

Rabdomiólisis provocada por fenoverina: presentación de un caso y revisión de la bibliografía

RESUMEN

Antecedentes: la rabdomiólisis es una alteración caracterizada por la ruptura de tejido muscular esquelético y fuga del contenido intracelular en el torrente circulatorio, que puede resultar en lesión renal aguda y muerte. La manifestación clínica varía desde una elevación asintomática de la creatinfosfocinasa (CPK), hasta riesgo de coagulación intravascular diseminada. El estudio de laboratorio con mayor sensibilidad es la determinación de enzimas musculares.

Caso clínico: hombre de 59 años de edad, que acudió a servicio médico particular con dolor abdominal, tipo cólico asociado con estreñimiento, donde le prescribieron fenoverina (200 mg/12 h), con lo que disminuyeron sus síntomas. Un día después manifestó malestar general, dolor muscular en los miembros pélvicos, debilidad generalizada y artralgias hasta llegar a ser incapacitante, motivo por el que acudió al servicio de urgencias de este hospital. Al interrogatorio refirió disminución del flujo urinario y coloración rojiza del mismo. Los estudios de laboratorio reportaron: leucocitos 13,000/mm³, hemoglobina 18.10 g/dL, hematocrito 53%, plaquetas 225.000/mm³, glucosa 97 mg/dL, BUN 47.5 mg/dL, urea 102 mg/dL, creatinina sérica 5.23 mg/dL, Na 137 mEq/dL, K 4.5, mEq/dL, Cl 102 mEq/dL, CPK 122,988 mg/dL, mioglobina mayor de 4,060, CKMB mayor de 310, DHL de 3,469. Durante su estancia hospitalaria manifestó neumonía por *Klebsiella pneumoniae* relacionada con ventilación mecánica. Se prescribió meropenem por 7 días. Se extubó 18 días después, sin observar complicaciones. El paciente recuperó paulatinamente la función renal, con disminución de las concentraciones de enzimas musculares.

Palabras clave: rabdomiólisis, creatinfosfocinasa, fenoverina.

Rhabdomyolysis secondary fenoverine: a case report and literature review

ABSTRACT

Background: Rhabdomyolysis is a disorder characterized by the breakdown of skeletal muscle tissue and leakage of intracellular content into the bloodstream, which can lead to acute kidney injury and death. The clinical presentation varies from asymptomatic elevation of creatine phosphokinase (CPK) to risk of disseminated intravascular coagulation. Laboratory testing is more sensitive determination of muscle enzymes.

Mónica Arébal-López¹
América G. Urbina-Vázquez²
Jordana Lemus-Sandoval³
Guillermo Cárdenas-Membrila⁴

¹ Residente de Medicina Crítica.

² Residente de Medicina Interna.

³ Jefe de servicio de la Unidad de Cuidados Críticos Adultos.

⁴ Nefrólogo adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos.

Hospital General Dr. Manuel Gea González, México DF.

Recibido: 5 de mayo 2015

Aceptado: 13 de junio 2015

Correspondencia

Dra. Mónica Arébal-López
Peña Pobre 69
14050, México, DF.
moniare727@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Arébal-López M, Urbina-Vázquez AG, Lemus-Sandoval J, Cárdenas-Membrila G. Rabdomiólisis secundaria al consumo de fenoverina: presentación de un caso y revisión de la bibliografía. Med Int Méx 2015;31:626-632.

Case report: Male 59-year-old who went to private medical service with abdominal pain associated with constipation. They prescribed fenoverine (200 mg/12 h), which decreased their symptoms type. A day later has muscle pain in the pelvic limbs, generalized weakness and arthralgia to become disabling. The patient was attended in the emergency department of this hospital. In the interrogation comment decreased urinary flow and redness of it. Laboratory studies reported: leukocytes 13,000/mm³, hemoglobin 18.10 g/dL, hematocrit 53%, platelets 225,000/mm³, glucose 97 mg/dL, BUN 47.5 mg/dL, urea 102 mg/dL, serum creatinine 5.23 mg/dL, Na 137 mEq/L, K 4.5, mEq/L, Cl 102 mEq/dL, CPK 122.988 mg/dL, myoglobin >4,060, CKMB >310, and DHL 3,469. During the hospital had pneumonia associated with *Klebsiella pneumoniae* for mechanical ventilation. We used meropenem for 7 days. 18 days after were extubated, without complications. The patient gradually recovered his renal function with decreased levels of muscle enzymes.

