

RABDOMIÓLISIS TARDÍA SECUNDARIA A INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

RAÚL VASQUEZ-GARAGATTI^{1, 2}, CELESTE DÍAZ-PARDAVÉ³, RENATO BEAS⁴,
JEFFREY D. BIEBER¹, MARTIN GNONI⁵, NICOLÁS GRANDA-IRRIBARREN³

¹University of Tennessee Medical Center at Knoxville, Knoxville, TN, USA, ²Cherokee Health Systems, TN, USA,

³Universidad Científica del Sur, Lima, Perú, ⁴Internal Medicine, Department of Medicine, Indiana University, Indianapolis, Indiana, USA, ⁵Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, University of Louisville Health Sciences Center, Louisville, KY, USA

Resumen El SARS-CoV-2, la causa de la enfermedad por el nuevo coronavirus de 2019 (COVID-19), ha demostrado producir una variedad de manifestaciones extra pulmonares. La rabdomiólisis debida a la infección por SARS-CoV-2 ha sido reportada principalmente en el curso temprano de la enfermedad. En el presente informe, presentamos el caso de una paciente con infección confirmada por SARS-CoV-2 que se recuperó de neumonía por COVID-19 y posteriormente desarrolló una rabdomiólisis de inicio tardío que fue manejada con éxito con corticosteroides orales e hidratación enérgica durante el curso de la hospitalización. El reconocimiento y diferenciación oportuna de esta subdiagnosticada entidad y las manifestaciones constitucionales usuales durante el COVID-19, podrían ayudar a prevenir y tratar tempranamente complicaciones posteriores potencialmente mortales.

Palabras clave: COVID-19, rabdomiólisis, coronavirus

Abstract *Late rhabdomyolysis secondary to SARS-CoV-2 infection.* SARS-CoV-2, the cause of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19), has shown to produce a variety of extrapulmonary manifestations. Rhabdomyolysis due to SARS-CoV-2 infection has been reported mainly in the early course of the disease. In this report, we present the case of a female patient with confirmed SARS-CoV-2 infection who recovered from respiratory compromise and developed a late-onset rhabdomyolysis successfully managed with oral corticosteroids and aggressive hydration. Prompt recognition of this underdiagnosed entity could help prevent subsequent life-threatening complications.

Key words: COVID-19, rhabdomyolysis, coronavirus

La rabdomiólisis es una condición potencialmente mortal causada principalmente por toxinas, traumatismo, fármacos, defectos genéticos o infecciones virales; cuya presentación clínica engloba generalmente mialgias, fatiga, debilidad y pigmenturia¹⁻⁴.

El SARS-CoV-2, la causa de la enfermedad provocada por el nuevo coronavirus de 2019 (COVID-19), ha mostrado presentar una variedad de manifestaciones pulmonares y extrapulmonares que afectan los sistemas renal, cardíaco, gastrointestinal, neuromuscular, entre otros^{5, 6}.

En el presente estudio, presentamos el caso de una paciente con infección confirmada por SARS-CoV-2 que, luego de recuperarse satisfactoriamente del compromiso respiratorio, desarrolló una rabdomiólisis de inicio tardío tratada con éxito mediante el uso de corticosteroides e hidratación enérgica.

