

Rabdomiólisis

Brit Long y Alex Koyfman

CONCEPTOS CLAVE

- La rabdomiólisis es un proceso en el cual las células musculares estriadas se rompen, lo que determina la liberación de creatina cinasa, potasio, calcio, fosfato y ácido úrico.
- La rabdomiólisis se asocia a diversas causas, como el ejercicio excesivo, los cambios extremos de la temperatura corporal, la isquemia, las infecciones, la inmovilización, los fármacos, las toxinas, la enfermedad endocrina, las reacciones autoinmunitarias, los traumatismos y los trastornos genéticos.
- La presentación clásica de la rabdomiólisis incluye mialgias, debilidad y orina de color oscuro. Sin embargo, la ausencia de esta tríada no descarta este proceso. Los clínicos deberían sospechar esta enfermedad en pacientes con factores de riesgo, orina oscura y creatina cinasa elevada.
- El diagnóstico de rabdomiólisis se basa en un incremento de la creatina cinasa más de cinco veces por encima del límite superior de la normalidad ($CK > 1.000 \text{ U/l}$).
- Aunque la mayor parte de los pacientes se recuperan sin complicaciones, la rabdomiólisis grave se asocia a insuficiencia renal, trastornos electrolíticos, como la hiperpotasemia, síndrome compartimental y coagulación intravascular diseminada.
- El tratamiento de la rabdomiólisis incluye el de la causa de base y la administración de hidratación intravenosa (IV.) con el objetivo de conseguir una diuresis de $2\text{--}3 \text{ ml/kg/h}$ y la euvolemia. En el tratamiento no se deberían emplear de forma habitual manitol, bicarbonato sódico y diuréticos de asa.
- Aunque la mayor parte de los pacientes tienen que ser ingresados para una valoración y tratamiento adecuados, en los pacientes con constantes vitales normales, que tienen una analítica normal, una ingesta oral normal, una etiología clara y que pueden ser seguidos se puede plantear el alta.

FUNDAMENTOS

Significado y relevancia

La rabdomiólisis es consecuencia de la lesión del músculo estriado, con liberación de creatina cinasa, aspartato transaminasa, lactato deshidrogenasa, aldolasa, el pigmento hemo mioglobina y electrolitos. Los pacientes suelen consultar por dolor muscular difuso, debilidad y orinas oscuras, que se deben a la excreción renal del pigmento mioglobina. Aunque la mayor parte de los casos tienen una evolución benigna, los pacientes con afectación grave pueden desarrollar insuficiencia renal, alteraciones electrolíticas, síndrome compartimental o coagulación intravascular diseminada.

Anatomía, fisiología y fisiopatología

El músculo esquelético está constituido en un 80% por agua y en un 20% por proteínas, que representan aproximadamente la mitad de las reservas corporales totales de proteínas. Las células musculares necesitan una cantidad importante de ATP y oxígeno para la función celular adecuada, tanto en reposo como durante la actividad. La mioglobina transporta el oxígeno al músculo esquelético activo y lo libera. El potasio, el calcio y el sodio están regulados de forma estricta por unas bombas celulares dependientes

de ATP, entre las que se incluyen la adenosina trifosfatasa de sodio-potasio ($\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$) y un intercambiador de calcio activo (bomba $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPasa}$) (fig. 116.1). En condiciones fisiológicas normales, la concentración de calcio ionizado libre en el espacio extracelular es unas 10.000 veces superior a la intracelular. Dado que el calcio extracelular es un regulador intracelular y ejerce una notable fuerza electroquímica sobre el Ca^{2+} , un cambio incluso menor en la permeabilidad de la membrana plasmática para el calcio generará notables fluctuaciones en la concentración citosólica, con posibles consecuencias desfavorables para la integridad de la célula.

En la rabdomiólisis participan cuatro procesos fisiopatológicos (fig. 116.2):

1. Alteración de la producción o el uso del ATP a nivel celular en el músculo. Las concentraciones de ATP dentro de la célula disminuyen, los mecanismos dependientes de energía fallan, incluidas las bombas $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasas}$, con la consiguiente alteración de los gradientes químicos, compromiso del sarcolema y la membrana celular, y destrucción de las células.
2. Alteración en el aporte de oxígeno, glucosa y otros nutrientes al músculo esquelético.
3. Aumento de las necesidades metabólicas por encima de la capacidad del organismo de aportar oxígeno y nutrientes.
4. Lesión directa de los miocitos.

La patogenia de la rabdomiólisis sigue una vía final común: aumento de la concentración de calcio citoplásmico por la lesión de la membrana celular y agotamiento del ATP. El calcio activa las proteasas, las fosfolipasas y otras enzimas proteolíticas, lo que determina un mayor agotamiento del ATP, toxicidad intracelular directa y aumento de la permeabilidad de la membrana celular. El aumento del calcio intracelular produce la destrucción de los miocitos esqueléticos con liberación de componentes tóxicos a los espacios extracelular y vascular. La lesión de los capilares adyacentes produce edema local, aumento de la presión local e isquemia tisular, lo que agrava todavía más las lesiones y el agotamiento de la energía. Los leucocitos se adhieren al tejido lesionado y liberan radicales libres del oxígeno y enzimas, que contribuyen a agravar las lesiones celulares. Las causas isquémicas de la rabdomiólisis pueden incluir la lesión por reperusión de los miocitos.

