

# El papel del laboratorio en el ejercicio intenso y en la Rabdomiolisis

Nogueira Salgueiro, P.; Navarro Navarro, R.; Ruiz Caballero, J.A.; Jiménez Díaz, J.F.; Brito Ojeda, E.

## RESUMEN

En la práctica de hoy en día, el ejercicio físico se encuadraría dentro de los estilos de vida saludables, traducándose en beneficios para el bienestar y la salud física y mental del individuo.

Sin embargo, la práctica de actividad física puede ser un factor causal de problemas, llegando en algunos casos a producirse una rabdomiolisis.

El laboratorio busca estudiar los posibles cambios en los parámetros bioquímicos y hematológicos que puedan ocurrir en función y relación con el aumento del volumen o intensidad del entrenamiento, para permitir el control eficaz de este esfuerzo.

La rabdomiolisis es un síndrome clínico y bioquímico del daño muscular, necrosis del músculo esquelético y liberación del contenido celular al torrente circulatorio.

Existen diversas causas que pueden desencadenar esta patología (enfermedades hereditarias del metabolismo, traumatismos, fármacos, trastornos metabólicos, enfermedades infecciosas etc...) pero la que nos va a ocupar es la producida por el ejercicio físico.

Existe una gran diversidad en cuanto a la sintomatología del cuadro siendo lo más característicos los dolores musculares, debilidad y malestar general llegando en algunos casos a complicaciones como arritmias cardíacas y fracaso renal agudo.

El diagnóstico se basa tanto en la historia clínica, como en los datos del laboratorio, en el que podemos encontrar niveles elevados de AST, ALT, CK, Mioglobina, creatinina, urea...

El tratamiento de la patología incluiría por un lado las medidas no farmacológicas como sería el reposo y medidas farmacológicas que consistiría en una reposición de líquidos.

## Introducción

El ejercicio intenso puede producir un estado de rabdomiolisis.

La definición de rabdomiolisis sería la de una lesión del sarcolema del músculo esquelético, que ocasiona una liberación de sus componentes en la sangre o en la orina.

La lesión muscular con su consiguiente isquemia provoca un estrés en la membrana, con apertura de ciertos canales transmembranales, los cuales permiten la entrada a la célula muscular de agua, sodio y calcio.

Este edema intracelular y el alto contenido de calcio, ocasionan activación de las proteasas neutrales citoplasmáticas y posterior degradación de las proteínas miofibrilares.

También se produce la activación de las fosforilasas dependientes de calcio, lo que degrada la membrana citoplasmática, afecta a la cadena respiratoria mitocondrial y activa algunas nucleasas por la inhibición de la respiración celular.

La isquemia sostenida genera metabolismo anaerobio con disminución importante en la producción de trifosfato de adenosina (ATP), que por último reduce la función de la bomba sodio potasio ATPasa, lo que mantiene la acumulación de líquido y el calcio intracelulares.

Se va a producir la generación de radicales libres que desencadenará un proceso de peroxidación de lípidos en las membranas, que junto con la presencia de iones ferrosos -

férricos en el anillo porfirínico de la mioglobina desencadenará esta lesión muscular.

Por último se va a producir la muerte celular y la liberación del contenido intracelular hacia la circulación general.

## Anatomo Fisiología:

Para entender los efectos del ejercicio físico en nuestro cuerpo y las consecuencias de un ejercicio intenso, deberemos primero entender el mecanismo de contracción muscular.

El músculo esquelético forma parte aproximadamente sobre un 40% del peso del cuerpo de un individuo adulto.

Cada músculo está compuesto por muchos fascículos musculares, los cuales están compuestos a su vez por fibras musculares.

Existe la presencia de una membrana plasmática de la fibra llamada Sarcolema.

Externamente presenta una capa de material polisacárido en relación con numerosas fibrillas colágenas. Esta capa superficial del sarcolema se continúan con las fibras tendinosas, que se agrupan en haces para formar los tendones, que por fin se insertarán en los huesos.

El sarcoplasma es el citoplasma de la fibra muscular, el cual contiene grandes cantidades de potasio, magnesio, fósforo, enzimas y también una gran número de mitocondrias necesarias para la contracción muscular.

