

**INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD PUBLICA DEL ESTADO DE
BAJA CALIFORNIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION**



**HOSPITAL GENERAL
DE MEXICALI**
ARTE • CIENCIA • HUMANISMO

Trabajo Terminal:

Asociación de rhabdomiólisis y Mortalidad en los pacientes con golpe de calor en el Hospital General de Mexicali durante el periodo de mayo 2018 a Julio del 2018

**Trabajo Terminal para obtener el Diploma de Especialidad en
Medicina Interna**

**P R E S E N T A:
DR. JESUS ARTURO DENA CAZARES**

MEXICALI, B. C., FEBRERO DE 2021

AUTORIZACIÓN DEL TRABAJO TERMINAL

DR. HUGO MARTINEZ ESPINOZA

DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI

DR. MANUEL EDMUNDO CABALLERO MEXIA

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DR. JOSE ALBERTO GONZALEZ SARMIENTO

JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

DR. HIRAM JAVIER JARAMILLO RAMIREZ

PROFESOR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

DR. HIRAM JAVIER JARAMILLO RAMIREZ

ASESOR DE LA INVESTIGACION

DR. JESUS ARTURO DENA CAZARES

SUSTENTANTE DEL EXAMEN PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
MARCO TEÓRICO	2
ANTECEDENTES	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	6
HIPÓTESIS	6
JUSTIFICACIÓN	7
OBJETIVOS	8
OBJETIVO GENERAL	8
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	8
METODOLOGÍA	8
DISEÑO DEL ESTUDIO	8
LUGAR DE REALIZACIÓN	8
POBLACIÓN DE REFERENCIA	8
MUESTRA	8
TIPO DE MUESTRA.....	8
MUESTREO	8
SELECCIÓN.....	8
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	8
DIAGRAMA DE FLUJO	9
CARACTERISTICAS GENERALES	10
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	10
RESULTADOS	11
DISCUSIÓN	13
CONCLUSIONES	14
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	15
ANEXOS	17
ANEXO 1. ÍNDICE DE TABLAS	16

RESUMEN

Objetivo: El golpe de calor es una condición que se presenta en personas expuestas a altas temperaturas ambientales que desarrollan hipertermia por encima de 40 ° y alerta alterada, se ha asociado con rabdomiólisis, siendo la lesión renal aguda la complicación más común de rabdomiólisis. Por esto, reportamos el riesgo de rabdomiólisis en pacientes con golpe de calor. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo, observacional y longitudinal de un total de 28 pacientes ingresados al hospital general de Mexicali, con diagnóstico de golpe de calor, en un periodo de 3 meses entre junio y agosto de 2018 diagnosticados de golpe de calor (definido por una temperatura corporal central superior a 40 ° C, alerta alterada y exposición reciente a altas temperaturas) **Resultados:** de los 28 pacientes, 13 (46%) desarrollaron rabdomiólisis, de estos, 12 desarrollaron lesión renal aguda (92%). **Conclusiones:** el golpe de calor es una condición poco común, sin embargo, en nuestra comunidad, se recibieron 28 pacientes en solo 3 meses del 2018, y la mitad desarrollaron rabdomiólisis.

INTRODUCCIÓN

El golpe de calor es una condición que generalmente se presenta en personas expuestas a altas temperaturas ambientales que desarrollan hipertermia por encima de 40 ° y alerta alterada. Los síntomas neurológicos pueden ser delirio, convulsiones o estado comatoso. Cuando el golpe de calor se desarrolla en las personas durante el trabajo extenuante o el ejercicio se denomina "Golpe de calor debido al ejercicio", lo contrario; en personas en reposo se llama "Golpe de calor clásico" (2). La anterior es una definición clásica, pero en 2002 Abderrezak et al. propuso una nueva definición como un tipo de hipertermia asociada con una respuesta inflamatoria sistémica que conduce a una disfunción multiorgánica en la que predomina la encefalopatía en personas expuestas a altas temperaturas ambientales (1). El golpe de calor es la forma más grave de lesión por exposición al calor y dentro de sus complicaciones se encuentra la lesión renal aguda por rhabdomiólisis. La lesión renal aguda definida en 2020 por la asociación KDIGO como aumento de la concentración de creatinina sérica de $\geq 0,3$ mg/dl ($26,5 \mu\text{mol/l}$) durante 48 h o aumento de $\geq 1,5$ veces en los últimos 7 días u oliguria definida por diuresis $< 0,5$ ml/kg/h durante 6 h. Además, la rhabdomiólisis se ha definido como la afección por destrucción de las células musculares seguida de liberación de componentes celulares a la circulación, con valores de creatinincinasa (CK) mayores de 1000 UI/L o CK mayor de 5 veces el límite superior normal.