Key words: Rhabdomyolysis, creatinephosphokinase, fenoverine.

RABDOMIÓLISIS

Definición

Es una alteración caracterizada por la ruptura de tejido muscular esquelético y fuga del contenido intracelular en el torrente circulatorio, que puede resultar en lesión renal aguda y muerte. La manifestación clínica varía desde una elevación asintomática de la creatinfosfocinasa (CPK), hasta riesgo de coagulación intravascular diseminada. El estudio de laboratorio con mayor sensibilidad es la determinación de enzimas musculares, con elevada concentración de CPK, cinco a diez veces mayor de su límite normal.¹

Antecedentes

Los casos más tempranos de rabdomiólisis reportados en la bibliografía se remontan al año 1881, referidos como la enfermedad de Meyer-Betz, que se manifestaba con la triada clásica de dolor muscular, debilidad y orina de color marrón; sin embargo, estos signos y síntomas no aparecen en

todos los pacientes.² El término rabdomiólisis se acuñó después de la segunda Guerra Mundial,³ cuando se observó que los soldados sufrían lesiones por compresión, esfuerzo físico extenuante y traumatismos, hallazgos que llevaron a mejor identificación de la enfermedad. En los últimos años se ha descrito asociada con esfuerzos extenuantes en atletas de alto rendimiento, en los entrenamientos militares, pacientes con enfermedades musculares, alteraciones innatas del metabolismo y consumo de drogas y fármacos.

Prevalencia

No existe una estadística confiable acerca de la frecuencia de rabdomiólisis, pero se han reportado cerca de 26,000 casos anuales en Estados Unidos. Un estudio en soldados en entrenamiento militar reportó 22.2 casos por cada 100,000 al año; el índice de recurrencia en esta población es de 0.08% por año.³ La verdadera incidencia varía debido a las múltiples formas clínicas en las que se manifiesta. La incidencia reportada varía de 13 a 50%.⁴ También, la tasa

de mortalidad en pacientes con rabdomiólisis asociada con abuso del consumo de drogas ilícitas y alcohol es de 3.4% y en quienes padecen vasculopatía e isquemia de las extremidades de 32%.⁴ Se ha reportado que más de 85% de los pacientes con politraumatismo tienen riesgo de rabdomiólisis, cuya mortalidad es cercana a 20% y se incrementa en caso de disfunción orgánica.⁵ Una complicación temible en pacientes con rabdomiólisis es la lesión renal aguda, independientemente de su causa, pues su pronóstico es significativamente malo; su prevalencia varía de 7 a 10%.⁴ Se han descrito casos de rabdomiólisis después del consumo de fenoverina,⁶ un derivado de la fenotiacina, comúnmente prescrito para cólicos menstruales y gastrointestinales. Su fisiopatología aún no es clara; sin embargo, se ha relacionado en pacientes con hepatopatías, quienes reciben tratamiento con estatinas. En México se han descrito casos aislados de rabdomiólisis asociados con fenoverina en el tratamiento de la colitis; el cuadro clínico aparece después de 48 horas de haberla consumido. Un estudio reportó un caso con insuficiencia renal aguda que requirió diálisis.^{7,8}

