

Rabdomiólisis. Comunicación de dos casos relacionados con esfuerzo y revisión de la bibliografía

José Ramón Cacelín-Garza,¹ Susana Díaz-Gutiérrez²

RESUMEN

La rabdomiólisis es un síndrome clínico que resulta de una lesión muscular secundaria a la entrada de calcio al espacio intracelular, que provoca una interacción patológica entre la actina y la miosina y culmina en destrucción muscular. Sus causas son múltiples, la más frecuente es el traumatismo; puede provocar complicaciones graves que ponen en peligro la vida. El diagnóstico se establece con el aumento cuando menos cinco veces del valor normal de la creatincinasa. El tratamiento se enfoca a limitar el daño muscular y prevenir las complicaciones.

Palabras clave: rabdomiólisis, creatincinasa, calcio, insuficiencia renal aguda.

ABSTRACT

Rhabdomyolysis is a clinical syndrome resulting from muscle injury secondary to calcium entry to the intracellular space, causing a pathological interaction between actin and myosin, culminating in muscle destruction. Of multiple etiologies, such as trauma, which is the most frequent. It may cause severe complications endangering life. The diagnosis is established with the increase at least five times the normal value of creatine kinase. Treatment aims to limit muscle damage and prevent complications.

Key words: rhabdomyolysis, creatine kinase, calcium, acute renal failure.

La rabdomiólisis es un síndrome clínico que resulta de la lesión muscular secundaria a la entrada de calcio al espacio intracelular, que provoca una interacción patológica entre la actina y la miosina y culmina en destrucción muscular. Sus causas son múltiples, la más frecuente es el traumatismo; puede provocar complicacio-

nes graves que ponen en peligro la vida. El diagnóstico se establece con el aumento cuando menos cinco veces del valor normal de la creatincinasa. El tratamiento se enfoca a limitar el daño muscular y a prevenir las complicaciones.

La rabdomiólisis se ha descrito por milenios. La primera referencia de este síndrome probablemente se halla en el *Libro de los Números*. El *Viejo Testamento* refiere una plaga sufrida por los israelitas durante el éxodo de Egipto. La rabdomiólisis se reportó en 1881 en la bibliografía médica alemana. Los primeros casos de síndrome de aplastamiento e insuficiencia renal aguda se reportaron después de los sismos de Sicilia y Mesina. En la bibliografía médica inglesa, los autores de los primeros reportes detallados del síndrome de aplastamiento fueron Bywaters y Beall, quienes lo describieron en cuatro víctimas de los bombardeos de Londres, en la segunda Guerra Mundial. A principios del decenio de 1940 Bywaters y Stead inyectaron conejos con mioglobina y reportaron que esta toxina es la responsable de la insuficiencia renal aguda que sigue a la lesión muscular. En 1959 Korein y colaboradores dividieron a la rabdomiólisis en: de esfuerzo y no relacionada con el esfuerzo. En 1972 Rowland y Penn describieron una serie

¹ Internista, Unidad de Cuidados Intensivos.

² Residente del tercer año de la especialidad de Urgencias Médico-Quirúrgicas. Hospital General de Zona 1, Instituto Mexicano del Seguro Social. Tlaxcala, Tlaxcala, México.

Correspondencia. Dr. José Ramón Cacelín Garza. Cerrada Independencia 13-6, Puebla 72210 Pue.; rcacelin@hotmail.com o medintjoser@hotmail.com

Recibido: 27 de febrero 2013.

Aceptado: mayo 2013.

Este artículo debe citarse como: Cacelín-Garza JR, Díaz-Gutiérrez S. Rabdomiólisis. Comunicación de dos casos relacionados con el esfuerzo y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2013;29:410-423.

de defectos enzimáticos hereditarios asociados con mioglobinuria. En esa misma década las causas no traumáticas de rabdomiólisis se reconocieron e identificaron como causa potencial de insuficiencia renal aguda.¹⁻⁴

COMUNICACIÓN DE CASOS

Caso 1

Paciente masculino de 25 años de edad, arquitecto, originario y residente de Tlaxcala, con tabaquismo desde la edad de 20 años y alcoholismo social. Negó actividad física previa. Cinco días antes de su ingreso al hospital, el paciente inició actividad física con levantamiento de pesas, durante aproximadamente una hora; un día después tuvo dolor en los grupos musculares trabajados; no obstante, continuó con la actividad física con entrenamiento de diversos grupos musculares; además del levantamiento de pesas, realizó sentadillas, ejercicios abdominales y otros, en cuando menos cinco series de 100 repeticiones; el último día de actividad física recibió, además, golpes en el abdomen para “fortalecerlo”. Al concluir la actividad física tuvo dolor en los grupos musculares ejercitados, por lo que recibió dos dosis de 250 mg de naproxeno y 500 mg de paracetamol. Al interrogatorio dirigido negó la emisión de orina oscura. En la exploración física se encontró: presión arterial de 120/70 mmHg, frecuencia cardíaca de 72 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 18 por minuto, temperatura de 36.5°C. El paciente estaba despierto, colaborador, orientado, hidratado. Las pupilas estaban simétricas con adecuada respuesta a la luz. Sin ingurgitación yugular. Los campos pulmonares aereados, sin agregados, el precordio con ruidos arrítmicos, sin soplos. El abdomen se halló blando, depresible, con equimosis periumbilical, a lo largo del mesogastrio, de aproximadamente 15 cm de longitud, correspondiente al borde de la mano con la que fue golpeado. Los muslos se encontraron dolorosos a la palpación en la cara anterior, también había dolor en la cara anterior de ambos brazos, los reflejos de estiramiento y la fuerza muscular fueron normales. Los estudios de laboratorio reportados a su ingreso a urgencias fueron: citometría hemática normal, química sanguínea normal, incluyendo azoados. Las concentraciones séricas de potasio, cloro y sodio fueron normales. Las enzimas musculares reportaron ALT 4,410 U, AST 1,280 U, DHL 1,760 U, creatincinasa total 93,310 U, isoforma MB 1,680 U. El examen general de orina

reportó densidad mayor de 1.030, proteinuria 100 mg/dL, eritrocituria, cilindros granulosos y hialinos. Se consideró el diagnóstico de rabdomiólisis secundaria a esfuerzo físico, por lo que se inició tratamiento con solución salina al 0.9% y diuresis alcalina con bicarbonato de sodio. El paciente evolucionó satisfactoriamente con descenso de la concentración de enzimas musculares; se egresó cinco días después. En el Cuadro 1 se muestran los resultados de laboratorio durante la hospitalización.

Caso 2

Paciente masculino de 19 años de edad, originario del Estado de México y residente de Tlaxcala, empleado de una empresa automotriz, donde se desempeña como operador. Negó alcoholismo, tabaquismo y toxicomanías. Practicaba actividad física con regularidad (fisicoculturismo). La última ocasión que realizó actividad física fue tres días antes de su llegada a la unidad hospitalaria, practicó sentadillas con peso, sin especificar número ni peso. Tenía dolor en la cara anterior de los muslos, lo que le provocó dificultad para la ambulación por disminución de la fuerza e, incluso, caída de su plano de sustentación, un día después notó la emisión de orina oscura, por lo que acudió al servicio de urgencias de su Unidad de Medicina Familiar, de donde fue enviado al hospital. Al ingreso, el paciente refirió dolor en el sitio contundido, la fuerza muscular era 4/5 bilateral, los reflejos eran normales. Hubo dolor a la palpación de ambos muslos en la cara anterior, que además se encontraron tensos, el resto de la exploración física no mostró datos relevantes. Los signos vitales al ingreso fueron: presión arterial 130/80 mmHg, frecuencia cardíaca 78 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 20 por minuto, afebril. La citometría hemática reportó leucocitosis con neutrofilia, la química sanguínea y los electrolitos fueron normales. En el examen general de orina se observó densidad 1.025, color rojizo, proteinuria de 100 mg/dL, eritrocitos tres a cinco por campo, bacterias 2+. La tira reactiva en orina mostró positividad a hemoglobina. Las enzimas musculares resultaron con ALT 912 U, AST 2,497, DHL 7,511 y creatincinasa total 128,794 U. Se estableció el diagnóstico de rabdomiólisis por esfuerzo. El paciente recibió solución salina al 0.9%; su evolución fue hacia la mejoría, con disminución de las enzimas musculares, el paciente egresó cinco días después de haber ingresado. El Cuadro 1 muestra los resultados de laboratorio durante la hospitalización.