Cada fibra muscular contiene varios miles de miofibrilla, cada una de ellas, a su vez, contiene 150 filamentos gruesos (de miosina) y 3000 filamentos delgados (de actina), uno al lado de otro que son los encargados de la contracción.

El sarcolema presenta invaginaciones hacia el interior de la fibra muscular, formando unas estructuras tubulares que prolongan el espacio extracelular (túbulos T)

Cuando se produce un potencial de acción en la placa terminal, este se transmite por todo el sarcolema hasta llegar al interior de los túbulos T.

La despolarización del túbulo T se transmite a la membrana del retículo sarcoplasmático (cisternas terminales) en consecuencia, se abren los canales de Calcio voltaje-dependientes y se libera calcio al sarcoplasma, en la cercanía de todas las miofibrillas, estos iones son las causas que van a causar la contracción.

La contracción muscular continuaría indefinidamente mientras los iones calcio sigan presentes en el sarcoplasma. Esto no ocurre, debido a que existe una bomba de calcio en la membrana del retículo endoplasmático, que impulsa activamente los iones de calcio sacándolos del líquido sarcoplasmático y devolviéndolos al retículo sarcoplasmático.

Este calcio se unirá a troponina C (proteína globular, que se encuentra a lo largo del filamento de tropomiosina el cual está adosado a un filamento de actina), esta unión debilitará la unión de la troponina I a la actina, con lo que el filamento de la tropomiosina se desplaza lateralmente, esto deja al descubierto los sitios activos de la actina donde se fija la cabeza de miosina, que hidroliza ATP para obtener energía para la concentración.

Los puentes cruzados de la miosina realizan varios movimientos de flexión, con lo que desplazan al filamento de actina sobre el de miosina, acortando la sarcómera.

Tanto la concentración como la relajación muscular son procesos activos que requieren consumo de ATP, este problema se soluciona re fosforilando el ADP y convirtiéndolo de nuevo en ATP. Los métodos para su obtención son: la fosfocreatina, glucógeno y fosforilación oxidativa.

La mayor parte de esta energía se destina para la contracción, pero también se utiliza una pequeña parte para bombear el calcio del retículo sarcoplasmático y restablecer el potencial de membrana tras el potencial de acción.

### **Etiología**

Existen muchas causas de rabdomiolisis tanto traumáticas como formas hereditarias.

#### Hereditarias (déficits enzimáticos):

1. alteraciones en el metabolismo del glucógeno: miofosforilasa, fosforilasa kinasa, fosfofructokinasa, fosfoglicerato kinasa, lactato deshidrogenasa.
2. alteraciones del metabolismo de lípidos: déficit de carnitina, déficit de carnitina palmitoil transferasa I y II.
3. otras: rabdomiolisis idiopática, hipertermia maligna, síndrome neuroléptico maligno.

#### Adquiridas:

1. tóxicos: alcohol, opiáceos, cocaína, anfetaminas.
2. fármacos: neurolépticos, barbitúricos, teofilina ...
3. ejercicio muscular intenso: deporte, estatus epiléptico asma.
4. daño muscular directo: traumatismo, quemadura, inmovilización.
5. Isquemia: compresión vascular, infarto muscular.
6. enfermedades infecciosas.
7. trastornos metabólicos: cetoacidosis diabética, coma hiperosmolar, hipotiroidismo.
8. Miopatías: polimiositis y dermatomiositis.

### **Clínica**

Se caracteriza por ser muy variable.

Podemos encontrarnos en pacientes conscientes una gran sensibilidad muscular, rigidez y calambres, acompañados por debilidad y pérdida de la función de los músculos afectados.

Grupo muscular tenso, los más afectados son los que se encuentran dentro de las láminas fibrosas estrechas y poco extensibles, como piernas o antebrazos, estos se encuentran en un estado edematoso, doloroso y con acortamiento muscular pasivo, debilidad o parálisis de la extremidad afectada.

**Manifestaciones generales como:** fiebre, taquicardia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, disminución del estado de conciencia, agitación, confusión llegando en algunos casos a coma.

Cambios en la piel debidos a la lesión isquémica tisular, pueden llegar a aparecer en la zona muscular afectada.