Etiología

El músculo-esquelético es propenso a daño hipóxico y afectación vascular debido a su localización periférica (Cuadro 1). Los medicamentos tienen papel importante entre las causas, principalmente los que se prescriben para tratamientos psiquiátricos (quetiapina, aripiprazol). Las estatinas están ampliamente reportadas en la bibliografía como causa de rabdomiólisis; no obstante, menos de 1% de los casos evoluciona a daño renal y el riesgo se incrementa a 6% cuando se prescribe en combinación con algún fibrato o con fármacos que inhiben su metabolismo mediante las isoenzimas P450 como: ciclosporina, warfarina, amiodarona, antifúngicos y bloqueadores de los canales de calcio. Los polimorfismos genéticos de los transportadores de proteínas que facilitan la captación

Cuadro 1. Fármacos relacionados con rabdomiólisis

Agentes que disminuyen la concentración de lípidos	Estatinas y fibratos
Fármacos psiquiátricos	Antipsicóticos Neurolépticos Inhibidores de la recaptación de serotonina Litio Ácido valproico
Antimicrobianos	Antirretrovirales (inhibidores de proteasa) Sulfametoxazol/Trimetoprima Daptomicina Antibióticos macrólidos Quinolonas Anfotericina B
Anestésicos	Propofol Succinilcolina
Antihistamínicos	Doxilamina Difenhidramina
Supresores del apetito	Fentermina Efedra
Otros	Narcóticos Vasopresina Amiodarona Ácido aminocaproico Colchicina Fenoverina
Drogas ilícitas	Cocaína Anfetamina/metanfetamias Alucinógenos Sales de baño Feniciclidina

de estatinas, el sistema de la citocromo P450 y enzimas implicadas en la síntesis de coenzima Q10 también se han relacionado con esta enfermedad.⁹ Entre los factores predisponentes de rabdomiólisis por estatinas se encuentran la enfermedad hepática y renal, el hipotiroidismo y la diabetes (Cuadro 2).¹⁰

Fisiopatología

Los mecanismos implicados en la patogenia de la rabdomiólisis incluyen: lesión sarcolémica directa, disminución del ATP y activación de proteasas y fosfolipasas, que resulta en destrucción miofibrilar, del citoesqueleto y proteínas de

Cuadro 2. Causas identificadas del origen de rabdomiólisis

Hipóxicas	Físicas	Químicas	Biológicas
Externas Exposición a CO Exposición a cianuro	Lesión por aplastamiento Traumatismos Quemaduras Electrocución Hipotermia Hipertermia	Alcohol Sobredosis de medicamentos Drogas ilícitas	Miositis bacteriana, viral, parasitaria Mordeduras de serpientes Picaduras de insectos
Internas Síndrome compartimental Compresión vascular Inmovilización Cirugía bariátrica Cirugía prolongada Vasculitis Enfermedad de células falciformes Trombosis vascular	Esfuerzos prolongados o extremos Convulsiones Estado asmático Agitación severa Síndrome neuroléptico maligno Hipertermia maligna	Hipocaliemia Hipofoسفatemia Hipocalcemia Hipo/ hipernatremia	Dermatomiositis Polimiositis Endocrinopatías Insuficiencia adrenal Hipotiroidismo Hiperaldosteronismo Cetoacidosis Estado hiperosmolar

membrana, seguidas de digestión lisosomal y del contenido fibrilar. La red miofibrilar se desintegra debido a la lisis del miocito dañado.⁴

La mioglobina es una proteína de 17.8 kDa, se filtra libremente en el glomérulo, entra en las células epiteliales por endocitosis y ahí mismo se metaboliza; aparece en la orina sólo cuando supera entre 0.5 y 1.5 mg/dL, y es visible cuando se torna de color marrón. Todos los casos de rabdomiólisis se asocian con mioglobinuria. Aunque los mecanismos de alteración del filtrado glomerular no están claros, la evidencia experimental sugiere vasoconstricción intrarrenal directa, lesión tubular isquémica y obstrucción tubular. La mioglobina se concentra en los túbulos renales, un proceso estimulado por la disminución del volumen y la vasoconstricción renal cuando interactúa con la proteína de Tamm Horsfall, evento favorecido por el ácido úrico. La obstrucción ocurre, principalmente, en los túbulos distales y la citotoxicidad directa en los túbulos proximales. La mioglobina no parece tener efecto nefrotóxico en los túbulos, a no ser que la orina se encuentre ácida.