Cuadro 1. Evolución de laboratorio

	Paciente 1						Paciente 2			
	Ingreso	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Ingreso	Día 1	Día 2	Día 4
ALT (U/L)	4,410	459	458	440	372	350	912			432
AST (U/L)	1,280	1,099	1,055	794	499	329	2,497	1,869	1,785	393
Creatinina total (U/L)	99,310	66,152	50,756	34,324	17,393	10,001	128,794	70,403	60,190	10,389
DHL (U/L)	1,760	2,878	2,349	1,418	819	595	7,511	2,598	2,495	736
Na mmol/L	143	141		141	141		140	145	141	
Cl (mmol/L)	104	103		103	104		108	112	105	
K (mmol/L)	4.5	4.3		4.1	4		4	4.5	4	
Hb (g/dL)				15.2						
Leucocitos (miles)				5,600						
Densidad	1.03	1.03	1.03	1.02	1.01			1.005		
Proteínas	100	Indicios	Negativo							
pH	6	6	5.5	6	6					
Eritrocitos	Incontables	30 p/c	1 p/c		Negativo			10-12 p/c		
Glucosa (mg/dL)	93	97	95	87	84		90			73
BUN (mg/dL)	14	10	9	11	11		15	13		12
Urea (mg/dL)	30	21	19	24	24		32	28		26
Creatinina (mg/dL)	0.9	0.8	1	0.8	0.8		1.3	1.1		1
Ca (mmol/L)		8.7				8.8				

DISCUSIÓN

El funcionamiento de las células musculares depende en forma crítica de una membrana celular sana, el sarcolema, que mantiene los gradientes iónicos celulares y asegura el funcionamiento metabólico apropiado. Ésta contiene bombas Na-K, bombas calcio-portador proteínico y otros canales de iones y estructuras. La bomba Na-K saca sodio e introduce potasio en el sarcoplasma. El transporte de sodio es mayor que el de potasio, lo que crea una carga negativa neta en el interior de la célula. Además, se crea un gradiente de concentración entre iones intra y extracelulares. En condiciones normales, la concentración intracelular de sodio es muy baja. Las bombas de calcio pretenden mantener una concentración baja de calcio en el líquido intracelular, estas bombas mueven calcio desde el sarcoplasma hacia el exterior de la célula. Otras bombas adicionales contribuyen a transportar el calcio hacia las estructuras internas de la célula muscular, el retículo sarcoplásmico y la mitocondria. Con excepción del intercambio sodio-potasio, todas estas bombas se basan en el transporte activo y usan ATP como fuente de energía.

La mioglobina también se encuentra en el sarcoplasma de la célula; es la principal proteína heme, encargada de

suministrar oxígeno al músculo esquelético y cardíaco. Tiene afinidad más alta que la hemoglobina por el oxígeno, lo que causa influjo de oxígeno en las células musculares.

Las células musculares contienen en su citoplasma proteasas y otras enzimas proteolíticas, que poseen actividad baja en estado fisiológico normal. El estado de actividad de esas enzimas parece depender de la cantidad de calcio intracelular, cuanto mayor es la concentración de calcio más activas son las enzimas.³

Causas

La interrupción de la célula muscular puede resultar de un mecanismo directo, de un daño tóxico a la membrana o por la incapacidad de mantener los gradientes iónicos a través de la membrana. Las causas pueden dividirse en traumáticas y no traumáticas.

Traumatismo y compresión

La rabdomiólisis y el síndrome de aplastamiento comúnmente son consecuencia de desastres naturales, como los temblores de tierra.⁴ La compresión directa del músculo que lleva a la lesión por aplastamiento local es el mecanismo más común de la rabdomiólisis traumática.^{3,5,6} Puede ser causada por accidentes de vehículos motorizados,

colapso de edificios, palizas o en pacientes sujetos a compresión muscular prolongada, en pacientes ancianos, como consecuencia de la pérdida de movimiento por enfermedad vascular cerebral o caídas o, incluso, en pacientes con trastornos convulsivos. Singh y colaboradores reportaron el caso de un paciente que después de un episodio convulsivo padeció rabdomiólisis que se complicó con insuficiencia renal aguda.⁷ Aunque poco frecuente, puede sobrevenir como complicación de procedimientos quirúrgicos, en forma secundaria a posiciones forzadas o después del uso prolongado de un torniquete. Alterman y su grupo reportaron el caso de un paciente joven que se sometió a un procedimiento urológico prolongado en decúbito lateral izquierdo.⁸ La compresión causa isquemia muscular, la presión tisular se eleva a un nivel que excede la perfusión capilar. Cuando la compresión se alivia, el tejido muscular es reperfundido; la isquemia seguida de perfusión representa el mecanismo fisiopatológico principal.

Oclusión de los vasos musculares

Las trombosis, el embolismo o el pinzamiento de los vasos durante la intervención quirúrgica pueden resultar en necrosis de las células musculares, especialmente si la privación de oxígeno se mantiene durante periodos prolongados. La insuficiencia renal ocurre cuando se necrosa una gran cantidad de músculo.^{2,9} La duración de la isquemia determina el grado de lesión muscular. El músculo esquelético puede tolerar la isquemia un poco más de dos horas sin daño histológico permanente, dos a cuatro horas de isquemia provocan cambios anatómicos y funcionales irreversibles; la necrosis muscular ocurre a las seis horas de isquemia. A las 24 horas los cambios causados por isquemia-reperfundición son máximos.^{5,10}

Corrientes eléctricas

Las corrientes eléctricas de alto voltaje y los rayos causan rabdomiólisis en cuando menos 10% de los sujetos que sobreviven al accidente primario, a pesar de que la herida del sitio de entrada sea pequeña. La miólisis se atribuye a la lesión térmica o a la rotura eléctrica de la membrana del sarcolema, a la pérdida de la función de barrera y el influjo masivo de calcio.^{2,4,5,9}

Infecciones

Las infecciones como causa de rabdomiólisis tienen una incidencia de 5 hasta 31%. Los mecanismos propuestos

que producen la lesión son la invasión directa de los miocitos y la síntesis de toxinas.¹¹ Incluyen: piomiositis bacteriana, que se manifiesta con signos localizados de infección muscular; las infecciones metastásicas durante la septicemia y las que causan síndrome de choque tóxico pueden resultar en necrosis muscular extensa.^{2,4,5} *Legionella* y especies de *Streptococcus* son los agentes bacterianos más comunes, aunque *Tularemia*, especies de *Staphylococcus* y *Salmonella* también son responsables.³⁻⁵ Entre los agentes virales implicados con mayor frecuencia están el virus de la influenza A y B y el *Coxsackie*. En la bibliografía está descrito un caso debido a este agente que se complicó con insuficiencia renal aguda y síndrome compartimental. También se han reportado otros agentes virales, como el virus de Epstein-Barr, herpes simple, para-influenza, adenovirus, echovirus, VIH y citomegalovirus. De 1992 a 2002, en un hospital de España se encontraron 52 casos de rabdomiólisis, de éstos, 16 (31%) se atribuyeron a infección. En un estudio retrospectivo de 10 años, la miositis viral fue la causa más frecuente de rabdomiólisis en pacientes de cero a nueve años de edad.^{12,13}