Caso clínico

Una paciente de 62 años con antecedentes de hipertensión arterial, asma e hipotiroidismo por resección tiroidea acude a urgencias con 4 días de evolución de disnea progresiva, tos seca y fiebre. Al momento del ingreso, la paciente se encontraba hipoxémica (SO₂: 94%) y en la exploración física se encontraron estertores pulmonares bilaterales. Se decidió realizar un hisopado nasofaríngeo para detección del SARS-CoV-2 utilizando el sistema de PCR en tiempo real debido a la alta sospecha. Luego de la confirmación de COVID-19 a las 48 horas, se decidió iniciar un régimen de 5 días de remdesivir (200 mg. EV el primer día seguido de 100 mg/día durante 4 días), 10 días de dexametasona 6 mg. EV, vitamina D 200 UI VO por día., sulfato de Zinc 220 mg VO por día y famotidina 40 mg. VO oral además de oxígeno suplementario (6 litros por cánula binasal). Después de nueve días de hospitalización, se observó una mejoría sostenida en la oxigenación y se fue reduciendo gradualmente el flujo de oxígeno. Tres días después, la paciente fue dada de alta sin oxigenación, habiendo completado 12 días de hospitalización, y se le recomendó seguimiento en consultorio con su médico de atención primaria. Cinco días después del alta, la paciente acudió reportando un cuadro de mialgias difusas y marcada debilidad generalizada en ausencia de síntomas respiratorios. Negó el uso de estatinas, abuso de drogas, cualquier ejercicio

Recibido: 18-II-2021

Aceptado: 3-V-2021

Dirección postal: Renato Beas, Jr. Las Vascongadas Mz H lote 14, La Molina, Lima, Perú

e-mail: renatobeas@gmail.com

extenuante, trauma antes de la admisión o la ingesta de remedios herbales o caseros. La saturación de oxígeno se encontraba en 97% y los signos vitales fueron normales. Se sospechó el diagnóstico de rabdomiólisis secundaria a COVID-19 y la paciente fue readmitida. Las pruebas de laboratorio al reingreso mostraron un aumento de los niveles sanguíneos de creatina quinasa (CK) (19.629 U/l), aspartato aminotransferasa (AST) (441 U/l) y alanina aminotransferasa (ALT) (200 U/l) (Tabla 1). Se volvió a realizar un hisopado nasofaríngeo para detección del SARS-CoV-2 por PCR en tiempo real y el resultado fue positivo (diecinueve días después del primer resultado positivo). Investigaciones adicionales debidas a la persistencia de la positividad, sin antecedentes de inmunosupresión, incluyeron ELISA de cuarta generación para HIV, antígeno de superficie para hepatitis B y pruebas serológicas para el virus de la hepatitis C, todas ellas fueron negativas.

No se pudo obtener una biopsia muscular debido a la positividad persistente para SARS-CoV-2. Los niveles de electrolitos, creatinina, hormona tiroidea y hemograma completo al reingreso eran normales (Tabla 1). Se decidió administrar inmediatamente hidratación intravenosa enérgica con lactato de Ringer a razón de 200 ml/h durante los dos primeros días de hospitalización para prevenir Injuria Renal Aguda (IRA) y luego se redujo gradualmente el flujo a 100 ml/h hasta el alta. Además, se inició terapia antibiótica empírica con doxiciclina 200 mg por día, la cual se suspendió al tercer día de la readmisión tras hemocultivos negativos y el estado afebril de la paciente. El día del reingreso, se observó una elevación en el dímero D (2.78 µg) y se decidió iniciar enoxaparina 40 mg SC para la trombopprofilaxis. En el cuarto día de hospitalización, después de la discusión con el equipo de reumatología, se añadió prednisona 60 mg VO debido a la sospecha de una respuesta inflamatoria retardada que estaría causando la rabdomiólisis. Al día siguiente, la creatina

quinasa y las enzimas hepáticas comenzaron a mostrar una marcada tendencia a la baja y hubo una reducción significativa de las mialgias. El día 8 del reingreso, la paciente refirió ausencia de dolores musculares y una notable mejoría en la fuerza muscular que se correlacionó con valores de CQ que mostraron remisión significativa (6492 U/l). Luego de observar la evolución favorable sostenida, fue dada de alta sin síntomas al día siguiente, indicándosele continuar con la anticoagulación con apixaban VO por 14 días, reducir la dosis de prednisona VO en 21 días progresivamente (50 mg la primera semana, 40 mg la segunda y 30 mg la tercera) y continuar la suplementación con Zinc.

Se obtuvo de la paciente un consentimiento informado escrito, para poder presentar su información de manera anónima.

