

# Rabdomiólisis hipokalémica y esquizofrenia

**Natalia Fantacone**

*Médica psiquiatra. Hospital Tornú. JTP de Salud Mental, Unidad Académica Instituto de Investigaciones Médicas "A. Lanari", Facultad de Medicina, UBA*

**Edgardo Carísimo**

*Médico psiquiatra. JTP Salud Mental. Unidad Académica Instituto de Investigaciones Médicas "A. Lanari", Facultad de Medicina, UBA  
Servicio de Neurología del Instituto de Investigaciones Médicas "A. Lanari", Facultad de Medicina, UBA*

**Pablo Landi**

*Médico especialista en Clínica Médica y Gerontología. Doctor en Medicina.  
JTP de la UDH Instituto de Investigaciones Médicas "A. Lanari", Facultad de Medicina, UBA*

**Eden Del Mar Walsöe**

*Médica Residente del Servicio de Clínica Médica. Instituto de Investigaciones Médicas "A. Lanari", Facultad de Medicina, UBA*

**Daniel Fadel**

*Médico especialista en psiquiatría. Jefe de Servicio de Psiquiatría y Salud Mental.  
Instituto de Investigaciones Médicas "A. Lanari". Docente Adscripto de la Iª Cátedra de Farmacología.  
Facultad de Medicina, UBA. Director del Curso de Posgrado Avanzado: "Bases Neurobiológicas y Farmacológicas de la Terapéutica Psiquiátrica 2015", Facultad de Medicina, UBA  
Servicio de Psiquiatría y Salud Mental, Instituto de Investigaciones Médicas "A. Lanari",  
Facultad de Medicina, UBA  
E-mail: fadel.daniel@lanari.fmed.uba.ar*

---

## Resumen

En este reporte se jerarquiza la necesidad de explorar periódicamente variables del medio interno, dado que algunas alteraciones metabólicas pueden permanecer subclínicas durante el tratamiento antipsicótico. Detectar dichas alteraciones precozmente puede evitar que se precipiten síndromes catastróficos. Se resalta la importancia clínica de las perseveraciones cognitivas en la esquizofrenia dado que pueden condicionar los hábitos de consumo y éstos alterar el medio interno con consecuencias deletéreas sobre la salud. En este caso clínico de un paciente con diagnóstico de esquizofrenia en fase de mantenimiento, ocurrieron eventos en cascada que transformaron un "accidente domiciliario trivial" (caída desde su propia altura), en un cuadro caracterizado por la oligoanuria, hipokalemia, creatinfosfokinasa (CPK) elevada masivamente e insuficiencia renal aguda que requirió hemodiálisis. Se realizó una búsqueda bibliográfica a fin de discernir la causa de tal elevación de CPK. El carácter no letal de dicho cuadro de alto riesgo, pudo lograrse por las medidas de soporte que se adoptaron precozmente. Conclusión: se resalta la importancia de realizar un estrecho monitoreo clínico y de laboratorio para pesquisar interacciones derivadas de hábitos de consumo que son capaces de generar consecuencias no previstas y considerar el alcance del campo de acción del psiquiatra en el contexto del trabajo multidisciplinario.

**Palabras clave:** Rabdomiólisis - Hipokalemia - Esquizofrenia - Creatinfosfokinasa - Abuso de sustancias.

## HYPOKALEMIC RHABDOMYOLYSIS AND SCHIZOPHRENIA

**Abstract**

The purpose of this report is to emphasize the necessity to periodically explore internal environment variables, as certain metabolic alterations often go unnoticed during antipsychotic treatment. Early detection of such alterations may prevent catastrophic syndromes. We will also stress the clinical relevance of cognitive perseverations in schizophrenic patients, as these often condition habits of consumption which can alter the internal environment. In this clinical case of a schizophrenic patient, a chain of events led to a catastrophic syndrome: a trivial home accident (fall from own height) developed into a condition characterized by oligoanuria, hypokalemia, creatine phosphokinase (CPK) elevation (125,000 IU / L) and acute renal failure with dialysis requirement. This episode was non lethal due to the early implementation of support measures. We performed a revision of the available literature in order to discern the cause of the elevation of CPK. Here we aim to highlight the importance of 1) careful clinical and laboratory monitoring of psychopharmacological treatment, 2) interactions resulting from consumption habits capable of generating unforeseen consequences, 3) the role of the psychiatrist in the context of multidisciplinary work.

**Keywords:** Rhabdomyolysis - Hypokalemia - Schizophrenia - Creatine - Substance abuse.

**Introducción**

La rabdomiólisis es un síndrome clínico que se caracteriza por la destrucción y posterior necrosis del músculo esquelético con la liberación de los componentes de músculo lesionado a la circulación sanguínea como vía final común de múltiples procesos (1).