Hipertermia

La temperatura corporal excesiva puede resultar en daño muscular. La hipertermia maligna ocurre abruptamente con la administración de agentes anestésicos con hidrocarburos halogenados o succinilcolina, sobreviene típicamente después de la administración de anestesia general y se distingue por la elevación rápida de la temperatura corporal (1°C cada cinco minutos). El síndrome neuroléptico maligno es una reacción idiosincrática a agentes antipsicóticos, como butirofenonas, fenotiazinas y tioxantenos, el haloperidol es el agente implicado con más frecuencia. En este síndrome hay una aparición gradual de hipertermia, rigidez muscular, rabdomiólisis, estado de conciencia fluctuante e inestabilidad autonómica.⁴ La creatincinasa regresa a lo normal en los pacientes que se recuperan, pero en casos fatales permanece elevada, lo que se debe, presumiblemente, a la hipertermia persistente y a la rigidez muscular que llevan a rabdomiólisis continua.¹⁴ Como resultado de la sudoración excesiva, estos pacientes frecuentemente tienen hipocalemia, que agrava la lesión muscular.^{2,4} El golpe de calor es otra causa de hipertermia que lleva a rabdomiólisis. Por definición, los pacientes tienen una temperatura corporal que excede 40.5°C, su curso frecuentemente se complica por disnea aguda, CID, insuficiencia hepática o renal, rabdomiólisis y

convulsiones. Se asocia frecuentemente con la práctica de ejercicio vigoroso, especialmente durante el entrenamiento inicial. Existe evidencia bioquímica de pérdida de la función renal y disfunción hepática, con concentraciones anormales de urea, aspartato aminotransferasa e hiperbilirrubinemia; la insuficiencia renal establecida es poco frecuente y representa 4% de los casos severos; se asocia frecuentemente con rhabdomiólisis.¹⁵ Durante esta afección se ha reportado hipofosfatemia, que se observa pocas horas después de su aparición y se corrige de manera espontánea al segundo o tercer día. La alcalosis respiratoria es común y puede causar hipofosfatemia. La hipocaliemia dispara los iones hidrógeno intracelularmente para mantener la electroneutralidad, lo que causa alcalosis metabólica. La asociación entre hipocaliemia y la susceptibilidad al golpe de calor no se ha demostrado en humanos; sin embargo, datos experimentales sugieren la existencia de esta relación. La hipocaliemia deprime la síntesis de glucógeno en el músculo esquelético. La disminución en el almacenamiento de glucógeno durante el golpe de calor predispone a rhabdomiólisis. El potasio es un potente vasodilatador y permite el flujo sanguíneo a la musculatura durante la actividad.¹⁶ La hipotermia puede causar rhabdomiólisis; al reducir la perfusión muscular el frío induce isquemia tisular. El congelamiento causa destrucción muscular.

Miopatías metabólicas

Cuando la causa de la rhabdomiólisis no es clara, deben considerarse las causas genéticas. En pacientes con rhabdomiólisis recurrente después de realizar un esfuerzo moderado o mínimo o de padecer infecciones virales que se inician en la niñez, debe sospecharse un trastorno genético.^{2,4,17} Las miopatías metabólicas constituyen un grupo heterogéneo de trastornos genéticos que afectan a las vías de utilización del glucógeno, lípidos, purinas o al metabolismo mitocondrial. Aunque no se ha establecido el mecanismo preciso de necrosis muscular, es probable que la insuficiente producción de energía durante el ejercicio cause agotamiento de ATP que afecta el mantenimiento de la integridad de la célula muscular.¹⁸ La deficiencia de miofosforilasa se denomina enfermedad de McArdle, mientras que la deficiencia de fosfofructocinasa se conoce como enfermedad de Tauri, ambas debidas a anomalías en el metabolismo de los carbohidratos.

Según el estado metabólico, el músculo esquelético usa proporciones variables de glucosa o de ácidos gra-

dos libres y cuerpos cetónicos como combustible. La integridad de las vías metabólicas de lípidos y carbohidratos es fundamental para la función muscular normal. Más de 50% del requerimiento de energía del músculo esquelético en reposo es otorgado por la oxidación de los lípidos. Durante periodos cortos de actividad física intensa, el músculo usa predominantemente glucógeno. Existen tres deficiencias en el metabolismo lipídico: de carnitina, de carnitina-palmitoiltransferasa y acetil coenzima A deshidrogenasa. Se requiere una prueba simple para distinguir los defectos en las vías metabólicas de carbohidratos y lípidos, como la prueba de isquemia del antebrazo, aunque acarrea algún grado de contractura en defectos del metabolismo de los carbohidratos. En esta prueba, el manguito del esfigmomanómetro se coloca en el antebrazo, inflándose por arriba de la presión sistólica, se realiza un ejercicio vigoroso de abrir y cerrar la mano. Las muestras venosas señalan elevación normal del lactato después del ejercicio anaerobio cuando hay defectos en las vías de los lípidos, pero no cuando hay defectos enzimáticos en la glucogenólisis.¹⁹

Drogas y toxinas

Casi todas las clases de fármacos se han implicado como causa de rhabdomiólisis. Los agentes comunes incluyen etanol, cocaína y otras drogas ilícitas, fármacos hipolipemiantes, monóxido de carbono y toxinas biológicas.

Etanol. En pacientes con intoxicación aguda o crónica por alcohol, la disfunción muscular se atribuye a la inmovilización, la hipocaliemia, la hipofosfatemia, la agitación o la toxicidad directa, que puede resultar de la inhibición de la captación de calcio por el retículo sarcoplásmico, cambios en el flujo del sarcolema o inhibición de la bomba Na-K ATPasa. En la serie de Gabow, de 87 episodios de rhabdomiólisis, en 58 el alcohol se encontró como factor etiológico.^{1,2,3,19} Las anomalías electrolíticas causadas por la ingestión de alcohol también son importantes en el daño muscular; la intoxicación por alcohol entraña alteraciones en el equilibrio del agua, de los electrolitos y ácido-base en forma de acidosis metabólica, hipomagnesemia, hipocalcemia e hipofosfatemia.^{20,21}

Cocaína. La incidencia de rhabdomiólisis en pacientes adictos a la cocaína varía de 5 a 30%. No se conoce el mecanismo exacto, las hipótesis incluyen vasoespasmo con isquemia muscular, aumento de las demandas de energías excesivas al sarcolema y efectos tóxicos directos; las con-

vulsiones, la agitación, los traumatismos y la hiperpirexia también pueden participar.³

Otras drogas ilícitas, como la fenilciclidina, las anfetaminas y el éxtasis (3-4 metilendioxi metanfetamina) también pueden causar este síndrome. En 2010 Barrens y colaboradores reportaron un caso de rabdomiólisis asociado con la ingestión de LSD. Se sugiere que el incremento en la demanda de energía es el mecanismo que explica por qué la intoxicación con LSD, MDMA, PCP y cocaína causan rabdomiólisis.^{4,22}

Hipolipemiantes. Los inhibidores de la 3-hidroxi metilglutaril-coenzima A-reductasa (o estatinas) son, por mucho, los fármacos que causan rabdomiólisis con más frecuencia. Las estatinas interfieren con la producción de ATP para reducir las concentraciones de coenzima Q, un componente de la cadena transportadora de electrones. La rabdomiólisis puede sobrevenir prontamente al iniciar el tratamiento (dos o tres meses) o meses o años después, precipitada por un factor desencadenante, como enfermedad intercurrente o infección, ejercicio extremo o interacción de fármacos, especialmente cuando se combinan con fibratos (gemfibrozil), antifúngicos, claritromicina o ciclosporina. La frecuencia actual es de 1% en pacientes tratados con estatinas y fibratos concomitantemente.^{4,23,24} Los factores de riesgo de miopatía inducida por estatinas incluyen: dosis altas, edad avanzada, género femenino, insuficiencia hepática o renal y diabetes mellitus. Además, la administración de estatinas en casos de hipotiroidismo subclínico puede causar rabdomiólisis, por lo que se recomienda realizar pruebas de función tiroidea antes de empezar el tratamiento con estos fármacos.^{25,26} En un estudio efectuado en 252,460 pacientes, se encontraron 24 casos de rabdomiólisis, la incidencia por 10,000 personas-año fue de 0.44% para atorvastatina, pravastatina o simvastatina. Los autores concluyeron que el riesgo es bajo y similar con monoterapia y que éste aumenta con la combinación de estatinas y fibratos.²⁷ También se han reportado otros fármacos, Sandhu y colaboradores comunicaron el caso de tres pacientes que cursaron con rabdomiólisis y que padecieron insuficiencia renal aguda; todos los pacientes tomaron compuestos para mejorar el desempeño físico, estos compuestos contenían creatina, aminoácidos y efedrina, ésta se ha implicado como agente nefrotóxico, capaz de causar insuficiencia renal al disminuir la perfusión periférica.²⁸ Dickman y colaboradores reportaron un caso de rabdomiólisis que se asoció con intoxicación con

quetiapina, ésta puede causar daño muscular como parte del síndrome neuroléptico maligno. Debido a que se trata de un antipsicótico atípico, en ausencia de éste la rabdomiólisis puede deberse a incremento de la permeabilidad de la membrana celular muscular.²⁹ En México, Gutiérrez y colaboradores reportaron el caso de una paciente que padeció rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda relacionadas con la administración de fenoverina.³⁰ Existe evidencia de que las fluoroquinolonas (pefloxacino, levofloxacino) también causan rabdomiólisis, como lo reportaron Hsiao y colaboradores.³⁰