ANTECEDENTES

Según un estudio previo realizado por el Hospital General de Mexicali, entre 2006 y 2010, se registraron 78 casos, con una mortalidad general del 34%, lo que demuestra que es una condición altamente incapacitante. De los casos anteriores, 32 ocurrieron durante el mes de julio de 2006, cuando se registró una temperatura promedio de 41.7 ° c y una humedad del 54.2%. En nuestra comunidad, las temperaturas superiores a 40 ° C son comunes durante el verano con ingresos constantes a la sala de emergencias del Hospital General de Mexicali debido a golpe de calor (4).

En un estudio de Laurent et al. observaron que la hipotensión, la polipnea, la anuria, el coma, la insuficiencia respiratoria y la insuficiencia renal aumentaron la tasa de mortalidad, pero, sin embargo, un estudio de uno de los autores incluidos en este documento encontró que solo la creatinina sérica por encima de 1.2 mg / dL, temperatura central entre 42 y 42,9 ° C y el uso de drogas ilícitas se asocia con un aumento de la mortalidad (3).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El golpe de calor es una patología con incidencia variable según la región geográfica con 4 casos por cada 100,000 habitantes en Los Estados Unidos de América, mientras que en Arabia Saudita la incidencia aumenta hasta 11 casos por cada 100, 000 habitantes. La incidencia en Mexicali se encuentra por arriba de los EUA con 5 casos por cada 100,000 habitantes en Mexicali, en un estudio previo realizado en el Hospital General de Mexicali se encontraron con 78 casos en tan solo cuatro años, y con una mortalidad elevada de 34%. Se desarrollo un

segundo estudio en el Hospital general de Mexicali entre julio del 2011 y septiembre del 2014 en el que se encontró 1.2 a 5 casos por cada 100, 000 personas, con 29 nuevos casos. Por lo que el golpe de calor continua a pesar de la existencia de medidas preventivas efectivas. Además, se establece en estos estudios que hasta 17 % de los pacientes que fueron dados de alta tenían un tipo de discapacidad y necesitaban apoyo para realizar tareas básicas de la vida diaria, como comer, trabajar o ir la escuela. El golpe de calor es una enfermedad con alta letalidad y discapacidad en quienes sobreviven. Solo el 37,9% tuvo una recuperación favorable al alta hospitalaria (4).

Estar expuesto a altas temperaturas desarrolla adaptaciones fisiológicas que mejoran la pérdida de calor corporal endógeno y exógeno. Esta condición ha demostrado ser altamente incapacitante (4). Durante la termorregulación, el gasto cardíaco aumenta, con un aumento en el flujo sanguíneo de la piel, lo que ayuda a la pérdida de calor con un aumento de la sudoración y la evaporación, debido a esto se puede perder un total de 600 Kcal. Esta pérdida de electrolitos y agua en el sudor debe reemplazarse por ingesta oral o parenteral. Una respuesta aclimatada se presenta después de semanas de exposición a altas temperaturas. Como suele suceder, las personas que trabajan en la construcción, los trabajadores de campo o los indigentes, que comúnmente viven o trabajan en condiciones extremas sin tener ninguna enfermedad o patología relacionada con el calor. La pérdida de sal por el sudor o los riñones en estos sujetos disminuye con un intercambio en la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona y una mayor tolerancia a la rabdomiólisis por parte del músculo (10, 11).

En la respuesta aguda al calor, las células endoteliales, los leucocitos y las células epiteliales están involucradas para proteger y reparar las lesiones causadas por

el calor (12). Las citocinas que median la fiebre, la leucocitosis y un aumento en la síntesis de proteínas de fase aguda, catabolismo muscular y estimulación del eje hipotálamo hipófisis y suprarrenal. Inicialmente, todas las células responden al calor produciendo proteínas de choque térmico y proteínas de estrés. Las proteínas de choque térmico están mediadas por la transcripción genética (12, 13). La rabdomiólisis es un síndrome caracterizado por el flujo de salida del contenido celular del músculo a la circulación. Aunque el daño muscular directo persiste como la causa más común de rabdomiólisis, hay otros que les gusta; drogas, toxinas, hipertermia endocrina, maligna, síndrome neuroléptico maligno, golpe de calor. El diagnóstico de laboratorio se basa esencialmente en la medición de la creatinina quinasa sérica (CK). La medición de mioglobina en plasma y orina podría ser útil en las primeras etapas del síndrome y para identificar un subconjunto de pacientes con lesiones musculares esqueléticas menores (14).