La tabla 116.1 resume los distintos factores de riesgo y las causas de la rabdomiólisis.¹⁻⁴

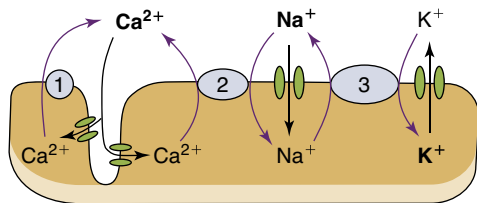
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La rabdomiólisis se presenta con una amplia variedad de signos y síntomas. Los pacientes pueden estar asintomáticos o muy graves con complicaciones que ponen en riesgo su vida, como un fracaso renal agudo, una coagulación intravascular diseminada y arritmias. En la mayor parte de los pacientes, la rabdomiólisis es leve. El diagnóstico en los pacientes con una causa traumática suele ser sencillo, pero a menudo se complica cuando la rabdomiólisis es consecuencia de causas no traumáticas o el paciente no puede aportar una anamnesis fiable o colaborar en la exploración física.

La presentación clásica incluye dolor muscular localizado, rigidez, tumefacción e hipersensibilidad, asociadas a orina de color oscuro. Sin

embargo, esta combinación de factores solo se encuentra en menos del 10% de los pacientes. El dolor muscular localizado es el síntoma más frecuente (80%), seguido de la debilidad y la tumefacción muscular localizada. La zona más afectada son los muslos, seguidos de las pantorrillas y la espalda. Otros síntomas son fiebre, palpitaciones, taquicardia, náuseas y vómitos, agitación, deficiencias sensitivas focales, dolor con la movilización pasiva, cambios cutáneos y disminución de la diuresis. La presencia de orina oscura depende de la gravedad de las lesiones y de la masa muscular del paciente, de la concentración de la orina y de la función renal basal. La ausencia de una orina oscura macroscópicamente no descarta el diagnóstico de rabdomiólisis.

El diagnóstico suele plantear más dificultades en los niños. La mayor parte de ellos desarrollan dolor muscular, pero menos del 5% presentan



- 1 = bomba de Ca^{2+} dependiente del ATP
2 = intercambiador Na^{+} - Ca^{2+} (3:1)
3 = bomba Na^{+} - K^{+} -ATPasa (3:2)

Figura 116.1 Función normal de las bombas iónicas de membrana en la célula muscular esquelética. Cuando se altera el aporte de ATP, la concentración de sodio intracelular aumenta, invirtiendo la función del intercambiador Na^{+} - Ca^{2+} , con el consiguiente incremento de la concentración de calcio intracelular.

orina oscura. Los niños suelen debutar con síntomas sugestivos de un síndrome vírico.

La anamnesis enfocada aporta información importante sobre los síntomas de la rabdomiólisis, los factores de riesgo de la enfermedad (v. tabla 116.1), los antecedentes de este trastorno o los antecedentes familiares de rabdomiólisis (por miopatías hereditarias), lo que se asocia a episodios de rabdomiólisis de repetición. Otros puntos importantes en la anamnesis incluyen los cambios en la cantidad y el color de la micción, la ingesta oral y el uso de fármacos o drogas. En los pacientes que han sufrido un traumatismo grave o tienen alteraciones del estado mental, puede resultar útil la anamnesis obtenida del equipo de primera respuesta, testigos o familiares.

Complicaciones

Complicaciones precoces

Síndrome compartimental. La mayoría de los músculos esqueléticos se encuentran dentro de compartimentos formados por huesos, fascias y otras estructuras. La entrada masiva de calcio y sodio en la rabdomiólisis determina la acumulación de una gran cantidad de líquido extracelular en los mioцитos, lo que determina edema local y aumento de la presión dentro de los compartimentos. Recuerde que la rabdomiólisis puede ser tanto la causa como la consecuencia de un síndrome compartimental.⁵

Trastornos electrolíticos y acidosis. El potasio liberado por el músculo lesionado puede ocasionar una hiperpotasemia. Más del 98% del potasio corporal se localiza en el espacio intracelular y un 60-70% de la masa celular total del cuerpo humano corresponde a músculo esquelético. Por eso, la lesión de tan solo 100 g de músculo puede aumentar el potasio sérico 1,0 mEq/l. La acidemia contribuye a la hiperpotasemia y puede verse agravada por la oliguria.

El secuestro de líquido relacionado con la rabdomiólisis o la lesión renal inducida por la mioglobina reducen la capacidad renal de excretar el