Toxinas biológicas. La rabdomiólisis como consecuencia de exposición a toxinas se observa después de la ingestión no sólo de codornices, sino también de ciertos peces (enfermedad de Haff) o después del contacto con serpientes o insectos venenosos. La rabdomiólisis como consecuencia de toxinas se acompaña frecuentemente de insuficiencia renal aguda.^{2,3,31-33}

Anomalías electrolíticas

La hipocaliemia, la hipocalcemia, la hipofosfatemia, la hiponatremia, la hipernatremia y las condiciones hiperosmóticas se asocian con rabdomiólisis. El potasio es un potente vasodilatador de la microcirculación; la hipocaliemia disminuye la vasodilatación muscular, lo que conduce a isquemia muscular focal con la consecuente lesión de los miocitos. Cualquier condición que provoque hipocaliemia puede causar miopatía metabólica.^{25,34,35}

Enfermedades autoinmunitarias

La polimiositis y la dermatomiositis son afecciones que raramente progresan a rabdomiólisis.

Ejercicio intenso

La actividad muscular excesiva se está incrementando y se ha reconocido como causa común y prevenible de rabdomiólisis. Ésta afecta a sujetos sanos después de la realización de ejercicio agotador, como el entrenamiento militar básico o para perder peso. Se ha documentado en reclutas militares, atletas profesionales y amateurs, levantadores de pesas, entrenadores de bomberos y fuerzas de la ley. El ejercicio exhaustivo y excesivo, especialmente en individuos no acondicionados (rabdomiólisis de cuello blanco), puede resultar en mayor morbilidad por hipercaliemia, acidosis metabólica, CID, disnea del adulto y rabdomiólisis.³⁶ Aunque no todos los que realizan ejercicio

agotador pueden estar en riesgo de rhabdomiólisis, algunos individuos tienen más susceptibilidad que otros, como los que padecen enfermedad de células falciformes.³⁷ La incidencia de rhabdomiólisis de esfuerzo se ha reportado y estudiado ampliamente en reclutas militares. En 1967, se reportaron ocho casos de rhabdomiólisis por esfuerzo e insuficiencia renal aguda en reclutas. Este síndrome ganó atención en 1971, Olerud y colaboradores hallaron que durante la fase de entrenamiento temprano, 40% de 337 agentes de la ley en entrenamiento tuvieron mioglobina en la orina. Line y Rust describieron un estudio de 50 agentes en entrenamiento que tuvieron concentraciones de creatinina consistentes con rhabdomiólisis. Sinert y su grupo hallaron que casi la mitad de las admisiones hospitalarias por rhabdomiólisis fueron inducidas por el ejercicio.³⁷⁻³⁹ Se han identificado varios factores de riesgo, incluidos los defectos enzimáticos musculares subclínicos, la carga de carbohidratos (no consistente), temperaturas ambientales altas, humedad elevada, niveles altos de actividad y falta de hidratación adecuada.⁴⁰⁻⁴² En nuestros pacientes, el factor predisponente fue la carga de trabajo muscular a la que se sometieron, aunque en el primer caso no puede descartarse que el traumatismo abdominal también haya contribuido a la aparición del cuadro. El ejercicio excéntrico, el trabajo hecho durante el alargamiento (estiramiento), es más dañino para las células musculares, pero es esencial para el desarrollo de fuerza e hipertrofia. El ejercicio concéntrico es el trabajo hecho por la unidad muscular cuando se acorta. Las concentraciones de creatinina están más elevadas después del trabajo excéntrico, aunque, por razones no claras, la elevación está retardada. Los dos casos de pacientes aquí reportados realizaron este tipo de trabajo muscular, lo que explica la elevación importante en las concentraciones de creatinina. El deportista que realiza trabajo excéntrico tiene más rigidez muscular, dolor, hinchazón de la extremidad, pérdida de la fuerza no relacionada con el dolor y disminución del rango de movimiento. Gran parte del ejercicio de un corredor es concéntrico, mientras que la mayoría de los fisiculturistas hacen trabajo excéntrico y pueden tener elevación de la creatinina incluso dos días después del ejercicio, con un pico a los cinco o seis días y concentraciones de 100,000 a 200,000 U.^{3,43,44} La hipocaliemia incrementa el riesgo de rhabdomiólisis durante el ejercicio vigoroso.⁴ Algunos estudios han confirmado que la rhabdomiólisis en hombres jóvenes por calor ambien-

tal sugiere que el intenso trabajo muscular en individuos deficientes en potasio puede incrementar la susceptibilidad a la rhabdomiólisis.^{45,46} Se ha demostrado también que es la cantidad de ejercicio, más que el nivel de entrenamiento, lo que causa rhabdomiólisis.³⁹ Cerca de 5 a 7% de los casos de rhabdomiólisis por esfuerzo evolucionan a insuficiencia renal aguda.^{36,44} Se requieren otros factores nefrotóxicos para que sobrevenga esta complicación.^{21,36,39,44}

FISIOPATOLOGÍA

La lesión muscular, independientemente del mecanismo, resulta en una cascada de eventos que lleva al paso del calcio extracelular hacia el espacio intracelular. Existe una relación crítica entre las concentraciones intracelulares de sodio y calcio. La bomba de Na-K ATPasa sarcolémica regula la concentración intracelular de sodio manteniéndolo en aproximadamente 10 mEq/L. Una concentración baja de sodio crea un gradiente de concentración entre los ambientes intra-extracelulares, lo que facilita el flujo de calcio que es cambiado por sodio por vía de un canal iónico separado. Esto mantiene la concentración intracelular de calcio en varios niveles de magnitud menores que el líquido extracelular. El calcio es transportado activamente dentro del retículo sarcoplásmico y la mitocondria. La compresión muscular lleva a estrés mecánico, que abre los canales activados en la membrana de la célula muscular, lo que resulta en flujo de líquidos y electrolitos, incluidos el sodio y el calcio. La inflamación de las células y su concentración intracelular de calcio se elevan dando lugar a varios procesos patológicos. El incremento en la actividad de las proteasas neutras citoplásmicas degrada las proteínas miofibrilares; las fosforilasas dependientes de calcio se activan y la producción de ATP mitocondrial disminuye a causa de la inhibición de la respiración celular. La isquemia muscular causada por compresión prolongada o lesión vascular provoca metabolismo anaerobio y la disminución ulterior en la producción de ATP, lo que disminuye la actividad de la bomba Na-K ATPasa provocando acumulación de líquidos intracelulares e incremento en las concentraciones de calcio intracelular. Además, las concentraciones aumentadas de quimioatrayentes en los tejidos postisquémicos resulta en una concentración alta de neutrófilos activados una vez que se inicia la reperfusión. Los neutrófilos causan daño al

tejido reperfundido por liberación de enzimas proteolíticas –que generan radicales libres que producen grandes cantidades de ácido hipocloroso– y por incremento de las resistencias microvasculares. La reperfusión del tejido muscular isquémico después de la liberación de las víctimas atrapadas o el restablecimiento del flujo vascular provoca lesión por isquemia-reperfusión. Además de la liberación de neutrófilos activados al previamente tejido isquémico, la reperfusión lleva a la conversión de oxígeno en hipoxantina a través de la xantina oxidasa con la generación de radicales superóxido. Éstos dañan las moléculas intra y extracelulares cuando sus concentraciones son excesivas. La peroxidación de los lípidos ocurre cuando los radicales libres oxidan y dañan la capa bilipídica de las membranas celulares. El ion ferroso-férrico suministrado por el anillo de porfirina de la mioglobina cataliza este proceso y facilita la peroxidación lipídica extendida en el tejido muscular. La degradación de la célula muscular empeora la permeabilidad normal de la célula, llevando a edema celular, influjo de calcio y sodio. La peroxidación lipídica lleva a la filtración en la membrana celular y, al combinarse con la reducción en la extrusión activa iónica causada por la disminución de ATP, provoca edema celular y acumulación de líquidos en el espacio intersticial. Tres horas de isquemia seguidas de reperfusión parecen ser los requisitos mínimos para este efecto. En grupos musculares confinados a vainas fibrosas ajustadas con baja distensibilidad, como la pantorrilla y el antebrazo, la presión intracompartamental se eleva rápidamente. Cuando esta presión excede la presión de perfusión arteriolar, ocurren el taponamiento muscular y el daño mioneural, lo que provoca síndrome compartimental; los signos y síntomas incluyen un compartimiento muscular tenso, inflamado, doloroso al estiramiento pasivo (el hallazgo más sensible), parestesias o anestesia, debilidad o parálisis de la extremidad afectada y, en estadios tardíos, pulsos periféricos disminuidos.^{2,3,4,10,47-49}