Su expresión clínica puede variar desde un cuadro asintomático, hasta un cuadro clínico caracterizado por síntomas como: dolor muscular, debilidad, palpitaciones, náuseas, vómitos; así como alteraciones del medio interno: orina oscura, hipertermia, diaforesis, alteraciones hidroelectrolíticas, que ante la falta de medidas de soporte inmediatas, pueden desencadenar falla multiorgánica, síndrome de distrés respiratorio agudo, insuficiencia renal aguda y coagulación intravascular diseminada (2).

Las causas de dicho fenómeno son múltiples, siendo las más frecuentes el trauma muscular, el ejercicio intenso, la inmovilización prolongada, las temperaturas extremas, las infecciones, los trastornos metabólicos, las disquinesias, la excitación psicomotriz, entre otros. Otras causas de rabdomiólisis son aquellas generadas por efectos idiosincráticos surgidos del "diálogo" entre el fármaco y el organismo expuesto al mismo (estatinas, antipsicóticos, etc.), psicoestimulantes o alcohol, o bien enfermedades neuromusculares, enfermedades endocrinas (alteraciones tiroideas, cetoacidosis, coma hiperosmolar), síndrome neuroléptico maligno y catatonía, entre otras (3).

El diagnóstico se basa fundamentalmente en el cuadro clínico y un laboratorio con incremento de la creatinfosfokinasa (CPK) y la mioglobina como principales marcadores. En múltiples publicaciones internacionales se establece el concepto de CPK elevada cuando ésta logra aumentar en cinco veces el límite superior normal de la CPK (200 U/I) normatizado por los estándares bioquímicos (1.000 U /l como valor de corte) (4,5). La insuficiencia renal aguda es una de las consecuencias más importantes de la rabdomiólisis, presentándose en un 4%-33% de los casos. El tratamiento se basa en una ade-

cuada hidratación y expansión de volumen con cristaloideas y eventualmente diálisis. A pesar de un adecuado abordaje del fallo renal, uno de cada tres pacientes continúa con requerimiento de asistencia nefrológica (1).

**El caso**

Se desarrolla el caso de un paciente de 50 años de edad con diagnóstico de esquizofrenia paranoide de 20 años de evolución, compensado, que concurre al Servicio de Guardia por presentar lesiones derivadas de la caída desde su propia altura ocurrida en su domicilio, por la cual permaneció postrado en el piso durante 6 horas y sin ningún tipo de asistencia (6).

Desde el punto de vista psiquiátrico, el paciente se encontraba en fase de mantenimiento del tratamiento de su esquizofrenia paranoide desde hacía 8 años. No presentaba signos de la dimensión positiva, no refería ni se detectaban alteraciones agudas de la sensopercepción, de la ideación o del pensamiento. Su conducta era de colaboración y adherencia a las consignas médicas, siempre dentro del marco de un defecto intrínseco de su trastorno psicótico residual con pensamiento rígido y perseveraciones cognitivas. En cuanto al aspecto motor, no presentaba signos de extrapiramidalismo. Conservaba un importante grado de autonomía para desenvolverse con aptitud en las actividades de la vida diaria (vestirse, asearse, alimentarse, etc.) y en las actividades instrumentales de la vida diaria (administración del dinero, uso del teléfono, viajar solo, etc.). En cuanto a conductas de consumo, el paciente tenía antecedentes de consumo de tabaco, además de abuso crónico de *laxantes* y de *bebidas cola* (6). La fase de mantenimiento antipsicótico la realizaba en otra institución desde el año 2012, con el siguiente esquema terapéutico: Risperidona 2 mg/día, prometazina 25 mg/día, clonazepam 0,5 mg/día y divalproato de magnesio 800 mg/día. No recibía tratamiento con antipsicóticos de depósito.

Desde el punto de vista clínico, presentaba limitación en la deambulación, un hematoma patelar izquier-

do y algunas lesiones del arco superciliar homolateral constatándose también oligoanuria. Su sensorio se encontraba conservado (Glasgow 15/15), los signos vitales dentro de parámetros normales no observándose sobrecarga de volumen, colapso circulatorio ni sepsis. Sus mucosas presentaban signos de deshidratación y presentaba orina oscura. El laboratorio de análisis clínicos mostraba al ingreso y en los subsiguientes días los siguientes datos positivos, que fueron denotando una tendencia al agravamiento progresivo. Ejemplo de ello lo constituyen los registros de creatinina y potasio realizados secuencialmente en forma diaria.