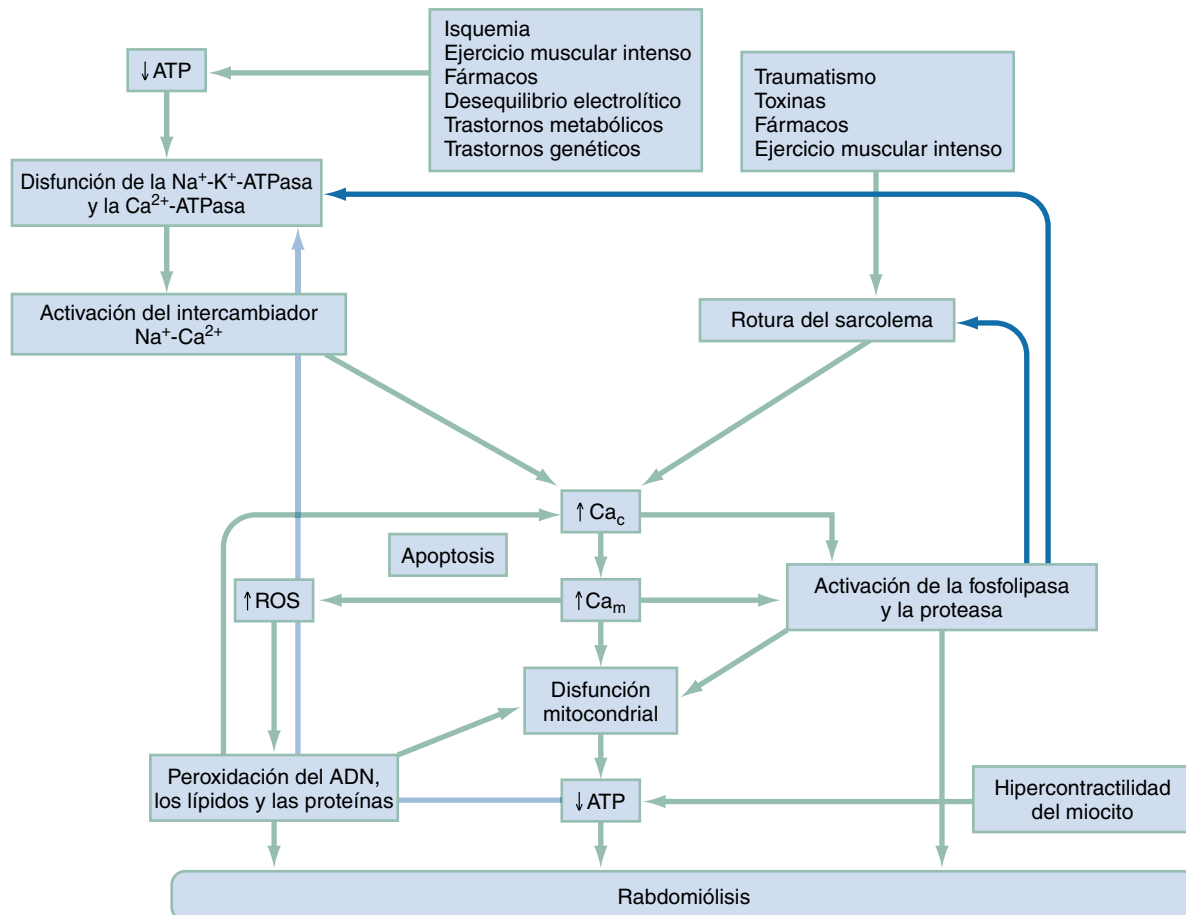


Figura 116.2 Fisiopatología de la rabdomiólisis. Ca_c , [Ca] citosólico; Ca_m , [Ca] mitocondrial.

TABLA 116.1 Factores de riesgo y etiologías de la rabdomiólisis¹⁻⁴

Agotamiento	Ejercicio intenso, convulsiones, estatus asmático, crisis drepanocítica, abstinencia alcohólica
Traumatismo o compresión	Accidentes de tráfico, inmovilización prolongada, síndrome de aplastamiento, lesiones eléctricas, quemaduras
Cambios extremos de la temperatura corporal	Hipertermia, hipotermia, síndrome serotoninérgico, hipertermia maligna, síndrome maligno por neurolépticos
Alteraciones electrolíticas	Hipopotasemia, hipofosfatemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipernatremia, hiperglucemia
Isquemia/hipoxia muscular	Oclusión arterial por embolia, trombos o durante la cirugía vascular
Infecciones	Sepsis, <i>Salmonella</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Legionella</i> , gripe, Coxsackie, virus de Epstein-Barr, virus del herpes, VIH
Fármacos/toxinas	Estatinas, fármacos hipolipemiantes (ecetimiba, clofibrato, gemfibrocilo), inhibidores de la bomba de protones, fármacos psiquiátricos (ISRS, IRSN, ATC, benzodiacepinas, barbitúricos, fenotiacinas, litio), alcohol, cocaína, opiáceos, anfetaminas, LSD, fenciclidina, cannabinoides sintéticos, sales de baño, antihistamínicos, propofol, arsénico, monóxido de carbono, azatioprina, quinidina, salicilatos, succinilcolina, tiacidas, vasopresina, pentamidina, terbutalina, teofilina
Endocrinas	Alteraciones tiroideas, hiperaldosteronismo
Autoinmunitarias	Dermatomiositis, polimiositis
Genéticas	Trastornos del ciclo de Krebs, deficiencia de G6PD, trastornos del metabolismo lipídico, trastornos de la cadena mitocondrial, distrofias musculares
Asociados con alimentos	Ingesta de lota, anguila, lucio, cangrejos de río, pez cabeza de búfalo, y otras especies de crustáceos y peces

ATC, antidepresivos tricíclicos; *G6PD*, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; *IRSN*, inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina; *ISRS*, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; *LSD*, dietilamida del ácido lisérgico; *VIH*, virus de la inmunodeficiencia humana.

Datos tomados de Nguyen KA, Li L, Lu D, et al. A comprehensive review and meta-analysis of risk factors for statin-induced myopathy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(9):1099-1109; Mousavi SR, Vahabzadeh M, Mahdizadeh A, et al. Rhabdomyolysis in 114 patients with acute poisonings. *J Res Med Sci*. 2015;20:239-243; Durand D, Delgado LL, de la Parra-Pellot DM, et al. Psychosis and severe rhabdomyolysis associated with synthetic cannabinoid use. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2015;8:205-208; Fadila MF, Wool KJ. Rhabdomyolysis secondary to influenza a infection: a case report and review of the literature. *N Am J Med Sci*. 2015;7:122-124.