SÍNDROME DE APLASTAMIENTO

Después de que la compresión muscular se alivia o la interrupción vascular se reconecta, el contenido celular del tejido muscular afectado se libera a la circulación. En las extremidades implicadas pueden quedar secuestradas grandes cantidades de líquido intravascular a causa de la mayor permeabilidad capilar. Las manifestaciones sistémicas de

rabdomiólisis causadas por hipovolemia y exposición a toxinas son los componentes del síndrome de aplastamiento. En 1931, Blalock demostró que grandes cantidades de plasma acumuladas en las extremidades traumatizadas agotan el volumen intravascular resultando en choque. En 1941 Bywaters y Beall reconocieron el choque como un componente del síndrome. Las observaciones clínicas de estudios en humanos demostraron que pueden filtrarse al espacio intersticial grandes cantidades de líquido y causar hipotensión. Además del agotamiento intravascular, los pacientes con el síndrome de aplastamiento tienen gran cantidad de toxinas y pueden sufrir anomalías electrolíticas que ponen en peligro su vida. La hipocalcemia resulta de la entrada de calcio al tejido muscular afectado y es peligrosa cuando se combina con hipercalemia y acidemia, ambas pueden ocurrir en la reperfusión del tejido isquémico. La hipercalemia y su toxicidad representan la segunda causa de muertes tempranas asociadas con la lesión por aplastamiento. El reemplazo de volumen es el patrón de referencia en el tratamiento de los pacientes con lesiones por aplastamiento y rabdomiólisis. La hiperfosfatemia puede seguir a la rabdomiólisis y empeorar la hipocalcemia al disminuir las concentraciones de 1-25-dihidroxicolecalciferol. Las concentraciones de tromboplastina tisular se incrementan y pueden causar CID.

Insuficiencia renal aguda. Representa la complicación más peligrosa para la vida en los casos de rabdomiólisis; de 3 a 4% de los pacientes pueden padecerla, con mortalidad asociada de 3 a 50%. La rabdomiólisis puede causar insuficiencia renal mediante tres mecanismos principales: perfusión renal disminuida, formación de cilindros con obstrucción tubular y el efecto tóxico directo de la mioglobina en los túbulos renales. La perfusión renal disminuida es consecuencia de la hipovolemia inherente al síndrome de aplastamiento, la estimulación del sistema nervioso simpático y el eje renina-angiotensina-aldosterona, y la vasoconstricción renal en presencia de mioglobina. Los vasoconstrictores liberados cuando hay mioglobina incluyen endotelina plasmática y el factor activador de las plaquetas. Las endotelinas reducen la filtración glomerular al constreñir las arteriolas aferentes y eferentes; la administración de bosentan, un antagonista del receptor de las endotelinas, previene la insuficiencia renal en ratas con mioglobinuria. El factor activador de las plaquetas es producido por las células mesangiales y glomerulares, causa constricción del músculo liso

vascular. Se han observado concentraciones elevadas en casos de mioglobinuria. En estudios experimentales la insuficiencia renal se reduce cuando se bloquean los receptores para FAP. La mioglobina es un pigmento proteínico respiratorio que comprende 1 a 3% del peso del músculo esquelético, su peso molecular es de 17,800 daltons y es filtrada prontamente por el riñón. El centro de la molécula de mioglobina es un grupo proteínico heme sencillo con un átomo de hierro que sirve como un anillo de fijación al oxígeno. Las bajas concentraciones de mioglobina circulante (50-85%) en la mayoría de los casos están unidos a la haptoglobina y a la alfa-2 globulina; son extraídos de la circulación por el sistema reticuloendotelial. Cuando las concentraciones circulantes se elevan, como ocurre en la rabdomiólisis, la capacidad de unión de la haptoglobina está saturada y la concentración plasmática libre se incrementa. Las concentraciones plasmáticas mayores de 0.5 a 1.5 ng son filtradas por el riñón, lo que da la coloración oscura, color té o color cola a la orina. La mioglobina en la orina puede confirmarse con tira reactiva positiva en la orina. La formación de cilindros de mioglobina y la obstrucción tubular ocurren en pacientes con orina ácida y una concentración alta de mioglobina en los túbulos renales. La mioglobina reacciona con la proteína de Tamm-Horsfall y precipita formando cilindros, esto es favorecido bajo condiciones ácidas; la alcalinización de la orina con bicarbonato de sodio reduce la formación de cilindros. No es certero si este efecto es causado directamente por el pH alcalino o por la diuresis inducida por solutos. El efecto tóxico directo de la mioglobina es, probablemente, el principal componente en la aparición de insuficiencia renal aguda después de rabdomiólisis. Cada vez hay más evidencia que apoya la lesión renal mediada por radicales libres, especialmente en el túbulo proximal. Se ha demostrado que los agentes recolectores de radicales endógenos están repletados durante la insuficiencia renal aguda inducida por mioglobina, mientras que la administración de antioxidantes puede mejorar la función renal. La mioglobina se separa en proteína y ferrihemato en un medio ácido. El hierro cataliza la formación de radicales libres por vía de la reacción de Fenton, que lleva a la peroxidación de lípidos en los túbulos renales. El grupo heme de la molécula de mioglobina por sí solo también puede promover la peroxidación de lípidos durante el ciclo redox en sus diferentes estados de oxidación. La reactividad de

la mioglobina férrica, responsable de inducir la peroxidación de lípidos, está marcadamente atenuada en pH alcalino. Estos hallazgos apoyan el papel de la diuresis alcalina inducida en el tratamiento de los pacientes con rabdomiólisis. Además, la desferrioxamina, un quelante del hierro, protege contra la disfunción renal en modelos animales de rabdomiólisis, contra la exposición al hierro libre y el ciclo redox de la mioglobina y, por ende, contra la peroxidación lipídica.

Otros vasoconstrictores también son generados por la mioglobinuria y contribuyen a la disfunción renal que sigue a la rabdomiólisis. Los F2 isoprostanos son un grupo de componentes semejantes a las prostaglandinas que se forman durante la generación de radicales libres por la peroxidación lipídica. Están elevados en pacientes con rabdomiólisis y por sí mismos son vasoconstrictores. El óxido nítrico es otro mediador vasoactivo, mantiene el flujo sanguíneo renal. Los donadores de óxido nítrico preservan la función renal de cara a la lesión por el grupo proteínico heme, mientras que los inhibidores de la síntesis de óxido nítrico agravan la lesión, esto puede atribuirse a la capacidad de la mioglobina para atrapar óxido nítrico.^{2-6,10,50-52}

La insuficiencia renal aguda por rabdomiólisis es bastante común: 7 a 10% de todos los casos de insuficiencia renal aguda en Estados Unidos. Aunque la rabdomiólisis de cualquier causa puede provocarla, en un estudio con 46% de casos de insuficiencia renal aguda en pacientes internados por rabdomiólisis, la mayoría eran drogadictos o alcohólicos o habían sufrido un traumatismo. La incidencia fue particularmente elevada en pacientes con más de un factor causal.