Discusión

La rabdomiólisis puede ser causada por distintas etiologías que incluyen miopatías autoinmunes, sepsis, anomalías electrolíticas, abuso de sustancias e infecciones virales⁷. La patogenia de la rabdomiólisis provocada por la infección por SARS-CoV-2 aún no está clara. Se han descrito posibles mecanismos que pueden incluir la invasión y citotoxicidad viral directa al músculo, además de la respuesta inmune exagerada que puede producir daño muscular colateral⁸. Las mialgias difusas y la fatiga son síntomas frecuentemente reportados durante la infección por SARS-CoV-2; sin embargo, el diagnóstico de rabdomiólisis debe también considerarse cuando los pacientes

TABLA 1.— Resultados de laboratorio encontrados durante hospitalización (días 1 a 8)

Días	1	2	3	4	5	6	7	8
Creatina quinasa (38-174 U/l)	19 629	19 229	21 418	19 820	13 417	8132	8462	6492
Aspartato aminotransferasa (8-40 U/l)	441	442	466	475	420	404	304	244
Alanina aminotransferasa (5-40 U/l)	200	190	226	245	308	304	295	265
Fosfatasa alcalina (61.9-114.9 U/l)	83	69	68	64	64	71	66	69
Dímero D (< 0.5 µg)	–	–	2.78	1.70	–	2.26	2.18	1.85
Creatinina (0.7-1.3 mg/d)	0.65	0.68	0.68	0.68	0.60	0.59	0.59	0.59
Albumina (3.5-5.5 g/dl)	3.5	3.2	3.1	3.0	3.3	3.1	3.1	3.2
Hemoglobina (12.1-15.1 g/dl)	13.9	13.0	–	12.1	–	12.3	12.3	12.3
Glóbulos blancos (6000-10 000/mm ³)	9.0	8.2	–	5.4	–	9.3	9.6	10.3
Sodio (135-145 mEq/l)	134	132	140	131	136	149	136	143
Proteína C reactiva (0-10 mg/dl)	–	–	5.1	–	–	5.0	4.1	3.5

reportan dolor muscular focal en las extremidades, debilidad proximal severa y fatiga marcada^{5,9}. En una cohorte de China, que incluyó una gran cantidad de pacientes enfermos con COVID-19, se encontró que el 13.7% de los pacientes presentaron niveles elevados de creatina quinasa (CQ); lo que sugiere que algunos componentes de la lesión muscular son relativamente comunes durante la infección por SARS-CoV-2⁹.

Para considerar el diagnóstico de rabdomiólisis, los niveles séricos de CQ deben encontrarse elevados de cinco a diez veces sobre el rango normal (1500 a más de 100 000 U/l) y otras enzimas como aminotransferasas y lactato deshidrogenasa también pueden estar elevadas^{11,12}. La detección urinaria de mioglobina puede ser negativa en casi la mitad de los pacientes con rabdomiólisis, como se observó en el caso presentado^{1,4}. Lo anterior es generalmente causado por la pequeña carga de mioglobina filtrada una vez que el paciente decide buscar atención médica, por lo que esta prueba no es precisa ni predictiva en el desarrollo posterior de IRA^{4,12}.

El tratamiento de la rabdomiólisis tiene como objetivo prevenir una de las complicaciones más graves que es la injuria renal aguda (IRA). Además de tratar la causa subyacente, se sugiere el inicio temprano de la hidratación enérgica con solución salina isotónica a una velocidad de 1 a 2 litros/hora para asegurar un flujo urinario de 200-300 ml/hora (3 ml/kg de peso corporal por hora) como se indicó en el caso presentado¹³. Una vez que se establece una diuresis adecuada, se adecua la hidratación endovenosa buscando mantener una producción de orina de 200 a 300 ml/hora¹¹.