La vasoconstricción renal es una característica de rabdomiólisis inducida por lesión renal aguda, como resultado de mecanismos específicos como: disminución del volumen intravascular debido al secuestro de líquidos dentro del músculo dañado, activación del sistema renina-angiotensina-vasopresina y del sistema nervioso simpático, con mediadores adicionales que reducen el flujo sanguíneo renal (endotelina 1, tromboxano A2, factor de necrosis tumoral) y el óxido nítrico. Estos mediadores vasculares parecen estar estimulados localmente por lesión oxidativa e inflamación, debido a la disfunción endotelial.⁴

Cuadro clínico

Los pacientes manifiestan la triada clásica: mioglobinuria, dolor muscular y orina de color rojo-marrón. Entre los síntomas se encuentran: hipersensibilidad a la palpación de los músculos, en especial los hombros, muslos, pantorrillas y espalda baja. Puede acompañarse de rigidez muscular, calambres, edema, debilidad muscular, decoloración y flictenas por necrosis.¹¹

Hallazgos de laboratorio

El diagnóstico de laboratorio se realiza con la determinación sérica de creatinfosfocinasa, pues es más específica que otros marcadores que se encuentran elevados durante la enfermedad. Sus concentraciones séricas comienzan a elevarse entre 2 y 12 h después del daño, con un pico máximo entre 1 y 3 días, y posterior disminución entre 3 y 5 días.¹⁰ Su límite normal es <100 UI/L; sin embargo, aún es incierto el patrón de referencia para establecer el diagnóstico, pero se ha descrito un valor arbitrario entre 500 y 1,000 UI/L o 5 a 10 veces el valor superior normal para definir la rabdomiólisis. Se recomienda vigilancia estrecha de la función renal en pacientes con concentraciones mayores de 5,000 UI/L o 1.5 mg/dL de creatinfosfocinasa.⁹ La determinación sérica de mioglobina no es necesaria para el diagnóstico o tratamiento de la rabdomiólisis; esta proteína es depurada más rápido que la creatinfosfocinasa; por lo tanto, es menos sensible para la detección de la enfermedad, especialmente cuando su manifestación se retrasa. El hallazgo inicial es el resultado positivo, con una tira reactiva, de una muestra sanguínea sin eritrocitos. El sedimento urinario puede reportar cilindros pigmentados de coloración marrón y granulares, además de células epiteliales tubulares renales.^{9,10}

Tratamiento

La piedra angular del tratamiento es la expansión del volumen extracelular. La administración de soluciones diluye las nefrotoxinas y estimula el flujo vascular renal, que previene la acumulación de mioglobina y productos tóxicos en el parénquima renal. Existe controversia en cuanto al tipo y cantidad de soluciones que deben administrarse (se prefiere solución salina porque no contiene potasio). No se ha establecido con claridad el índice específico de infusión de líquidos o alguna meta de gasto urinario; una estrategia razonable es administrar de 6 a 12 L en 24 h, con

vigilancia estrecha de las complicaciones por sobrecarga del volumen. Suele recomendarse diuresis, de 200 a 300 mL/h.¹ La administración de líquidos intravenosos debe continuar hasta que la concentración de creatinfosfocinasa en plasma disminuya a 1,000 UI/L o menos.¹¹

Algunos autores recomiendan bicarbonato de sodio, sugieren que la mioglobina se precipita en un medio ácido, por lo que la alcalinización con pH mayor de 6.5 puede evitar este fenómeno;⁹ sin embargo, sus beneficios aún no se han demostrado. Cuando el flujo urinario es insuficiente, puede complementarse con manitol, pues funciona como vasodilatador y expansor del volumen intravascular, pero aún no se ha evaluado en estudios controlados; no debe administrarse en pacientes con anuria o hipovolemia. Los diuréticos de asa pueden prescribirse para optimizar los volúmenes urinarios, una vez que el volumen intravascular se ha repuesto; sin embargo, esta conducta no ha demostrado mayores beneficios.¹¹ Se ha descrito que el acetaminofén y la L-carnitina pueden disminuir la nefrotoxicidad por mioglobina, pero se requieren más estudios para demostrar su efectividad.⁹