Los intentos para predecir qué pacientes están en riesgo de insuficiencia renal aguda se han basado en análisis retrospectivos de series clínicas. Gabow y colaboradores concluyeron que el riesgo se predijo mejor por la concentración sérica de potasio, fosfato y albúmina en la presentación. En un estudio retrospectivo Ward sugirió que la probabilidad de insuficiencia renal fue baja en pacientes con creatinina menor de 6,000. Las concentraciones elevadas de potasio y fosfato y la deshidratación también fueron factores predictivos de insuficiencia renal. Algunos estudios recientes han evaluado la depuración de mioglobina y las concentraciones séricas y urinarias de mioglobina como predictores de insuficiencia renal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hay una amplia variación en la presentación. La tríada clásica de síntomas incluye: dolor muscular, debilidad y orina oscura. El dolor muscular, la debilidad, la sensibilidad y la contractura pueden afectar grupos específicos de músculos. Los músculos afectados con más frecuencia son los de la pantorrilla y la espalda baja. Wik y colaboradores comunicaron el caso de un paciente con dolor en la parte baja de la espalda que se debió a rabdomiólisis de los músculos paraespinales.^{53,54} Los músculos pueden estar sensibles y aumentados de volumen, puede haber cambios en la piel que sugieren necrosis por presión, hallazgos que ocurren en menos de 10% de los pacientes, algunos sufren dolor extremo. El dolor de las pantorrillas puede simular trombosis venosa y el de la espalda cólico renal. Si bien estos son los síntomas más frecuentes pueden existir otros, como en el caso reportado por Wynne y colaboradores, de un paciente con rabdomiólisis que tuvo manifestaciones de insuficiencia respiratoria y cambios electrocardiográficos en la cara inferior, septal y lateral baja; cambios que desaparecieron cuando la rabdomiólisis se alivió, lo que sugiere afectación miocárdica y respiratoria primaria.^{55,56}

Las manifestaciones generales incluyen: malestar general, fiebre, taquicardia, náusea y vómito. Las complicaciones pueden clasificarse en tempranas y tardías; las tempranas incluyen hipercaliemia, hipocalcemia, enzimas hepáticas elevadas, arritmias cardíacas y paro cardíaco; las tardías incluyen insuficiencia renal aguda y CID. La hipercaliemia ocurre en forma secundaria a la rotura muscular masiva. La disfunción hepática afecta a 25% de los pacientes, las proteasas liberadas a la circulación causan daño hepático. La insuficiencia renal aguda y CID sobrevienen 12 a 72 horas después de la lesión aguda.

DIAGNÓSTICO

Establecer el diagnóstico en forma temprana es decisivo. Los pacientes con lesión significativa de tejidos blandos (lesiones por atrapamiento o inmovilización prolongada) o isquemia-reperfusión están en riesgo de rabdomiólisis, así como los que practican deporte exhaustivo. El método más fiable para diagnosticar rabdomiólisis es la evaluación del laboratorio. Anteriormente el diagnóstico se establecía por la demostración de mioglobina en el suero, por desgracia, la mioglobina no es un indicador fiable de

rabdomiólisis. La mioglobina es un pigmento heme, estrechamente semejante a la hemoglobina. En individuos sanos, la mioglobina contenida en el músculo esquelético es de aproximadamente 4 mg/g de peso seco. En el plasma la concentración varía de 0 a 0.003 mg/dL, 50% está ligada a la alfa-2 globulina. El umbral renal para la mioglobina es de 0.5 a 1.5 mg/dL, por lo que la concentración plasmática debe exceder 1.5 mg/dL antes de que sea excretada en la orina. Para que la orina pueda ser pigmentada la concentración urinaria de mioglobina debe exceder de 100 mg/dL. La semivida de la mioglobina es de una a tres horas y la sustancia puede desaparecer por completo en las seis horas siguientes a la lesión. La intensidad de la mioglobinuria depende de la concentración plasmática de la mioglobina, de la tasa de filtración glomerular, de lo extenso de la unión de la mioglobina en el plasma y el volumen de flujo urinario. En los casos típicos la orina puede ser de color pardo, con gran cantidad de sangre en la tira reactiva, pero pocos o ningún hematíe en el examen microscópico, como ocurrió con el paciente 2, este hallazgo es muy sugerente de mioglobinuria y rabdomiólisis. La diferencia se debe a que las tiras no distinguen entre mioglobinuria y hematuria o hemoglobinuria. Pueden encontrarse cilindros de color pardo y células epiteliales tubulares.^{2,3,5,51}

La concentración sérica de creatinina está desproporcionadamente elevada respecto del BUN, se cree que esta elevación es el resultado del escape de grandes cantidades de creatina del músculo dañado y la subsecuente conversión a creatinina. Con frecuencia se observa hiperuricemia significativa en la rabdomiólisis, especialmente en la de esfuerzo; la concentración de ácido úrico está inapropiadamente alta para el nivel de BUN, probablemente debido a la conversión de purinas liberadas de las células musculares dañadas. Después del esfuerzo físico, la producción total de ácido úrico y la excreción urinaria están aceleradas. Una de las anomalías más característica es la hipercaliemia severa, que aparece en los primeros días. La liberación de iones potasio de los músculos dañados puede causar hipercaliemia extrema, especialmente en pacientes con acidemia u oliguria. La hipocalcemia también aparece de manera temprana y es prominente después de las primeras 24 horas. La salida de fosfato de las células musculares causa hiperfosfatemia y la precipitación de fosfato de calcio en los tejidos blandos, los vasos sanguíneos y los ojos. Estimula también indirectamente la producción de hormona paratiroidea. Como el hueso puede ser resistente

a los efectos de la hormona paratiroidea en este trastorno, la hipocalcemia persiste a pesar de las concentraciones elevadas de esta hormona. El paciente tiene glucosuria moderada sin hiperglucemia, la glucosuria transitoria es común en los pacientes con rabdomiólisis de esfuerzo y probablemente refleja lesión tubular proximal. Muchos pacientes con rabdomiólisis muestran evidencia de CID, que puede contribuir a la reducción del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtración glomerular.^{3,51}

La medición de las concentraciones de creatinina es un método más sensible que la determinación de mioglobina para establecer el diagnóstico de rabdomiólisis. Constituye un marcador excelente de esta enfermedad, se mide con facilidad, aparece en el suero inmediatamente después de la lesión muscular y disminuye aproximadamente 39% por día; la falta de disminución de las concentraciones sugiere persistencia de la lesión muscular. Actualmente se acepta que una cifra de más de cinco veces el valor normal establece el diagnóstico. La concentración pico de creatinina puede ser predictiva de insuficiencia renal.

También pueden usarse otros marcadores musculares: la anhidrasa carbónica III se encuentra en el músculo esquelético, pero no en el músculo cardíaco; su incremento en las concentraciones es más específico de lesión del músculo esquelético que las concentraciones de creatinina. La aldolasa es otra enzima de la vía glucolítica que se encuentra en altas concentraciones en el músculo esquelético, el hígado y el cerebro. El incremento en la aldolasa junto con una concentración alta de creatinina es muy sugerente de lesión muscular.⁴ Al haber un proceso inflamatorio, los marcadores de la inflamación también están elevados, como lo demostraron Mashav y colaboradores, quienes encontraron asociación entre las concentraciones de creatinina y PCR; en este estudio, la concentración de PCR fue de 57.7 mg/L, consistente con la concentración máxima observada en pacientes con rabdomiólisis sin evidencia de infección sistémica.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe dirigirse a dos objetivos: el primero a cualquier causa reversible de daño muscular y el segundo a la prevención y tratamiento de las complicaciones. Debido a que con frecuencia la hipovolemia afecta a pacientes con rabdomiólisis, debe indicarse la resucitación agresiva con

volumen. Durante el tratamiento inicial generalmente se requieren 2 a 3 L de solución salina por hora y posteriormente 300 a 500 mL por hora, cuando se ha alcanzado estabilidad hemodinámica. Para obtener equilibrio en el volumen, la cantidad de líquido requerido es de 10 L o más por día. Cuando los músculos están comprimidos debido a un traumatismo es importante iniciar la administración de líquidos antes de mover a la víctima. Entre más tiempo pase antes del inicio de la resucitación, hay más posibilidades de insuficiencia renal, como lo demostró el estudio de Ihsan Gunal y colaboradores, en el que se analizó el efecto de la resucitación con líquidos en las víctimas de lesión por aplastamiento del sismo de Bingol, Turquía; ellos encontraron que la duración entre el rescate y el inicio de la terapia con líquidos fue significativamente mayor en las víctimas que padecieron insuficiencia renal aguda y que requirieron terapia de reemplazo que en las que no. La diuresis forzada iniciada seis horas después de la admisión minimiza el riesgo de insuficiencia renal aguda. En el estudio de Batter y colaboradores se demostró la importancia de la resucitación temprana con líquidos; los investigadores concluyeron que el reemplazo agresivo de volumen seguido de diuresis forzada con manitol y diuresis alcalina puede proteger al paciente contra la insuficiencia renal aguda, pero reconocieron que los efectos benéficos de la resucitación con líquidos contra los de la diuresis forzada no son claros; debe perseguirse el objetivo de orinar 300 mL/h. Los análisis retrospectivos demuestran que el reemplazo agresivo con líquidos, solución salina, es benéfico para disminuir la ocurrencia de insuficiencia renal aguda.