El paciente presenta un edema muscular duro que puede luego incluso empeorar tras hidratación parenteral.

Nos encontramos ante pacientes con signos de deshidratación (debido a secuestro de fluidos en los músculos dañados) puede estar presentes junto con la escasa diuresis.

La orina (roja o café) es una manifestación clásica de rabdomiolisis, esto es debido a la gran cantidad de mioglobina que se elimina a nivel renal.

Los signos relacionados con complicaciones de la rabdomiolisis pueden igualmente constituir los principales hallazgos clínicos de la enfermedad, como pueden ser: hipercalcemia, insuficiencia renal aguda, acidosis metabólica, coagulación intravascular diseminada y puede llegar incluso a producir un fallo respiratorio.

### **Diagnóstico**

El diagnóstico se basa en la clínica del paciente, los datos del laboratorio y también se pueden utilizar otras técnicas de diagnóstico como puede ser la resonancia magnética.

#### El Diagnóstico de Laboratorio:

Existe un aumento en sangre de muchas enzimas musculares, siendo las más importantes las siguientes:

### Mioglobina

La mioglobina es una proteína sarcoplasmática, responsable del transporte y almacenamiento de oxígeno dentro del tejido muscular.

Cuando se realiza ejercicio los músculos consumen el oxígeno disponible.

La mioglobina le da este oxígeno extra al músculo, para que este mantenga un nivel de actividad alto durante un periodo de tiempo mayor, que es el tiempo que duraría esa actividad física.

Aunque el ejercicio normal no causa cambios apreciables en los niveles de mioglobina, alrededor de 1,5 a 2 horas después del ejercicio intenso hay un aumento de sus concentraciones plasmáticas, lo que refleja la mayor demanda de oxígeno y por lo tanto una mayor utilización de la mioglobina muscular.

Este aumento de las concentraciones plasmáticas, que se puede explicar por la hipoxia y destrucción del tejido muscular, es un aumento temporal que regresa a cifras normales entre 1 y 6 horas desde el inicio del proceso de la lesión.

Una destrucción amplia del tejido muscular como resultado del ejercicio o de una rhabdomiolisis puede conducir a un aumento significativo en los niveles plasmáticos de mioglobina, la cual puede causar lesiones renales (necrosis tubular aguda) y mioglobinuria.

### Mioglobinuria

Es la mioglobina excretada por los riñones debida al daño muscular, tiene un peso molecular bajo por lo cual se filtra rápidamente por el glomérulo renal, esta mioglobina puede dañar al riñón y descomponerse en compuestos tóxicos, causando insuficiencia renal. Puede detectarse en orina (hasta 6 horas tras lesión muscular).

El diagnóstico para detectar la presencia de mioglobinuria sería una prueba rápida mediante una tira reactiva en orina.

La porción de la ortoluidina de las tiras reactivas se teñirá de azul en presencia de hemoglobina o

mioglobina, si cuando vemos el sedimento urinario no muestra eritrocitos, la reacción positiva a sangre puede decirse que estamos ante una excreción de mioglobinuria.

### Creatinkinasa (CK)

Es una enzima presente en varios tipos de tejidos muscular (músculos, cerebro, corazón)

Su función, es la catálisis de la fosfocreatina para que esta done su fosfato a la molécula de ADP, convirtiéndoles en ATP y haciendo de ésta un nuevo reservorio de energía química, lista para ser convertido en la energía mecánica para el proceso de contracción del músculo.

Así que cuando realizamos un esfuerzo físico, cualquiera que sea su intensidad y naturaleza en la sangre se puede encontrar una cantidad de CPK, pero cuando este ejercicio se hace de forma intensa puede producir un daño muscular, produciéndose la rhabdomiolisis en el que encontramos niveles de CPK al menos por 5 veces su valor normal, que en sangre es aproximadamente 150 UI/ml, este se eleva a las 2-12 horas del daño muscular con un pico en 1 a 3 días para descender a los 3 - 5 días.

Puede llegar a alcanzar concentraciones en suero de 15000-20000 UI/ml.