ácido. La acidosis metabólica se debe también a la liberación de ácidos orgánicos (p. ej., ácido láctico, ácido úrico y proteínas que contienen azufre).

La rotura de las células musculares libera componentes del fósforo a la circulación y, si es masiva, puede determinar una hiperfosfatemia y calcificación ectópica, que se depositan normalmente en el tejido necrótico. Cuando la rabdomiólisis determina un daño muscular grave y extenso, el depósito de cristales de fosfato cálcico en el músculo dañado puede ocasionar una hipocalcemia en la fase inicial con riesgo de arritmias mortales. Esta situación es infrecuente y solo se han publicado casos aislados. La hiperpotasemia asociada a hipocalcemia predispone a los pacientes a una arritmia maligna. Además, una concentración de fosfato excesivamente elevada inhibe la enzima 1 α -hidroxilasa renal, reduciendo así la producción de la forma activa de la vitamina D, lo que también contribuye a la hipocalcemia temprana. En fases posteriores de la evolución de la rabdomiólisis, el calcio que se depositó inicialmente en las células musculares necróticas vuelve a entrar en el plasma, y esto produce una hipercalcemia tardía.

Hipovolemia. En la rabdomiólisis, el líquido pasa de los compartimentos intravasculares al músculo lesionado. En los aplastamientos musculares masivos o las lesiones eléctricas, este líquido desplazado puede superar los 15 l, lo que determina una depleción muy importante del volumen intravascular.

Alteraciones analíticas hepáticas. En la rabdomiólisis se pueden producir incrementos reversibles de la concentración de aspartato transaminasa (AST), posiblemente por la liberación de proteasas por los miocitos. El grado de elevación de AST se correlaciona con el aumento de CK en estos pacientes.⁶ Sin embargo, el aumento de AST puede tener también un origen muscular esquelético. La disfunción hepática de base puede potenciar la rabdomiólisis inducida por estatinas.² La rabdomiólisis no se asocia normalmente a alteraciones de otras pruebas de función hepática o de la función sintética, como la alanina aminotransferasa, el tiempo de protrombina y la albúmina.

Complicaciones tardías

Lesión renal aguda inducida por mioglobina. La evidencia experimental sugiere que el fracaso renal agudo mioglobinúrico se debe a la

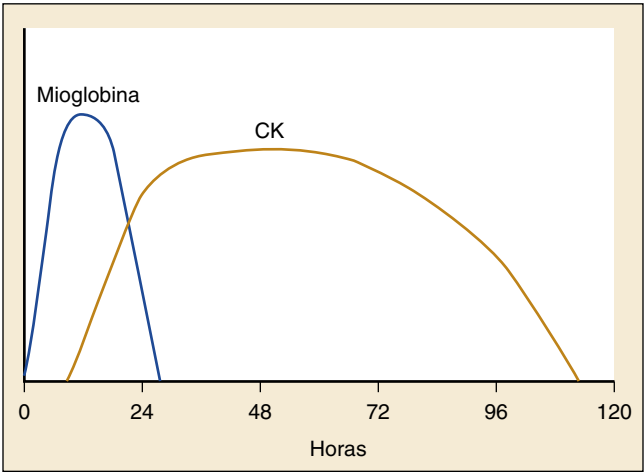


Figura 116.3 Variaciones de las concentraciones de mioglobina y creatina cinasa (CK) durante la evolución de la rabdomiólisis. La mioglobina es la enzima que primero aumenta, pero, como se elimina con rapidez del plasma, se normaliza a las 24 h del comienzo de los síntomas. La concentración de CK aumenta unas pocas horas después de la mioglobina, alcanza su valor máximo en las primeras 24 h y se mantiene en estos valores durante 3 días. Se considera que la CK es un marcador más útil para diagnosticar y valorar la gravedad de las lesiones musculares, porque se tarda más en eliminarla del plasma.

formación de cilindros de mioglobina en los túbulos contorneados distales, la acción citotóxica directa de la mioglobina sobre las células epiteliales de dichos túbulos y la isquemia derivada de la vasoconstricción intrarrenal (fig. 116.3).

La mioglobina se concentra a lo largo de los túbulos renales y precipita en la orina ácida con el ácido úrico formando cilindros obstructivos. Este proceso se agrava por la depleción de volumen y la vasoconstricción renal, que reduce el flujo de sangre y el filtrado glomerular (FG), y fomenta

la acumulación de células epiteliales necróticas en los cilindros tubulares. La obstrucción del túbulo se produce en el túbulo distal, mientras que la citotoxicidad directa afecta principalmente al proximal. Existe cierta discusión sobre el mecanismo exacto de la disfunción renal en la rabdomiólisis; algunos expertos consideran que los cilindros y la obstrucción tubular no son la causa, sino más bien la consecuencia, de una eliminación renal defectuosa.

Cuando la concentración de mioglobina que se filtra en el glomérulo supera los valores normales, las células tubulares del túbulo contorneado proximal aumentan su capacidad de absorción para limitar la excreción de mioglobina en la orina, protegiendo de este modo al riñón de sus efectos nefrotóxicos. Cuando el pH de la orina es 5,6 o menos, la mioglobina, que es una proteína hemo con hierro, se disocia en hierro libre (Fe), ferrihemo (complejo Fe-hemo) y globina dentro de la célula del epitelio del túbulo proximal. La oxidación del hierro ferroso dentro del complejo Fe-hemo, combinada con la reacción del hierro libre con H_2O_2 , genera radicales libres, que pueden ocasionar nefrotoxicidad. El hierro libre puede comportarse también como un radical libre, aunque no está clara su participación en la lesión renal secundaria a la rabdomiólisis. La propia mioglobina muestra actividad enzimática de tipo peroxidasa. El ferrihemo produce efectos nefrotóxicos directos, con el consiguiente aumento del estrés oxidativo dentro de las células epiteliales tubulares. Las evidencias más recientes parecen descartar la participación del hierro libre en la lesión renal inducida por estrés oxidativo, pero ponen de manifiesto la importancia de la peroxidación lipídica inducida por el ferrihemo en la lesión celular.