La célula muscular se ve afectada por el daño directo de la membrana celular o por el agotamiento de la energía. El calcio ionizado libre ingresa al espacio intracelular, activando proteasas y estimulando la apoptosis. La producción de especies reactivas al oxígeno (ORE) seguidas de disfunciones mitocondriales, y finalmente a la muerte celular. El edema, la isquemia y la necrosis celular causan acidosis metabólica adicional, trastornos electrolíticos que perpetúan un círculo vicioso de muerte celular (15). La homeostasis del calcio de las células musculares es mantenida por las proteínas transmembrana (canales y bombas), la mayoría dependientes de la energía. Debido al agotamiento de ATP, se produce una disfunción de la bomba de ATPasa, seguida de un aumento en la

concentración intracelular de Na, que activa el intercambiador $2\text{Na} / \text{Ca}$ para corregir las anomalías iónicas. El aumento secundario del calcio intracelular activa proteasas como la fosfolipasa A2, que lisan las membranas mitocondriales y celulares (16).

La gravedad de la enfermedad varía desde el aumento asintomático de las enzimas musculares séricas hasta niveles críticos y extremos de CK, alteraciones electrolíticas y daño renal agudo (IRA). El riesgo de IRA en rabdomiólisis tiende a ser bajo, los niveles de CK son inferiores a $20\ 000\text{U} / \text{L}$ y el momento del ingreso. Aunque, AKI puede estar presente con niveles de CK de $5000\text{U} / \text{L}$ cuando ocurren afecciones concomitantes, como sepsis, deshidratación severa y acidosis. La presentación clásica de la rabdomiólisis incluye mialgia, debilidad en las piernas y orina pigmentada por mioglobinuria sin hematuria o coluria (15, 16).

Los niveles de CK plasmáticas aumentan durante las primeras 12 horas de rabdomiólisis, entre de 3er y 5to ° día y regresan a los valores basales hasta los 6 - 10 días después. Los médicos suelen usar un aumento de 5 veces en los niveles de CK para diagnosticar la rabdomiólisis. Tradicionalmente, los niveles séricos de CK se consideran el mejor predictor de AKI. La complicación sistémica más común de la rabdomiólisis es la IRA. Ocurre en un amplio rango de incidencia de 10 a 55% y se asocia con un mal resultado, particularmente con falla multiorgánica. No hay pautas de manejo de rabdomiólisis disponibles. Ni ensayos de control aleatorio para este tratamiento (16).

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El golpe de calor junto con el desarrollo de rabdomiólisis aumentan el riesgo relativo de mortalidad?

HIPÓTESIS NULA

- La mortalidad de los pacientes con golpe de calor que desarrollan rabdomiólisis es igual a los pacientes sin rabdomiólisis.

HIPOTESIS ALTERNA

- La mortalidad en los pacientes con golpe de calor y rabdomiólisis es mayor que los pacientes que no desarrollan rabdomiólisis.

JUSTIFICACIÓN

Estudios previos mostraron que las probabilidades de desarrollar IRA si rabdomiólisis y orina ácida eran concomitantes. Otro estudio en animales descubrió que las infusiones de mioglobina no estaban relacionadas con la lesión renal a menos que también estuviera presente orina ácida con (pH <6.0). Debido a esto, la alcalinización de la orina se convirtió en un tratamiento para la prevención de la IRA en pacientes con rabdomiólisis (17). La asociación entre la rabdomiólisis y la IRA puede ser inducida por mecanismos graves que incluyen hipovolemia, mioglobinuria y acidosis metabólica. El uso de bicarbonato para la prevención de AKI se basa en el concepto de toxicidad de mioglobina que se potencia en un ambiente ácido; Por lo tanto, una orina alcalina puede reducir el ciclo de reciclaje, la peroxidación lipídica y la formación de moldes de mioglobina (16).