Se debe tener en cuenta las variables interindividuales que pueden influir en los resultados de cada deportista, puesto a que al enfrentarse a una situación de esfuerzo muscular definida, y de magnitud idéntica, las respuesta individual a los valores de niveles plasmáticos de CK pueden ser muy diferentes de unos deportistas a otros.

Teniendo en cuenta esta variabilidad individual, lo importante es distinguir los casos de daño muscular inducido por el ejercicio (típica situación que ocurre al comienzo de temporada), de muchas más graves situaciones como en la rhabdomiolisis que ocurre en situaciones de gran exigencia física (ultra maratón, formación especial de cuerpos de elite).

### Lactato deshidrogenasa (LDH)

Es una enzima catalizadora que se encuentra en varios tejidos del cuerpo como corazón, riñones, músculos, glóbulos rojos...

Es una oxidoreductasa, dado que cataliza una reacción redox en la que el piruvato es reducido a lactato gracias a la oxidación de NADH a NAD+.

La LDH pasa a sangre ante toda destrucción celular de estos tejidos, así que su elevación en el suero es un signo inespecífico de organicidad de que un tejido ha sido dañado.

### Aspartato aminotransferasa (AST)

La AST es una transaminasa que forma parte del grupo de las transferasa, pues transfiere grupos amino, desde un metabolito a otro, generalmente aminoácidos.

Se encuentra en el músculo cardíaco, esquelético, riñón, cerebro, hígado... su valor por encima de los niveles normales es un marcador sensible pero no específico de lesión celular.

### Lactato

Es el producto final del metabolismo de la glucosa, que se produce en condiciones de anaerobiosis en las fibras musculares, siendo, en condiciones fisiológicas, oxidado o conducido a la sangre y reutilizado en otros procesos metabólicos (ciclo de Cori) o eliminado por los fluidos corporales como el sudor o la orina.

En respuesta al ejercicio de alta intensidad se observa un incremento más acentuado del metabolismo anaeróbico, con mayor producción de lactato que la capacidad de su utilización, lo que conduce a su acumulación.

### Función Hepática

Existe un aumento de las enzimas AST, ALT, GGT como marcadores de la función hepática en respuesta al ejercicio de larga duración o debido al consumo de algunos depor-

tistas de esteroides anabólicos o suplementos y sustancias de naturaleza nutricional.

El aumento de la bilirrubina indirecta puede producirse en aquellos ejercicios físico que conllevan hemólisis intravascular (hemólisis de impacto) como resultado del proceso de biodegradación de la hemoglobina.

### *Función Renal*

Con el ejercicio intenso disminuye el flujo sanguíneo renal, esto es debido a la redistribución de flujo sanguíneo a los músculos, para la distribución de oxígeno.

Cuando el ejercicio es de larga intensidad y duración se produce un aumento de la osmolaridad plasmática con el consiguiente aumento de la ADH (hormona anti-diurética) lo que se traduce en una vasoconstricción renal y caída del flujo sanguíneo renal.

Esta función renal se puede valorar con la creatinina y la urea.

Con el ejercicio físico tiene lugar un aumento del catabolismo de las proteínas y aminoácidos, para fines energéticos lo que conlleva a un aumento de los niveles de urea.

La creatinina, sus concentraciones plasmáticas dependen de la masa muscular, por lo tanto, la degradación de la masa muscular puede reflejarse en los niveles de esta lo que se relaciona como posible marcador de la fatiga y el sobreentrenamiento.

### *Perfil Hematológico*

Los atletas y los deportistas cuando se comparan con la población general, tienen niveles más bajos de hemoglobina y glóbulos rojos, lo que da lugar a la llamada anemia del deportista pero esta es debida al aumento del volumen extracelular y no como una disminución de sus niveles en términos de valores absolutos.

Este tipo de anemia es beneficiosa para el deportista, ya que la menor viscosidad sanguínea asociada a esta situación, puede llevar a una mejora en el suministro de oxígeno

no a los tejidos y por lo tanto a un mejor rendimiento deportivo.

### *Estrés Oxidativo*

El ejercicio al incrementar el consumo de oxígeno por el organismo, es de alrededor de 10 a 20 veces los valores de reposo, aumenta el flujo de oxígeno a lo largo de la cadena respiratoria, resultando una mayor producción de especies reactivas de oxígeno. En el ejercicio intenso los sistemas de defensa antioxidante como la superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) son insuficientes para compensar este estrés oxidativo.