El tratamiento inicial de reemplazo renal en pacientes con rabdomiólisis es similar al prescrito por otras causas de lesión renal aguda; debido a que la mioglobina es removida de manera efectiva por convección, se prefieren las terapias de reemplazo renal continuas (hemofiltración y hemodiafiltración), pues proporcionan mejor estabilidad hemodinámica comparada con la terapia intermitente.¹²

CASO CLINICO

Hombre de 59 años de edad, quien refirió un mes antes de ingresar al servicio médico: caída de 1.3 m de altura, de forma accidental, en aguas residuales, por ruptura de la estructura tubular en el área donde laboraba; no refirió lesiones traumáticas secundarias. Cinco días antes de su ingreso

inició con dolor abdominal tipo cólico asociado con estreñimiento, por lo que acudió al servicio médico particular, donde le prescribieron fenoverina (200 mg/12 h), con lo que disminuyeron sus síntomas. Un día después manifestó malestar general, dolor muscular en los miembros pélvicos, debilidad generalizada y artralgias hasta llegar a ser incapacitante, motivo por el que acudió al servicio de urgencias de este hospital. Al interrogatorio refirió disminución del flujo urinario y coloración rojiza del mismo. A la exploración física se encontró: TA de 130/80 mmHg, FC 88 latidos por minuto, FR 22 por minuto, temperatura de 36.7°C; paciente consciente, orientado, con dolor a la digitopresión en los muslos y las pantorrillas; movilidad, fuerza y sensibilidad conservadas en las extremidades, no se observó aumento de volumen en las articulaciones. Estudios de laboratorios: leucocitos 13.000/mm³, hemoglobina 18.10 g/dL, hematocrito 53%, plaquetas 225.000/mm³, glucosa 97 mg/dL, BUN 47.5 mg/dL, urea 102 mg/dL, creatinina sérica 5.23 mg/dL, Na 137 mEq/dL, K 4.5, mEq/dL, Cl 102 mEq/dL, CPK 122,988 mg/dL, mioglobina mayor de 4,060, CKMB mayor de 310, DHL de 3,469 (Cuadro 3). Se estableció el diagnóstico de rabdomiólisis y se indicaron soluciones con cristaloideas; sin embargo, padeció oliguria, equilibrio hídrico positivo y edema pulmonar agudo, que requirió intubación endotraqueal. Los estudios de laboratorio mostraron empeoramiento de la función renal: HCO₃ 13, BUN 92 mg/dL, CrS 9.2 mg/dL. Se inició terapia de reemplazo renal con

hemodiálisis (3 sesiones). Durante su estancia hospitalaria manifestó neumonía por *Klebsiella pneumoniae* relacionada con ventilación mecánica. Se prescribió meropenem por 7 días. Se extubó 18 días después, sin observar complicaciones. El paciente recuperó paulatinamente su función renal, con disminución de las concentraciones de enzimas musculares (Figura 1).

DISCUSIÓN

La rabdomiólisis es una enfermedad ocasionada por múltiples agentes. En el caso aquí presentado inducido por un fármaco (fenoverina). Se han reportado pocos casos de rabdomiólisis provocada por fenoverina en México.^{6-8,13}

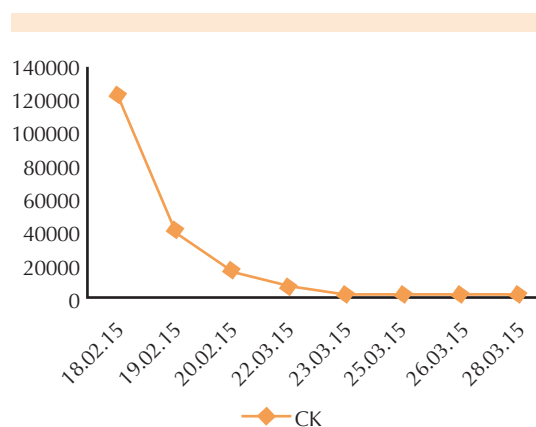


Figura 1. Evolución de enzimas musculares.