- Creatinina de 1,88 mg/dL (en aumento progresivo alcanzando valores de 2,58mg/dl en 24 hs y de 4,01 mg/dl en 48hs) (VN: 0,6 - 1,2 mg/dl) acompañada de mioglobinuria
- K<sup>+</sup>= 3,30 mEq/l (VN: 3,5 - 5,0 mEq/l)
- CPK 125.000 UI/l (VN < 200 UI/l) (4).

Se decide la internación para la exploración clínica con el objeto de determinar la etiología de la rabdomiólisis (primaria o secundaria) y su ulterior abordaje terapéutico. Dentro de las primeras medidas terapéuticas, se instauró inicialmente la reposición de cristaloides y la diálisis trisemanal con el objeto de coadyuvar al riñón en su intento de depuración de los depósitos de mioglobina.

La intervención del Servicio de Psiquiatría fue solicitada a fin de discernir sobre posibles causas farmacológicas de la rabdomiólisis así como también determinar la conducta médica sobre el plan de tratamiento de fase de mantenimiento para la esquizofrenia y evaluar posible participación causal del antipsicótico atípico en la rabdomiólisis.

Entre las causas más frecuentes de rabdomiólisis que cursan con mioglobinuria podemos hallar las traumáticas, las relacionadas con drogas o medicamentos, las metabólicas, las infecciosas (Figura 1).

Figura 1.

Causas de rabdomiólisis	Causas de rabdomiólisis y mioglobinuria
<p><b>Traumáticas</b></p>	<p><b>Traumáticas</b> Síndrome de aplastamiento, lesión por compresión, síndrome compartimental y oclusión vascular</p>
<p><b>Infecciosas</b> <i>Virales:</i> virus de la influenza B, virus de la parainfluenza, adenovirus, virus Coxsackie, virus ECHO, virus del herpes simple, citomegalovirus, virus Epstein-Barr, VIH <i>Bacterianas:</i> <i>Streptococcus</i>, <i>Salmonella</i>, <i>Legionella</i>, <i>Staphylococcus</i> y especies de <i>Listeria</i></p>	<p><b>Infecciones</b> <i>Bacterianas</i>, más a menudo enfermedad de los legionarios, estreptococo, <i>Salmonella</i> <i>Virales</i>, más a menudo influenza <i>Micóticas</i> (p. ej. <i>Candida</i>, <i>Aspergillus</i>) Malaria</p>
<p><b>Inflamatorias</b> Polimiositis Dermatomiositis Síndrome de fuga capilar Mordedura de serpiente (sobre todo en Sudamérica, Asia y África)</p>	<p><b>Metabólicas</b> Hipofosfatemia, hipopotasemia, hipo o hipernatremia Coma hiperosmolar y cetoacidosis</p>
<p><b>Metabólicas y endocrinológicas</b> <i>Alteraciones electrolíticas:</i> hiponatremia, hipernatremia, hipopotasemia, hipofosfatemia, hipocalcemia Hipotiroidismo, Síndrome hiperosmolar no cetósico Tirotoxicosis Cetoacidosis diabética</p>	<p><b>Drogas</b> Alcohol, heroína, cocaína, fenilciclidina, anfetaminas, ecstasy</p>
<p><b>Drogas Medicamentos</b></p>	<p><b>Medicamentos</b> Clofibrato, estatinas y gemfibrozil Inducida por anestésicos: halotano, succinilcolina Neurolépticos: fenotiazinas, butirofenona</p>
<p><b>Por ejercicio</b></p>	<p><b>Hipertermia</b> Ataque de calor Hipertermia maligna, Síndrome neuroléptico maligno</p>
<p><b>Isquémicas</b> Lesiones isquémicas</p>	

Modificada de: A.M. Ortega Morales. Actualización en rabdomiolisis. Bol. SPAO 2011; 5 (2). <http://www.spao.es/documentos/boletines/pdf-boletin-seccion-18-secciones-41685.pdf?>