Como vemos todos los parámetros analíticos anteriormente citados aumentan sus niveles plasmáticos tras un daño muscular, aunque la que más nos va a orientar el diagnóstico es la CPK.

Pero también podemos encontrar otros datos patológicos en la bioquímica, como pueden ser hiperpotasemia, hipocalcemia e hiperfosfatemia debido a la alteración de la permeabilidad de la membrana celular, todo ello con el consiguiente riesgo de arritmias cardíacas, calcificaciones celulares etc....

### *Otras pruebas que nos ayudarían al diagnóstico:*

La resonancia nuclear magnética también puede aportar datos para el diagnóstico, mostrando edemas en las lesiones musculares y su extensión, pero estos datos no son específicos de necrosis muscular ya que también se ven en casos de miositis y lesiones musculares traumáticas; también se podría utilizar para su diagnóstico la tomografía axial computarizada y la gammagrafía.

### **Complicaciones**

Una de las complicaciones más importante pero no por ello la más peligrosa ni común es la insuficiencia renal, que es debida a diferentes mecanismos como son:

- disminución de la perfusión renal
- obstrucción tubular por filtración de pigmentos
- efectos tóxicos directos de la mioglobina en los túbulos renales.

El daño renal por mioglobina está demostrado por su efecto tóxico directo, debido a la separación de la mioglobina en proteínas y moléculas de ferrihemato en medio ácido.

El hierro cataliza la formación de radicales libres que generan el proceso de peroxidación de membranas en los túbulos renales.

En la rhabdomiólisis los agentes vasoactivos, como el factor activador de plaquetas, las endotelinas y las prostaglandinas pueden estar elevados, lo que ocasiona constricción de las arteriolas renales y disminución de la filtración glomerular.

La degradación acelerada del óxido nítrico debida a los radicales libres, también influyen de forma importante en la lesión renal.

Muchos estudios dicen que las concentraciones de creatinina, por arriba de 1,7 al ingreso ante una crisis de rhabdomiólisis, predicen la progresión hacia la insuficiencia renal aguda y la necesidad de hemodiálisis.

Las hipercalcemia es una de las complicaciones y pueden potenciarse por la liberación de grandes cantidades de fosfato (P) desde las células musculares afectadas.

En casi un 25% de los pacientes se producen disfunción hepática debida a la inflamación del hígado por las proteasas liberadas desde el tejido muscular lesionado.

La insuficiencia renal aguda y la coagulación intravascular diseminada son complicaciones tardías (luego de 12 a 24 horas), lo sufre un 15% de los pacientes y se asocia con alta mortalidad y morbilidad.

### **Tratamiento**

Tras su diagnóstico el objetivo del tratamiento que se inicia inmediatamente es proteger la función renal y normalizar la bioquímica.

El tratamiento de la insuficiencia renal consistiría en asegurar la diuresis 200ml/h, con un ph de 7.5 evitando la precipitación de mioglobina y uratos.

También se aconseja alcalinizar la orina con el uso de bicarbonato sódico para disminuir el riesgo de obstrucción tubular con moldes de mioglobina, ya que aunque la mioglobina es neurotóxica intrínsecamente, lo es más con ph bajo.

Pero hay que tener cuidado porque esta alcalinización urinaria puede ocasionar riesgo de depósito de los compuestos de fosfato y calcio.

También se puede utilizar manitol por sus características osmóticas, ya que ocasionan descompresión y disminución del edema de los tejidos lesionados.

Este también es un efectivo quelante de radicales libre de oxígeno y puede reducir la lesión inducida por mioglobina en el riñón.

No está muy clara la utilización de manitol debido a una serie de complicaciones así que diversos autores consideran sólo el uso de solución salina.

Por lo tanto consistiría en la administración de líquidos (hidratación) para eliminar rápidamente la mioglobina de los riñones.

## Discusión

Como hemos visto existen gran cantidad de factores etiológicos tanto hereditarios como adquiridos, en este último estaría incluida la rhabdmiolisis producida tras un ejercicio intenso.