Los desplazamientos de líquido y la disfunción renal determinan la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona con producción de moléculas vasoconstrictoras, como la endotelina 1 y la vasopresina. También disminuye la producción de las prostaglandinas vasodilatadoras. El óxido nítrico (NO), un potente vasodilatador, ayuda a mantener el flujo sanguíneo renal. La mioglobina liberada por el músculo lesionado puede actuar como un barredor de NO en la microcirculación renal, dado que se reduce por el tamponamiento con NO frente a la lesión oxidativa. Cuando el aumento de las concentraciones de mioglobina supera al NO, el riñón pierde su capacidad de autorregulación del flujo y del mantenimiento de una perfusión adecuada. Por eso, la mioglobina queda libre para producir lesiones en las células epiteliales del túbulo proximal, en concreto en condiciones de acidosis. Otros mediadores vasculares estimulados a nivel local, incluidos el tromboxano A_2 , el factor de necrosis tumoral α y los F_2 -isoprostanos, también disminuyen el flujo sanguíneo renal y determinan lesiones oxidativas.

Coagulación intravascular diseminada. Las lesiones musculares extensas pueden condicionar la liberación de sustancias protrombóticas, sobre todo tromboplastina, que activan la cascada de la coagulación. Aunque es poco frecuente, esto puede determinar la formación de trombos en los penachos capilares glomerulares y una coagulación intravascular diseminada.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la rabdomiólisis incluye trastornos que pueden cursar con síntomas pseudogripales, mialgias, dolor en las extremidades o cambios urinarios. Entre estos procesos se incluyen el golpe de calor, la sepsis, la endocarditis infecciosa, la miocarditis, los abscesos epidurales espinales, la piomiositis, la ingesta de tóxicos o la exposición al monóxido de carbono, las alteraciones tiroideas, el síndrome compartimental, las lesiones vasculares y las lesiones ortopédicas.

Se puede encontrar una orina roja u oscura en la hemoglobinuria, la litiasis, la porfiria, la ingesta de alimentos específicos (grosellas, remolacha, ruibarbo, colorante alimentario) y con numerosos fármacos, como laxantes, rifampicina, doxorubicina, cloroquina, hidroxibalaminina y deferoxamina.

Es interesante resaltar que muchos de los trastornos que se confunden con la rabdomiólisis también pueden producirla (p. ej., golpe de calor, infección bacteriana o vírica e ingesta de tóxicos).

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Creatina cinasa sérica

El diagnóstico definitivo de la rabdomiólisis se establece mediante la determinación serológica de la creatina cinasa (CK). La CK es un reservorio de energía para el ATP: creatina + ATP = creatina cinasa + ADP (difosfato de adenosina). La semivida de la CK son 1,5 días; aumenta en las primeras 12 h tras una lesión, llega al máximo durante los primeros 3 días y se normaliza aproximadamente al quinto día. Una concentración de CK cinco veces por encima del límite superior de la normalidad (≈ 1.000 U/l) sin una causa alternativa confirma el diagnóstico.

Mioglobina sérica y urinaria

La mioglobina es una proteína roja oscura compuesta por globina y una molécula de hemo. Aporta oxígeno al músculo esquelético y cardíaco en tiempos de necesidad y se excreta por vía renal. Inicialmente se filtra en el glomérulo y se reabsorbe en los túbulos, donde se degrada en sus dos componentes, la globina y el hemo. Igual que sucede con todas las demás proteínas de bajo peso molecular, una diminuta cantidad se excreta por la orina. La concentración normal de mioglobina en orina es inferior a 10 $\mu\text{g/l}$. La concentración de mioglobina sérica normal es inferior a 100 $\mu\text{g/l}$.

Durante la rabdomiólisis, cada vez se filtra más mioglobina liberada por el músculo lesionado a nivel glomerular, lo que determina un aumento inicial de la capacidad de absorción de las células epiteliales tubulares y glomerulares, que se desarrolla posiblemente como respuesta protectora ante el aumento de mioglobina filtrada. Cuando las concentraciones de mioglobina superan 0,3 mg/l y el umbral renal de 1 mg/dl, esta capacidad de absorción se ve sobrepasada y aparece exceso de mioglobina en la orina. Esta mioglobina se puede detectar con una tira reactiva como positividad para sangre, pero el análisis de orina microscópico muestra pocos o ningún eritrocito (tabla 116.2).

Antes, el diagnóstico de rabdomiólisis se establecía midiendo la concentración de mioglobina sérica; sin embargo, la semivida sérica de la mioglobina es 1-3 h, está totalmente ausente a las 24 h y las concentraciones normales dependen de la masa muscular del paciente. Estos factores condicionan que la determinación de mioglobina sérica no sea una prueba diagnóstica fiable. Esto también sucede con las concentraciones de mioglobina urinarias, condicionadas por el grado de lesión muscular, la volemia del paciente y la velocidad de flujo urinario. Un paciente bien hidratado con una función renal normal puede eliminar con rapidez la mioglobina corporal. La ausencia de mioglobina en plasma o en orina no descarta una rabdomiólisis (fig. 116.4).