Los beneficios del manitol para inducir diuresis de solutos se han establecido en varios estudios experimentales. Al movilizar y redistribuir el líquido de órganos y tejidos edematosos, el manitol puede mejorar su función, al mismo tiempo que expande el espacio intravascular agotado en accidentes traumáticos en humanos. Los estudios de laboratorio han demostrado que el manitol facilita la descompresión del síndrome compartimental en perros, este efecto se debe, presumiblemente, a la actividad osmótica, que tiende a aumentar la remoción del líquido del intersticio del músculo lesionado. Se ha demostrado también que el manitol hipertónico permite la recuperación del músculo lesionado en ratas con lesiones por aplastamiento inducidas al aplicar presión mecánica sobre la pierna trasera. Por tanto, los efectos del manitol son más notorios en los

casos en que la rabdomiólisis se debe a lesión por aplastamiento; descomprime el músculo edematizado y restaura la contractilidad muscular en lesiones experimentales por aplastamiento. Los efectos extrarrenales del manitol en la profilaxis de la insuficiencia renal aguda postraumática son: 1) expande el volumen extracelular con incremento en el gasto cardiaco y estabilización de la presión arterial media; 2) incrementa la contractilidad miocárdica; 3) libera el factor natriurético auricular; 4) reduce el edema de las células musculares esqueléticas y descomprime el taponamiento muscular en el síndrome compartimental. Posible reducción de la liberación de mioglobina, uratos y fosfatos, todos son nefrotóxicos; 5) restaura el tono normal de los vasos sanguíneos dilatados en los músculos aplastados e inclina las fuerzas de Starling a favor de la reabsorción del líquido extracelular. Los efectos renales incluyen: 1) disminuye la viscosidad sanguínea y la presión oncótica a través del glomérulo, lo que incrementa la tasa de filtración glomerular, 2) dilata los capilares glomerulares y estimula la liberación de prostaglandinas I y E, 3) incrementa el flujo urinario intratubular proximal, con lo que se previene la obstrucción, 4) posiblemente reduce el edema y la lesión de las células tubulares, 5) acelera la depuración de mioglobina, fosfato y urato corporales, 6) barre los radicales libres, 7) la dosis masiva de manitol, más de 200 g al día, causa insuficiencia renal aguda.

Cuando se administra debe haber adecuado gasto urinario (más de 20 mL/h), se recomienda administrar 50 mL de manitol al 20% en cada litro de solución empleada. Los diuréticos de asa acidifican la orina y no deben administrarse.^{2-4,57,58}

Diversos estudios efectuados en animales, reportes de casos y estudios clínicos retrospectivos, apoyan la alcalinización de la orina con bicarbonato de sodio para prevenir la insuficiencia renal aguda después de rabdomiólisis. El bicarbonato ayuda a la creación de orina alcalina, la que evita la formación de cilindros y reduce el efecto tóxico de la mioglobina. Moore y colaboradores encontraron que la alcalinización inhibe el ciclo redox de la mioglobina y la peroxidación lipídica en pacientes con rabdomiólisis. Ron y Machelson hallaron que se requirieron grandes cantidades de bicarbonato para alcalinizar la orina de pacientes con rabdomiólisis. Otros autores argumentan que la infusión de grandes cantidades de cristaloides solos puede producir suficiente diuresis de solutos para mantener la orina alcalina.

En un análisis retrospectivo sin distribución al azar, efectuado con 24 pacientes con rabdomiólisis de diferentes causas, se intentó determinar si hubo beneficio en el tratamiento con solución salina, manitol y bicarbonato (grupo 1) en comparación con sujetos tratados con solución salina (grupo 2). Los autores concluyeron que el manitol y el bicarbonato no evitaron la insuficiencia renal aguda. Los resultados de este estudio no apoyan ni niegan el uso de diuresis alcalina forzada. Brown y colaboradores, en un estudio observacional y descriptivo, que consistió en la revisión de historias clínicas de pacientes que ingresaron a un hospital universitario entre 1997 y 2002, encontraron que hubo elevación de la creatinina en 1,771 pacientes, los pacientes con concentraciones entre 5,000 y 10,000 tuvieron mayor incidencia de insuficiencia renal, 382 pacientes recibieron tratamiento con manitol y bicarbonato, 228 pacientes constituyeron el grupo control. Se concluyó que la administración de bicarbonato y manitol carece de efectos benéficos en la prevención de insuficiencia renal aguda, en la necesidad de tratamiento sustitutivo y en la mortalidad de pacientes con creatinina menor de 30,000 U/L, mientras que en los pacientes con creatinina mayor de 30,000 U/L pudiera resultar benéfica.

Con base en estos datos, el manitol y el bicarbonato tienen pequeños beneficios adicionales con respecto a la terapia con reemplazo agresivo con solución salina sola.^{4,5,57,59}

CONCLUSIONES

Se reportaron dos casos de rabdomiólisis secundaria a esfuerzo físico, ambos pacientes realizaron trabajo muscular excéntrico, en el primer caso se agregó traumatismo abdominal, por lo que el origen pudo haber sido múltiple. Ambos casos tuvieron elevación marcada de la creatinina; no obstante, no tuvieron insuficiencia renal aguda.

La rabdomiólisis debe buscarse intencionadamente en los pacientes con antecedente de esfuerzo físico intenso, asociado con dolor muscular, para evitar el retraso en el diagnóstico y, con ello, las complicaciones fatales.

REFERENCIAS

1. Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine* 1982;61:141-152.