En resumen, es importante establecer el riesgo de rabdomiólisis en pacientes con golpe de calor, esta condición conduce a una lesión renal aguda y aumenta la tasa de mortalidad. Nuestra intención es comunicar el resultado de nuestras observaciones de este estudio para manifestar su importancia.

Objetivo General

- Establecer si la rabdomiólisis se asocia a mayor mortalidad en los pacientes con golpe de calor.
- Establecer si la lesión renal aguda se asocia a mayor mortalidad en los pacientes con golpe de calor.

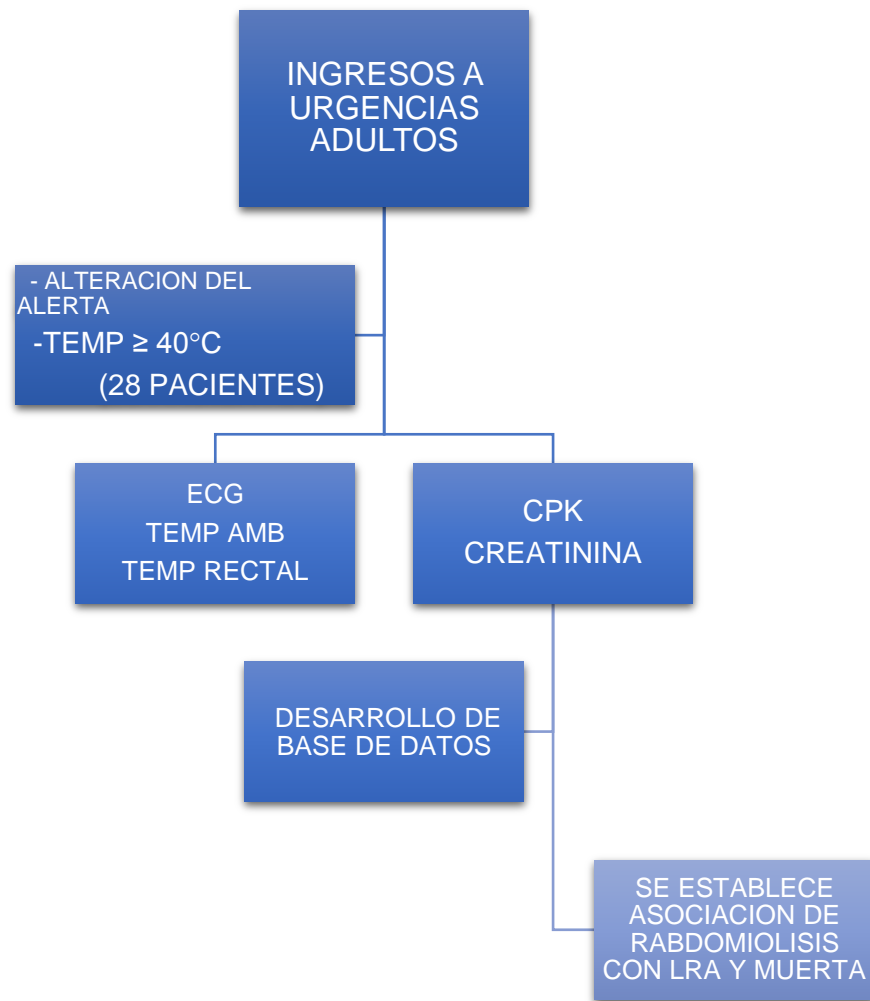
Objetivo específico

- Establecer el número de caso de golpe de calor en el periodo.
- Establecer la incidencia de daño renal agudo en pacientes con golpe de calor que desarrollan rabdomiólisis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este es un estudio retrospectivo, observacional y longitudinal de pacientes en un período de 3 meses entre junio y agosto de 2018 con 24 pacientes diagnosticados de golpe de calor (definido por una temperatura corporal central superior a 40 ° C, alerta alterada y exposición reciente a altas temperaturas) ingresados en la sala de emergencias del Hospital General Mexicali. A su llegada, la temperatura rectal se registró, se obtuvo un historial clínico completo, análisis de sangre que incluye recuento sanguíneo completo, panel de química, prueba de función hepática, CK y perfil de sangrado, seguidos durante la hospitalización, verificando los niveles máximos de CK y creatinina sérica, hasta el alta o la muerte. Para los propósitos de este estudio, definimos rabdomiólisis con niveles de CK > 1000U / L (equivalente a 5 veces el nivel normal más alto) y AKI con una creatinina sérica por encima de 1.5mg / DL.