Pruebas con tiras reactivas en orina y análisis de orina

La mioglobinuria produce un falso positivo para la sangre en las tiras reactivas de orina. La desventaja de esta prueba es que no puede diferenciar los compuestos con hemo. En la mioglobinuria, el estudio microscópico mostrará pocos o ningún eritrocito, lo que permitirá diferenciar la mioglobina y los eritrocitos ricos en hemoglobina (por hemólisis o hematuria). La mioglobinuria, combinada con el aumento de la concentración de CK plasmática, confirma la rabdomiólisis. Cuando la concentración plasmática de mioglobina supera 100-300 mg/l, la mioglobinuria será visible macroscópicamente como una orina de color té.

La prueba con tira reactiva para el análisis de orina suele ser ácida en la rabdomiólisis, que juega un papel en la formación de cilindros y cristales de ácido úrico y el metabolismo patológico de la mioglobina en las células del epitelio tubular. Puede encontrarse proteinuria por la detección del componente globina de la mioglobina. El sedimento urinario mostrará cilindros de mioglobina y células epiteliales muertas (v. tabla 116.2).

Otros hallazgos analíticos

Entre las alteraciones electrolíticas frecuentes en los pacientes con rabdomiólisis se encuentran la hiperpotasemia, la hiperfosfatemia y la hipocalcemia precoz seguida de una hipercalcemia tardía. Esta hipercalcemia tardía se considera debida a la movilización del calcio que estaba inicialmente secuestrado por el músculo lesionado.

TABLA 116.2 Causas y características microscópicas de la orina roja y parda

Causa	Determinación de sangre en orina ^a	Sedimento ^b	Sobrenadante
Hematuria	+++	Rojo	Amarillo
Mioglobinuria	+++	Normal	Rojo a pardo
Hemoglobinuria	+++	Normal	Rojo a pardo
Porfiria	–	Normal	Rojo
Pigmentos biliares	–	Normal	Pardo
Alimentos y fármacos ^c	–	Normal	Rojo a pardo

^aOrina analizada con tiras reactivas.
^bNormal indica color blanco o amarillo.
^cEntre los alimentos y fármacos que determinan un color rojo de la orina se encuentran la remolacha, las grosellas, el ruibarbo, los colorantes alimentarios, las judías, la fenoltaleína, la rifampicina, la doxorubicina, la deferroxamina, la cloroquina, el ibuprofeno y la metildopa. Entre los que se asocian a un color pardo de la orina se encuentran la levodopa, el metronidazol, la nitrofurantoína, el sorbitol férrico, la cloroquina y la metildopa.
Adaptado de Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2009;361:62-79.