Cuadro 3. Evolución intrahospitalaria

Día	BUN (mg/dL)	CrS (mg/dL)	Mioglobina (mg/dL)	CPK (mg/dL)	Diuresis (mL/kg/h)
1	47.5	8.5	> 4,060	122,988	0.29
2	78	7.83	21,264	57,110	0.21
3	92.2	9.33	> 3,923	17,160	0.48
4	91.1	9.74	3,322	12,310	0.14
5*	64.2	8.09	2,604	7,115	0.28
6	82	10.10	2,250	992	0.21
7	50.9	8	941	679	0.38

*Primera sesión de hemodiálisis.

En el paciente de este estudio, el cuadro de rabdomiólisis fue desencadenado por el consumo Spasmopriv® (fenoverina), con lo que manifestó lesión renal aguda como complicación agregada. El tratamiento inicial incluyó solución salina al 0.9% para mantener la diuresis kg/h dentro de los parámetros establecidos; sin embargo, persistió con volúmenes urinarios bajos, por lo que requirió hemodiálisis en tres ocasiones. Durante su evolución las concentraciones de enzimas musculares disminuyeron paulatinamente hasta normalizarse; lo mismo ocurrió con la función renal, con tendencia a la mejoría.

La relevancia de esta enfermedad radica en los pocos registros que existen en México acerca de la verdadera prevalencia e incidencia de la rabdomiólisis, más aún de la relación entre el consumo de fenoverina y sus efectos adversos. Los mecanismos fisiopatológicos específicos del fármaco para provocar rabdomiólisis requieren mayor investigación y estudios clínicos, con la finalidad de establecer las posibles estrategias de tratamiento.

REFERENCIAS

1. Sauret JM, Marinides G, Wang GK. Rhabdomyolysis. *Am Fam Physician* 2002;65(5):907-12.
2. Bagley W, Yang H, Shah K H. Rhabdomyolysis. *Intern Emerg Med* 2007;(2):210-218.
3. Zutt R, van der Kooi AJ, Linthorst GE, Wanders RJ, De Visser M. Rhabdomyolysis: review of the literature. *Neuromuscul Disord* 2014;24(8):652-659.
4. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 2009;361:62-72.
5. Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis an overview for clinicians. *Crit Care* 2005;9:158-169.
6. Chariot P, Ratiney R, Le Maguet F, Fourestié V, Astier A, Gherardi R. Fenoverine induced rhabdomyolysis. *Hum Exp Toxicol* 1995;14(8):654-6.
7. Gutiérrez P, Elizondo E, Gutiérrez P. Rabdomiólisis: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int* 2005;19(1):31-36.
8. Herrera JC, Herrera JP, Nava E, López E, Zavala C. Rabdomiólisis por antiespasmódico (fenaverino), reporte de un caso y revisión de la literatura. *Medica Sur* 2006;13(4):174-76.
9. Zimmerman J, Shen M. Rhabdomyolysis. *Chest* 2013;(144):1058-65.
10. Chatzizisis Y, Misirli G, Hatzitolios A, Giannoglou G. The syndrome of rhabdomyolysis: Complications and treatment. *Eur J Int Med* 2008;(19):568-574.
11. Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Misirli G. The syndrome of rhabdomyolysis: Pathophysiology and diagnosis. *Eur J Int Med* 2007;18(2):90-100.
12. Zeng X, Zhang L, Wu T, Fu P. Continuous renal replacement therapy (CRRT) for rhabdomyolysis. *Cochrane Database System Rev* 2014;15;6.
13. Chen CW, Chang MH. Rhabdomyolysis induced by fenoverine: a case report and literatura review. *Acta Neurol Taiwan* 2005;14(3):143-6.