2. Vanholder R, Sükrü Sever M, Ereğ E, Lameire N. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1553-1561.
3. Bontempo LJ. Rabdomiólisis. Madrid: John A. Marx editor, 2003;1762-1770.
4. Huerta AA, Varon J, Marik PE. Bench-to bedside review: Rhabdomyolysis-an overview for clinicians. *Crit Care* 2005;9:158-169.
5. Duarte MJ, Díaz MS, Lee Eng CVE. Rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda. *Med Int Mex* 2007;23:47-58.
6. Van den Abbeele AD, Parker JA. Rhabdomyolysis. Disponible en: <www.med.harvard.edu/jpnm/bonetf/Case18/WriteUp18.html>
7. Gupta P, Singh VP, Chatterjee S, Agarwal AK. Acute renal failure resulting from rhabdomyolysis following a seizure. *Singapore Med J* 2010;51:e79-e80.
8. Alterman I, Sidi A, Azamfirei L, Copotoiu S, et al. Rhabdomyolysis: another complication after prolonged surgery. *J Clin Anesth* 2007;19:64-66.
9. Gutiérrez LP, Elizondo ME, Gutiérrez JP. Rabdomiólisis. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2005;19:31-36.
10. Malinoski DJ, Slater MS, Mullins RJ. Crush injury and rhabdomyolysis. *Crit Care Clin* 2004;20:171-192.
11. Martín RJL, Ferrandis BS, Vicent PC, Álvarez FV. Rabdomiólisis grave por virus Coxsackie B complicada con síndrome compartimental. *Med Intensiva* 2005;29:357-360.
12. Blanco JR, Zabalza M, Salcedo J, Echeverría L, et al. Rhabdomyolysis of infectious and noninfectious Causes. *South Med J* 2002;95:542-544.
13. Muscal E. Pediatric rhabdomyolysis. Disponible en: <<http://emedicine.medscape.com/article/1007814-overview>>
14. Unwin MR, Dymock IW. Neuroleptic malignant syndrome: another medical cause of acute abdomen. *Postgrad Med J* 1989;65:653-655.
15. Fidler S, Fagan E, Williams R, Dewhurst I, et al. Heatstroke and rhabdomyolysis presenting as fulminant hepatic failure. *Postgrad Med J* 1988;64:157-159.
16. Ahmed A, Sadaniantz A. Metabolic and electrolyte abnormalities during heat exhaustion. *Postgrad Med J* 1996;72:505-506.
17. Sauret JM, Marinides G, Wang GK. Rhabdomyolysis. *Am Fam Physician* 2002;65:907-913.
18. Toledo R, López V, Martín G, Torres A y col. Rabdomiólisis por defectos enzimáticos musculares. *Nefrología* 2009;29:77-80.
19. Ellis CJ, Dewhurst AG, Cooper M, Brenton DP et al. Myoglobinuria: the importance of reaching a firm diagnosis-a patient with defective fatty acid oxidation. *Postgrad Med J* 1990;66:235-237.
20. Hunter JD, Gregg K, Damani Z. Rhabdomyolysis. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2006;6:141-143.
21. De Francesao DE, Bezerra SG, Menezes BD, Borges PL, et al. Rhabdomyolysis and acute renal failure after strenuous exercise and alcohol abuse: case report and literature review. *Sao Paulo Med J* 2005;123:33-37.
22. Berrens Z, Lammers J, White C. Rhabdomyolysis after LSD ingestion. *Psychosomatics* 2010;51:356-356e3.
23. Curiel BE, Martín RG, Rivera L. Rabdomiólisis causada por hipolipemiantes. *Medicrit* 2005;2:79-81.
24. Jacob S, Jacob S, Williams C, Deeg MA. Simvastatin, fenofibrate and rhabdomyolysis. *Diabetes Care* 2005;5:1258.
25. Yeter E, Keles T, Durmaz T, Bozkurt E. Rhabdomyolysis due to the additive effect of statin therapy and hypothyroidism: a case report. *J Med Case Reports* 2007;1:130.
26. Requena CE, Ayala JL, Sierra GS. Insuficiencia renal por rabdomiólisis inducida por simvastatina en un paciente con hipotiroidismo subclínico. *Farm Hosp* 2010;34:45-46.
27. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SA, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004;292:2585-2590.
28. Sandhu RS, Como JJ, Scalea TS. Renal failure and exercise-induced rhabdomyolysis in patients taking performance-enhancing compounds. *J Trauma* 2002;53:761-764.
29. Dickman JRM, Dickman LM. An uncommonly recognized cause of rhabdomyolysis after quetiapine intoxication. *Am J Emerg Med* 2010;28:1060c1-1060c2.
30. Hsiao SH, Chang CM, Tsao CJ, Lee YYJ, et al. Acute rhabdomyolysis associated with ofloxacin/levofloxacin therapy. *Ann Pharmacother* 2005;39:146-149.
31. Pinho FMO, Zaneta DMT, Burdmann EA. Acute renal failure after *Crotalus durissus* snakebite: A prospective survey on 100 patients. *Kidney Int* 2005;67:659-667.
32. Ponraj D, Gopalakrishnakone P. Renal lesions in rhabdomyolysis caused by *Pseudechis australis* snake myotoxin. *Kidney Int* 1997;51:1956-1969.
33. Hiran S, Pande TK, Pani S, Gupta R, et al. Rhabdomyolysis due to multiple honey bee stings. *Postgrad Med J* 1994;70:937.
34. Hanip MR, Cheong IKS, Chin GL, Khalid BAK. Rhabdomyolysis associated with hypokalaemic periodic paralysis of renal tubular acidosis. *Singapore Med J* 1990;31:159-161.
35. Celik A, Yenicerioglu Y, Saklamaz A, Sifil A et al. Acute renal failure due to rhabdomyolysis secondary to severe hyperosmolality: A case report. *J Ankara Med School* 2002;24:207-210.
36. Hooda AK, Narula AS. Exertional rhabdomyolysis causing acute renal failure. *MJAFI* 2005;61:395-396.
37. Harrelson GL, Fincher AL, Robinson JB. Acute exertional rhabdomyolysis and its relationship to sickle cell trait. *J Athl Train* 1995;30:309-312.
38. Walsh JJ, Page SM. Rhabdomyolysis and compartment syndrome in military trainees [en línea]. Disponible en: <www.tac.medsolutions.com/blog/wp-content/uploads/2010/09/Rhabdo_Military_Pers>.
39. Senert R, Kohyl L, Rainone T, Scalea T. Exercise-induced rhabdomyolysis. *Ann Emerg Med* 1994;23:1301-1306.

40. Garnés RAF, Hernández RR, Molina MJM, Masiá PO. Rabdomiólisis en deportista veterano. *Medicina del'Esport* 2008;43:189-191.
41. Pérez UMP, Roiz FJC, Diazaraque MR. Rabdomiólisis inducida por el ejercicio. *Medifam* 2001;562-565.
42. Barrantes LC, Banard CM, Maitland RR. Rabdomiólisis inducida por *spinning*. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica* 2007;580:183-187.
43. Hamer R. When exercise goes awry: exertional rhabdomyolysis. *South Med J* 1997;90:548-551.
44. Vega SJ, Gutiérrez M, Goecke SH, Idiáquez CJ. Insuficiencia renal aguda secundaria a rabdomiólisis de esfuerzo. *Rev Med Chile* 2006;134:211-216.
45. Knochel JP, Schlein EM. On the mechanism of rhabdomyolysis in potassium depletion. *J Clin Invest* 1972;51:1750-1758.
46. Llorca JA, Palomar M, Gámez J, Bonell JM, y col. Rabdomiólisis idiopática. *Med Intensiva* 2001;25:161-163.
47. Holt S, Reeder B, Wilson M, Harvey S et al. Increased lipid peroxidation in patients with rhabdomyolysis. *Lancet* 1999;353:1241.
48. Zager RA. Mitochondrial free radical production induces lipid peroxidation during myohemoglobinuria. *Kidney Int* 1996;49:741-751.
49. Better OS, Rubinstein I, Reis DN. Muscle crush compartment syndrome: Fulminant local edema with threatening systemic effects. *Kidney Int* 2003;63:1155-1157.
50. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009;361:62-72.
51. Cohen JJ, Harrington JT, Kassirer JP, Madias NE. Acute renal failure and rhabdomyolysis. *Kidney Int* 1983;23:888-898.
52. Lewis TH, Hall JB. Rhabdomyolysis and myoglobinuria. Principles of critical care. In: Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH, editors. New York, 1998;1133-1160.
53. Wik L, Patterson JM, Oswald AE. Exertional paraspinal muscle rhabdomyolysis and compartment syndrome: a cause of back pain not to be missed. *Clin Rheumatol* 2010;29:803-805.
54. Nielsen C, Mazzone P. Muscle pain after exercise. *Lancet* 1999;353-1062.
55. Wynne JW, Goslen BJ, Ballinger WE. Rhabdomyolysis with cardiac and respiratory involvement. *South Med J* 1977;70:1125-1130.
56. Mashav N, Saranga H, Justo D. C-reactive protein serum levels in rhabdomyolysis patients. *Internet J Int Med* 2010;9:1.
57. Gunal AI, Celiker H, Doguyan A, Ozalp G, et al. Early and vigorous fluid resuscitation prevents acute renal failure in the crush victims of catastrophic earthquakes. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1862-1867.
58. Better OS, Rubinstein I, Winaver JM, Knochel JP. Mannitol therapy revisited (1940-1997) *Kidney Int* 1997;51:886-894.
59. Suleiman GH. Prevención de la insuficiencia renal en pacientes con rabdomiólisis. ¿Está realmente indicado el uso de bicarbonato y manitol? *Medicrit* 2004;1:198-199.