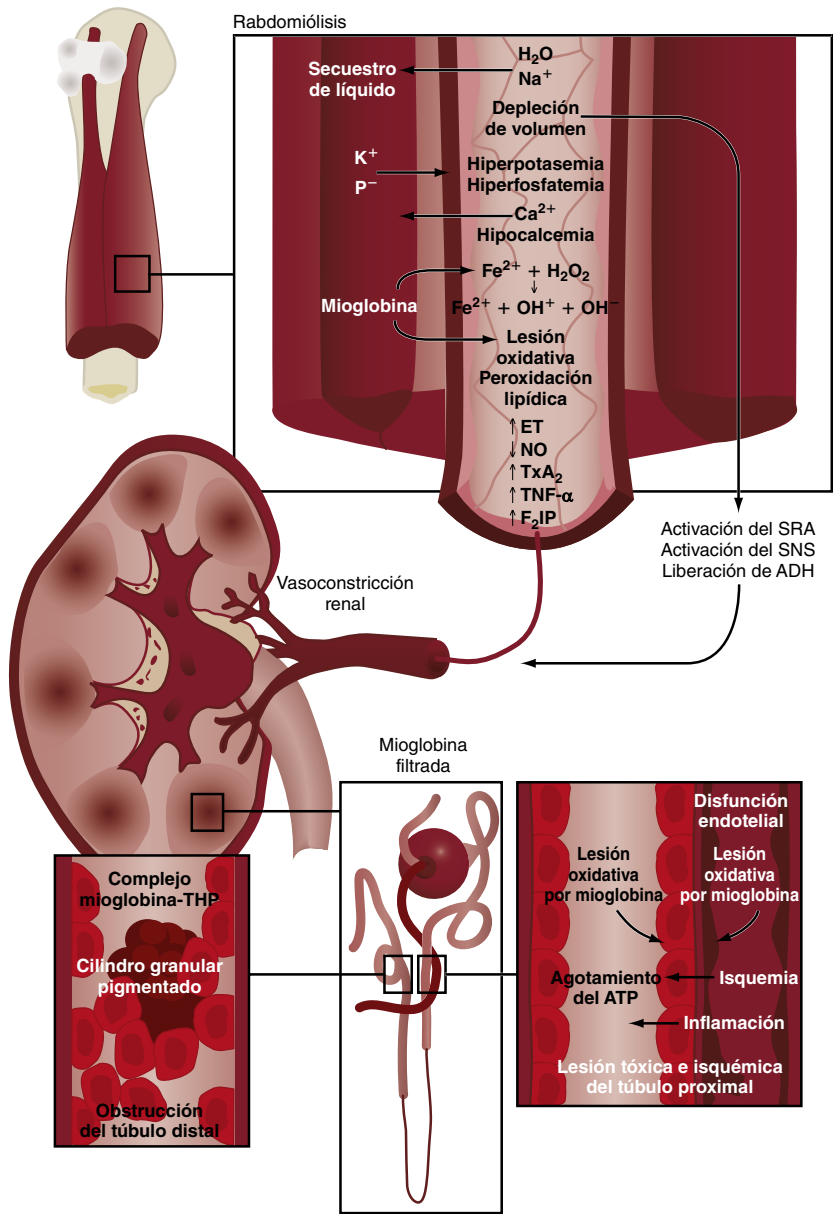


Figura 116.4 Mecanismos fisiopatológicos de la lesión renal aguda inducida por rabdomiólisis. *ADH*, hormona antidiurética; *ATP*, trifosfato de adenosina; *ET*, endotelina; *F₂IP*, *F₂*-isoprostanos; *NO*, óxido nítrico; *SNS*, sistema nervioso simpático; *SRA*, sistema renina-angiotensina; *THP*, proteína de Tamm-Horsfall; *TNF-α*, factor de necrosis tumoral α ; *TxA₂*, tromboxano A_2 . (Adaptado de Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2009;361:62-72.)

La hiperuricemia secundaria a la liberación de ácidos nucleicos musculares es especialmente frecuente en los pacientes con una gran masa muscular, igual que el aumento de la lactato deshidrogenasa (LDH). La acidosis metabólica es normalmente consecuencia de la producción de ácidos orgánicos por el músculo lesionado, en concreto lactato y ácido úrico. La hipoalbuminemia y la anemia se producen por la lesión de los capilares y la liberación hacia el espacio extracelular.

Las concentraciones de nitrógeno ureico en sangre (BUN) y creatinina (Cr) aumentan, pero con una reducción característica del cociente BUN/Cr por las grandes cantidades de creatinina liberadas hacia el suero desde el músculo lesionado. El cociente BUN/Cr normal es 10:1 y en la rabdomiólisis puede llegar a 5:1 o menos incluso. En los casos graves con una necrosis muscular y alteraciones electrolíticas significativas, puede desarrollarse una coagulación intravascular diseminada (CID) con hemorragia o trombosis y alteraciones del panel de la coagulación, trombocitopenia, fibrinógeno bajo, aumento del dímero D y eritrocitos fragmentados por la liberación de tromboplastina de los tejidos lesionados.

Pruebas pronósticas en la rabdomiólisis

Aunque las concentraciones de CK pueden correlacionarse con el riesgo de sufrir una lesión renal aguda en los pacientes con una rabdomiólisis por una lesión traumática, como un aplastamiento, el grado de incremento de CK no es un factor predictor fiable de la lesión renal aguda, la necesidad de diálisis o la mortalidad.^{7,8}

Sin embargo, parece que los pacientes con un filtrado glomerular estimado (FGe) superior a 60 ml/min/1,73 m² tienen un riesgo bajo de daño renal agudo o muerte. La evidencia acumulada indica que la CK debería emplearse como marcador diagnóstico de rabdomiólisis, pero no con fines pronósticos de la lesión renal aguda.⁹ Tras establecer el diagnóstico de rabdomiólisis, se puede emplear el FGe para predecir la lesión renal y tratar de determinar la necesidad de ingreso hospitalario. El FGe se incluye normalmente en los paneles metabólicos básicos que incluyen la creatinina.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la rabdomiólisis se centra en el tratamiento de la causa, la prevención de la insuficiencia renal y el control de las complicaciones que amenazan la vida o la extremidad.

Aporte de líquidos

La expansión del volumen resulta crítica para evitar la insuficiencia renal aguda inducida por la mioglobina en los pacientes con hipovolemia.¹⁰ La expansión con líquidos aumenta el flujo sanguíneo renal, la filtración glomerular y la diuresis, al tiempo que reduce el riesgo de lesión renal. Los pacientes con una rabdomiólisis pueden presentar una deshidratación grave como consecuencia del secuestro de líquido en los músculos esqueléticos afectados. Se han publicado varias series de casos, sobre todo de víctimas de desastres naturales con lesiones por aplastamiento, que demuestran que cierto grado de contracción del volumen intravascular es un prerrequisito para el desarrollo de una insuficiencia renal aguda. Dado que esta parece desarrollarse en pacientes con hipovolemia que tardan más en recibir un tratamiento de soporte, la reanimación con volumen se debería iniciar lo más pronto posible.¹¹ Dado que se suele tardar mucho en rescatar a las víctimas de accidentes masivos, la reanimación con líquidos debería comenzarse antes de terminar de rescatarlas, siempre que sea posible.

En general, la reanimación con líquidos se debería iniciar con concentraciones de CK superiores a cinco veces el límite superior de la normalidad (normalmente, 1.000 UI/l) y mantenerse hasta que exista una tendencia de estas a disminuir por debajo de este valor. Se recomienda administrar emboladas de líquidos a los pacientes con hipovolemia o lesiones por aplastamiento. En los pacientes con euvoolemia o hipervolemia, una reanimación excesiva puede resultar dañina. En general, ajustar el tratamiento hasta conseguir una diuresis de 2-3 ml/kg/h o más y que el paciente esté euvolémico es un objetivo razonable en adultos.³

Se recomiendan cristaloideos equilibrados, como Plasma-Lyte o Ringer lactato, para la reanimación inicial, aunque no se han publicado estudios que demuestren un mejor pronóstico si se administran líquidos equilibrados en la rabdomiólisis en lugar de salino normal. El salino normal contiene concentraciones de iones cloruro superiores a las fisiológicas. La infusión masiva de salino normal determina un aumento desproporcionado de la concentración de cloruro sérico e induce una acidosis metabólica (hiperclorémica) iatrógena, que puede agravar la precipitación de la mioglobina, la obstrucción tubular y el riesgo de complicaciones secundarias a la hiperpotasemia.