DIAGRAMA DE FLUJO



TEMP AMB = TEMPERATURA AMBIENTE, TEMP = TEMPERATURA RECTAL, ECG = ESCALA DE COMA DE GLASGOW, CPK = CREATIN FOSFOQUINASA, LRA = LESION RENAL AGUDA

Tabla 1. Características generales de los pacientes con golpe de calor

NUMERO DE PACIENTES	MEDIA TEMP AMB (°C)	MEDIA TEMP (°C)	MEDIA ECG	MEDIA CPK	MEDIA CREATININA (MG/DL)
28	40.6 C	41.23	6.3	2,594	2.11
	(33 – 46)	(40 – 42.2)	(3-15)	(10 – 18,977)	(0.9 – 5.8)

* TEMP AMB = TEMPERATURA AMBIENTE, TEMP = TEMPERATURA RECTAL, ECG = ESCALA DE COMA DE GLASGOW, CPK = CREATIN FOSFOQUINASA

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se busco determinar asociación entre Rabdomiólisis por Golpe de Calor y dos variables dependientes: 1) Lesión Renal Aguda y 2) Muerte. Se utilizaron tablas de contingencia de 2x2 con el estadístico Chi cuadrado (X^2) para determinar asociación y se calcularon OR, RR. Se utilizo la calculadora del sitio Web VassartStats: Statistical Computación Web Site.

Tabla 2. Resultados				
	Rabdomiólisis (CPK)	Sin Rabdomiólisis	OR	RR
	13 (46%)	15 (54%)		
AKI	12 (92%) (191 – 18977)	1 (8%)	168 (p <0.0001) (IC95%;9.4- 2984)	13.84 (2.07 – 92.57)
Muerte	11 (90.1%) (311 – 18977)	1 (9.09%)	77 (p<0.001) (IC95% 6.15-963)	7.3 (1.98 – 27.11)

RESULTADOS

En dicho periodo las temperaturas ambientales oscilaron de 33 a 46°C, con una media de 40.6 y la humedad media de 21%. Donde se recibieron 28 pacientes con el diagnóstico de golpe de calor, con temperatura rectal que oscilaba de 40 a 42.2 grados. De los cuales, 13 pacientes (46%), desarrollaron rabdomiólisis, en ellos, los niveles de CPK oscilaron entre 191 a 18977, con una media de 5090. De los 13 pacientes con rabdomiólisis, 12 desarrollaron lesión renal aguda (92%), con un OR de 168 (IC95%; 9.4-2984, p <0.0001). La mortalidad en el grupo de los pacientes que desarrollaron rabdomiólisis fue mayor que en aquellos que no la

desarrollaron, 11(90.1%) pacientes del primer grupo comparado con 1 paciente del segundo grupo (9.09%), con un OR de 77 (IC95% 6.15-963; $p<0.001$). Con estos resultados (Cuadro II) podemos observar, que, en aquellos pacientes con diagnóstico de golpe de calor, que desarrollen rabdomiólisis, el riesgo de daño renal agudo es mayor que en aquellos que no presenten rabdomiólisis. Al igual que el riesgo de morir es mayor en el grupo de pacientes con rabdomiólisis.

DISCUSION

Los resultados que previamente se mencionan muestran la alta incidencia de rabdomiólisis en los pacientes con golpe de calor. Que si bien, el golpe de calor es una condición poco común, sin embargo, en nuestra comunidad, solo en tres meses de un año se recibieron 28 pacientes y de ellos casi la mitad desarrollaron rabdomiólisis. Factor de riesgo muy alto para lesión renal y muerte. Por tal motivo, nuestro interés es implementar medidas para evitar, en estos pacientes con golpe de calor, el desarrollo de rabdomiólisis y con ello lesión renal aguda, siendo esto un precedente para estudios posteriores para disminución de estas condiciones.

CONCLUSIONES

En este estudio retrospectivo se logró establecer claramente que los pacientes con golpe de calor que desarrollan rabdomiólisis tienen mayor mortalidad. Así mismo los pacientes que cursan con lesión renal aguda y golpe de calor, también tienen mayor mortalidad. La proporción de pacientes que desarrollaron lesión renal aguda con rabdomiólisis fue de 12 pacientes (92%). Tomando en cuenta lo anterior la lesión renal aguda en los pacientes con golpe de calor no solo se debe al estado de hipovolemia por deshidratación, también existe evidencia para sostener que el daño intrínseco del parénquima es un factor determinante para la mortalidad de estos pacientes. El estudio establece las principales asociaciones de mortalidad en estos pacientes, por lo que deja en claro la importancia del manejo de la hipovolemia y abre las puertas en la búsqueda de medidas terapéuticas adicionales.