Pero hay que tener en cuenta que ni el nivel de entrenamiento ni la cantidad de ejercicio suponen un factor predecible de esta.

Una persona que no tenga ningún problema de salud puede desarrollar una rhabdmiolisis, si se somete a un ejercicio fuerte, prolongado, exhaustivo y repetido.

Aunque un buen nivel de entrenamiento, o grandes deportistas profesionales pueden disminuir la incidencia de esta, en estos deportistas se puede desencadenar debido a ciertos factores como elevada temperatura, elevada humedad, elevada altitud, mala hidratación, hipotiroidismo, actividad física intensa sin calentamiento, cansancio, insuficiencia renal, reciente infección vírica o bacteriana, miopatía subyacente y consumo de algunos medicamentos o drogas (aspirina, estatinas, eritromicina, anticolinérgico, cocaína, alcohol y heroína).

La CPK es el indicador más sensible y precoz considerándose pa-

tológico si es 5 veces su valor normal para la detección de un caso de rhabdmiolisis.

Ante el diagnóstico, el objetivo sería el tratamiento que consistiría en un aporte de líquidos mediante solución salina y/o expansores que se van administrando en dosis conforme vaya disminuyendo los niveles de CPK.

Por lo tanto, es muy importante ante una rhabdmiolisis el diagnóstico precoz para poder administrar el tratamiento adecuado.

La prevención consistiría en un entrenamiento progresivo para ejercicios nuevos y mantener una hidratación.

Por lo tanto, es muy importante el papel del laboratorio, ya que los valores o cambios en los parámetros analíticos pueden ser motivo para el condicionamiento de la actividad física o incluso detener temporalmente esta para evitar un estado de rhabdmiolisis.

Así que existe la necesidad de controlar y vigilar la respuesta del organismo al ejercicio físico, para mejorar el rendimiento físico y deportivo, y para obstaculizar el desarrollo de la fatiga y el sobreentrenamiento, lo que conlleva a que esto cobre cada vez más importancia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Knochel JP. Mechanisms of rhabdomyolysis. *Curr Opin Rheumatol* 1993; 5: 725-31.
2. Zager RA. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int* 1996; 49: 314-26.
3. Laios ID, Caruck R, Wu AH. Myoglobin clearance as an early indicator for rhabdomyolysis - induced acute renal failure. *Ann Clin Lab Sci* 1995; 25: 179-84.
4. Knochel JP. Rhabdomyolysis and myoglobinuria. *Ann Rev Med* 1982; 33: 435-43.
5. Arce JCL y Montero C. Fisiología del ejercicio, Tresguerres JAF (3ª ed), MacGraw Hill, Madrid, 2005, capo 84, 1079-96.
6. Apple FS. Serum enzymes changes Turing marathon training. *Am J Clin Pathol* 79: 716-19 (1983).
7. Visweraran P, Guntupalli J. Rhabdomyolysis. *Crit Care Clin* 1999; 15: 415-28.
8. Holt S, Moore K. Pathogenes is of renal failure in rhabdomyolysis: the role of myoglobin. *Exp Nephrol* 2000; 8: 72-6.
9. Odonell J, Gleeson AP. Exercise induced rhabdomyolysis. *Eur J Emerg Med* 1998; 5: 325-6.
10. Darren JM. Crush injury and rhabdomyolysis, *Crit Care Clin* 2004; 20: 171-92.
11. Chicharro JL y Vaquero AF. Fisiología del ejercicio (2ª ed) Ed. Médica Panamericana, 2001.
12. Lopez JR, Rojas B, Gonzalez MA, Terzic A. Myoplasmic calcio concentration Turing exertional rhabdomyolysis. *Lancet* 1995; 345 (8947): 424-5.
13. Sauret JM. Rhabdomyolysis. *Am Fam Physician* 2002; 65(5): 907-12.
14. Burk L, Deakin, V. *Clinical Sport Nutrition*. 2ª Ed. (2007).
15. Harrison 17ª Ed. Mac Graw Hill, Madrid 2009.
16. Clarkson PM. Exercise induced Muscle Damage in Humans. *Am JPhys Rehabil* 81: S52-69 (2002).