Ya no se recomienda la alcalinización de la orina, que se consigue añadiendo bicarbonato sódico a los líquidos i.v. Los datos en animales sugerían la posible utilidad de esta maniobra por: 1) reducir la precipitación de mioglobina renal; 2) disminuir los ciclos de reducción-oxidación (redox) de la mioglobina y la peroxidación de los lípidos y, en consecuencia, las lesiones tubulares, y 3) reducción de la vasoconstricción renal inducida por la mioglobina.

Sin embargo, nunca se han establecido los beneficios clínicos de la alcalinización por encima de la hidratación i.v. y tampoco se ha demostrado que el tratamiento con bicarbonato sódico mejore el pH urinario o, de forma más importante, el pronóstico del paciente en términos de mortalidad e insuficiencia renal comparado con la diuresis con salino normal.

Nosotros no recomendamos emplear bicarbonato sódico para conseguir la alcalinización de la orina en la rabdomiólisis, porque no existe evidencia de que el pronóstico mejore con esta intervención. Sin embargo, se puede plantear la infusión de bicarbonato isotónico en pacientes con una acidosis metabólica sin aumento del hiato aniónico o una acidosis urémica.

Manitol y otros diuréticos

En estudios humanos, no se ha demostrado que añadir manitol aporte beneficios adicionales a la expansión de volumen y ningún ensayo aleatorizado controlado ha confirmado beneficios. Por eso, nosotros no recomendamos el manitol en el tratamiento de la rabdomiólisis. Los estudios en animales demostraron que una gran parte del efecto del manitol se debe sencillamente a su acción de diuresis osmótica, pero las dosis altas acumuladas de este compuesto pueden resultar lesivas, porque producen vasoconstricción renal y toxicidad tubular, proceso llamado nefrosis osmótica, además de agravar la hipovolemia.

Tampoco existen evidencias a favor del uso de diuréticos de asa o inhibidores de la anhidrasa carbónica como tratamiento de la rabdomiólisis.

Tratamientos experimentales

El uso de antioxidantes, como el glutatión y los análogos de la vitamina E, ha resultado prometedor en modelos animales experimentales de lesión oxidativa inducida por mioglobina y puede tener un papel futuro en el tratamiento. Se ha demostrado un efecto protector renal del extracto de proantocianidina de la semilla de la uva en modelos animales. Se está valorando el papel del inhibidor de la xantina oxidasa alopurinol como agente profiláctico en pacientes con riesgo de rabdomiólisis por esfuerzo.¹²

Tratamiento de sustitución renal

Hasta un 20% de los pacientes con una lesión renal aguda por rabdomiólisis necesitan un tratamiento de sustitución renal (TSR). Igual que sucede con otras causas de insuficiencia renal aguda, las indicaciones de TSR urgente son: 1) acidosis metabólica no corregible; 2) hiperpotasemia y otras alteraciones electrolíticas que ponen en riesgo la vida a pesar del tratamiento médico, y 3) manifestaciones de uremia y anuria u oliguria, a pesar de la expansión de volumen en los pacientes con complicaciones relacionadas con una sobrecarga de líquidos. La bibliografía actual no confirma un beneficio de mortalidad al emplear el TSR en la rabdomiólisis, pero, en los pacientes con una indicación de las descritas antes, el TSR se asocia a una eliminación más rápida de la mioglobina y una mejora de las concentraciones de electrolitos, BUN y creatinina. El TSR se debería

mantener hasta que se corrija el motivo de indicación y el paciente haya mejorado.

MANEJO

La mayor parte de los pacientes con rabdomiólisis deben ser ingresados en el hospital para la reanimación con líquidos y la monitorización estrecha de la función renal. Se puede plantear el alta con seguimiento ambulatorio estrecho u observación en algunos casos más leves seleccionados. Los pacientes con una causa conocida, síntomas más leves, constantes vitales normales, función renal y electrolitos normales, y que pueden realizar un seguimiento fiable pueden recibir el alta. Los pacientes inestables a nivel hemodinámico o que necesitan TSR pueden ser candidatos a ingreso en la UCI, mientras que los que no cumplen estos criterios y no son adecuados para un tratamiento ambulatorio deberían ser ingresados en una planta hospitalaria.

Pronóstico

El pronóstico de la rabdomiólisis es excelente si se reconoce y trata de forma temprana. La mayor parte de los casos tienen una evolución benigna y se resuelven sin complicaciones. Salvo la muerte por hiperpotasemia o la infrecuente aparición de una CID, que afecta normalmente a pacientes con lesiones musculares extensas o aplastamiento, la lesión renal aguda es la complicación más grave de la rabdomiólisis. La mayor parte de los pacientes con un fracaso renal agudo recuperarán la función renal completa si se les rehidrata con líquido hasta conseguir la euvolemia. La mortalidad de los pacientes con una insuficiencia renal es muy variable según la población analizada, la causa de base, la presencia de múltiples causas y la comorbilidad, sin que se cuente con datos claros. Sin embargo, la supervivencia a largo plazo de los pacientes con una rabdomiólisis y daño renal agudo tiende a ser muy buena si se realiza un tratamiento temprano.