacientes. Muchos síntomas son inespecíficos, como mialgia y debilidad. Los pacientes pueden tener datos sistémicos como fiebre, náusea, vómitos, confusión, agitación, delirio y anuria. La debilidad muscular puede ocurrir en cualquier parte del cuerpo pero afecta con más frecuencia a los músculos proximales de las piernas. El fallo de órganos puede ocurrir dependiendo de la extensión y la severidad del daño muscular. La hiperpotasemia severa puede causar arritmia y conducir a la parada cardíaca. La liberación de grandes cantidades de fosfato conduce a hipocalcemia, lo cual puede dar lugar también a arritmia cardíaca. La complicación más importante es el fallo renal agudo que ocurre en un 5-50% de los casos debido a necrosis tubular aguda como resulta-

Rabdomiolisis. Parte I. ¿Qué hay detrás de una CPK elevada?

do de la obstrucción por mioglobina. Una CPK mayor de 16000 U/L es más probable que se asocie con fallo renal. En un estudio, la cuantificación del riesgo de fallo renal agudo era del 35% para CPK entre 5000-15000U/L y del 70% si era mayor de 15000U/L. La disfunción hepática ocurre en el 25% de los pacientes con rabdomiolisis, la patogénesis es probablemente multifactorial. Un factor importante es la inflamación hepática desencadenada por proteasas liberadas del daño muscular. El síndrome compartimental en las extremidades no es raro en la rabdomiolisis, aunque se carece de datos sobre su incidencia. El deterioro de las células durante la rabdomiolisis y la entrada masiva de calcio y sodio induce la acumulación de grandes cantidades de líquido extracelular en el interior de las células, dando lugar a edema local e incremento de la presión intramuscular. Se cree que los componentes liberados del daño muscular pueden activar la vía de la coagulación y en algunos casos dar lugar a coagulación intravascular diseminada.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en elevaciones de CPK más de 10 veces por encima de su valor normal. La elevación es proporcional al daño muscular. Aproximadamente a las 2-12 horas tras

el inicio del daño muscular, la CPK se eleva. El pico de concentración ocurre a las 24-72 horas para volver a valores basales en 3-5 días. La CPK tiene una vida media de 1,5 días y la mioglobina de 2-4 horas. El rápido aclaramiento renal de mioglobina resulta en un bajo nivel en plasma. Después del daño muscular, los niveles de mioglobina circulante exceden la capacidad de unión a proteínas plasmáticas. La mioglobina libre es filtrada por el glomérulo y luego excretada a la orina. La mioglobinuria es visible si el nivel de mioglobina en orina excede 100 mg/dl, por tanto, la mioglobinuria escapa fácilmente la atención. Otras variables de laboratorio incluyen hemograma, bilirrubina, ácido úrico, función renal, función hepática, electrolitos en suero y una gasometría arterial para analizar el balance ácido-base. Cuando hay alteraciones electrolíticas (especialmente hiperpotasemia) se debe realizar un EKG para descartar arritmias cardíacas.

Los autores de este artículo declaran no tener conflicto de intereses

Rabdomiolisis. Parte I. ¿Qué hay detrás de una CPK elevada?

Más información en:

Zimmerman JL, Shen MC. Rhabdomyolysis. Chest. 2013;144:1058-65.

Zutt R, van der Kooi AJ, Linthorst GE, et al. Rhabdomyolysis: review of the literature. Neuromuscul Disord. 2014;24:651-9.

Khan FY. Rhabdomyolysis: a review of the literature. Neth J Med. 2009;67:272-83.

Stewart IJ, Cotant CL, Tilley MA, et al. Association of rhabdomyolysis with renal outcomes and mortality in burn patients. J Burn Care Res. 2013;34:318-25.

Coban YK. Rhabdomyolysis, compartment syndrome and thermal injury. World J Crit Care Med. 2014;3:1-7.