En el caso presentado, la positividad para SARS-CoV-2 por RT-PCR persistió a los diecinueve días del primer resultado positivo. Una vez excluidas otras posibles causas de infección persistente en el paciente, la positividad podría ser explicada por la detección de ARN viral en ausencia de virus viables, lo que ha sido descrito en la literatura¹⁴. En tal sentido, se han reportado algunos casos de rabdomiólisis durante COVID-19 tardío o en resolución y su origen puede estar relacionado con el desequilibrio de citocinas o una respuesta inflamatoria demorada¹⁵. La adición de glucocorticoides en el contexto de rabdomiólisis tardía por COVID-19 podría ser importante y debe estudiarse a profundidad debido a sus propiedades antiinflamatorias y la potente inhibición de la cascada de citocinas¹⁶.

Es importante que el personal sanitario tenga presente esta posible manifestación de COVID-19, ya que el diagnóstico rápido y el tratamiento oportuno de la rabdomiólisis pueden prevenir complicaciones adicionales. No obstante, dado que la creatina quinasa y la mioglobina no suelen ser analizadas de manera rutinaria y las manifestaciones constitucionales de COVID-19 incluyen comúnmente mialgias, la rabdomiólisis puede ser subdiagnosticada o diagnosticarse erróneamente.

En conclusión, el caso presentado ilustra una rabdomiólisis de inicio tardío posterior a la mejoría de los síntomas respiratorios de la infección por SARS-CoV-2 que se trató con éxito mediante hidratación enérgica y la adición de prednisona vía oral. Futuras investigaciones deben considerar el uso de corticosteroides dirigidos al estado inflamatorio retardado como parte del tratamiento de la rabdomiólisis de aparición tardía en el curso del COVID-19. El reconocimiento oportuno de esta entidad subdiagnosticada podría prevenir complicaciones potencialmente mortales como la injuria renal aguda.

Agradecimientos: Agradecemos a la paciente por su participación y diligencia en compartir el caso

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Somagutta MR, Pagad S, Sridharan S, et al. Role of Bicarbonates and Mannitol in Rhabdomyolysis: A Comprehensive Review. *Cureus* 2020; 12: e9742.
2. Zutt R, Van der Kooi AJ, Linthorst GE, et al. Rhabdomyolysis: review of the literature. *Neuromuscul Disord* 2014; 24: 651-9.
3. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis* 2020; 26: 1618-20.
4. Cervellini G, Comelli I, Benatti M, et al. Non-traumatic rhabdomyolysis: Background, laboratory features, and acute clinical management. *Clin Biochem* 2017; 50: 656-62.
5. Paliwal VK, Garg RK, Gupta A, et al. Neuromuscular presentations in patients with COVID-19. *Neurol Sci* 2020; 41: 3039-56.
6. Zhong P, Xu J, Yang D, et al. COVID-19-associated gastrointestinal and liver injury: clinical features and potential mechanisms. *Signal Transduct Target Ther* 2020; 5:256.
7. Nance JR, Mammen AL. Diagnostic evaluation of rhabdomyolysis. *Muscle Nerve* 2015; 51: 793-810.
8. Chedid NR, Udit S, Solhjoui Z, et al. COVID-19 and rhabdomyolysis. *J Gen Intern Med* 2020; 35:3087-90.
9. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
10. Mukherjee A, Ghosh R, Aftab G. Rhabdomyolysis in a patient with Coronavirus Disease 2019. *Cureus* 2020; 12: e8956.
11. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 377-85.
12. Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Misirli G. The syndrome of rhabdomyolysis: Pathophysiology and diagnosis. *Eur J Intern Med* 2007; 18: 90-100.
13. Mikkelsen TS, Toft P.: Prognostic value, kinetics and effect of CVVHDF on serum of the myoglobin and creatine kinase in critically ill patients with rhabdomyolysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 859-64.
14. Lan L, Xu D, Ye G, et al. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19. *JAMA* 2020; 323: 1502-3.
15. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as Potential Late Complication Associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis* 2020; 26: 1618-20.
16. Cain DW, Cidowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol* 2017; 17: 233-47.