Referencias bibliográficas

1. Bouchama A, Knochel JP. Heat Stroke. *N Engl J Med*. El 20 de junio de 2002; 346(25):1978–88.
2. Narins RG, editor. *Maxwell and Kleeman's Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*. Edición: Subsequent. New York: McGraw-Hill; 1994. 1712 p.
3. Jaramillo H.J., López G, Rodríguez M. Golpe de calor: un problema de salud pública en Mexicali. *Salud Pública México*. Agosto de 2011; 53(4):285–6.
4. Higareda-Basilio AE, Trujillo-Narvaez FA, Jaramillo-Ramirez HJ. Mortality and functional disability in heat stroke. *Salud Pública México*. El 7 de marzo de 2019; 61(2, Mar-Abr):99
5. Argaud L, Ferry T, Le Q-H, Marfisi A, Ciorba D, Achache P, et al. Short- and long-term outcomes of heatstroke following the 2003 heat wave in Lyon, France. *Arch Intern Med*. El 12 de noviembre de 2007; 167(20):2177–83.
6. Li PL, Chao YM, Chan SH, Chan JY. Potentiation of baroreceptor reflex response by heat shock protein 70 in nucleus tractus solitarii confers cardiovascular protection during heatstroke. *Circulation*. El 24 de abril de 2001; 103(16):2114–9.
7. Wang ZZ, Wang CL, Wu TC, Pan HN, Wang SK, Jiang JD. Autoantibody response to heat shock protein 70 in patients with heatstroke. *Am J Med*. El 1 de diciembre de 2001; 111(8):654–7.
8. Rowell LB. Cardiovascular aspects of human thermoregulation. *Circ Res*. Abril de 1983; 52(4):367–79.
9. Buono MJ, Sjöholm NT. Effect of physical training on peripheral sweat production. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. Agosto de 1988; 65(2):811–4.
10. Nelson N, Eichna LW. Thermal exchanges of man at high temperatures. *Am J Physiol*. el 1 de diciembre de 1947; 151(2):626–52.
11. Bhakthavatsalam R, Venu G, Raju Pk, Madhusudan H. White collar rhabdomyolysis with acute kidney injury. *Indian J Nephrol*. 2016; 26(6):449.
12. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. El 11 de febrero de 1999; 340(6):448–54.
13. Cannon JG, Kluger MJ. Endogenous pyrogen activity in human plasma after exercise. *Science*. El 6 de mayo de 1983; 220(4597):617–9.

14. Cervellin G, Comelli I, Lippi G. Rhabdomyolysis: historical background, clinical, diagnostic and therapeutic features. *Clin Chem Lab Med.* junio de 2010; 48(6):749–56.
15. Trujillo MH, Fragachán G. C. Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury due to Severe Heat Stroke. *Case Rep Crit Care.* 2011; 2011:1–4.
16. Chavez LO, Leon M, Einav S, Varon J. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. *Crit Care.* Diciembre de 2016; 20(1):135.
17. Scharman EJ, Troutman WG. Prevention of kidney injury following rhabdomyolysis: a systematic review. *Ann Pharmacother.* Enero de 2013; 47(1):90–105.

ANEXOS

Golpe de calor y lesión renal aguda

EFEECTO

		EFEECTO		
		SI	NO	TOTAL
Exposición	SI	12	1	13
	NO	1	14	15
	TOTAL	13	15	28

Odds Ratio y Riesgo Relativo basado en parámetros

	Estimado	Bajo	Alto
Odds Ratio	168	9.4	2984
Riesgo Relativo	13.8	2	92

Golpe de calor y muerte.

EFEECTO

		EFEECTO		
		SI	NO	TOTAL
Exposición	SI	11	1	12
	NO	2	14	16
	TOTAL	13	15	28

Odds Ratio y Riesgo Relativo basado en parámetros

	Estimado	Bajo	Alto
Odds Ratio	77.0	6.15	963
Riesgo Relativo	7.3	1.9	27