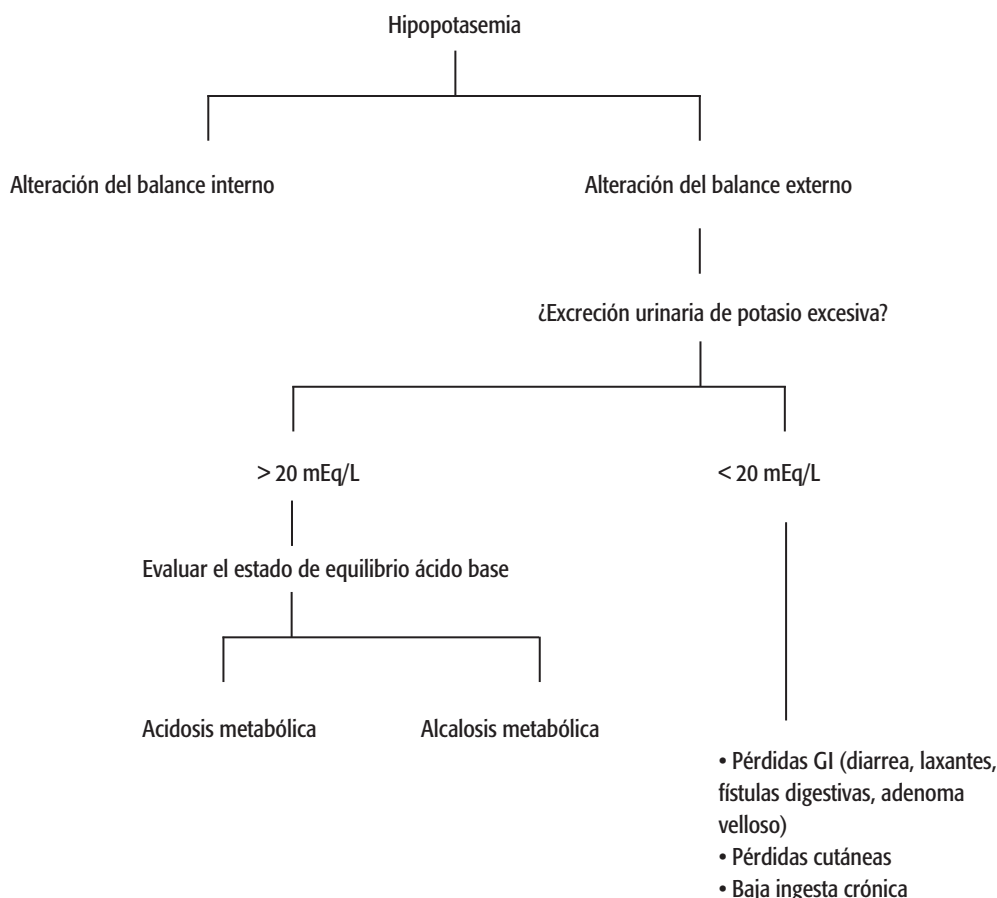
Este paciente si bien había sufrido lesiones compartimentales (por trauma e inmovilización prolongada) y se encontraba en estado de deshidratación grave, estas variables no necesariamente se constituirían como causa de una elevación de CPK de tal magnitud (125.000 UI/l). Tampoco había consumido sustancias de abuso que pudieran elevar la CPK como psicoestimulantes (cocaína) u opiáceos (heroína) y tampoco estaba recibiendo estatinas o fibratos (7). Este paciente si bien no había recibido estimulantes, litio, antidepresivos tricíclicos que podrían elevar la CPK, se encontraba recibiendo antipsicóticos-antihistamínicos: risperidona y prometazina.

Con el fin de determinar la conducta psicofarmacológica a adoptar, se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed, Medscape y Cochrane “sin límite de tiempo” con el objeto de evaluar la capacidad de los antipsicóticos para predisponer o precipitar un cuadro agudo de rabdomiólisis. Se utilizaron las palabras “Rabdomiólisis. Hipokalemia. Antipsicóticos. Síndrome neuroléptico maligno”. Si predisponen al aumento de CPK, ¿en qué

magnitud la aumentarían? Y si dicho aumento secundario a ruptura membrana muscular masiva (rabdomiólisis) explicaría el deterioro renal.

Dentro de los posibles diagnósticos diferenciales en un paciente que recibe antipsicóticos, resulta mandatorio testear si se trata de un síndrome neuroléptico maligno con rabdomiólisis. Entre los datos a favor del mismo, se contaba con el antecedente de estar recibiendo antipsicóticos así como el incremento masivo del valor de CPK. Como datos en contra de dicho diagnóstico diferencial, se resalta la ausencia de rigidez, de hipertermia, de disturbios en la conciencia, o de alteraciones del coagulograma (8). Las enzimas hepáticas y el hemograma eran normales y los signos vitales se encontraban dentro de parámetros normales. Todo ello, contribuía a la hipótesis de que la rabdomiólisis no era explicada por un síndrome neuroléptico maligno sino que podría constituir un epifenómeno, es decir la consecuencia de un primer evento disparador aún no conocido hasta ese estadio de la exploración médica, que justamente requería continuar la investigación.

Figura 2.



Adaptada de: Osorio F, Linas S. Disorders of Potassium Metabolism. En: Robert W. Schrier, editor. Atlas of Diseases of The Kidney, Systemic Diseases and The Kidney. John Wiley and Sons, 1999.

Dentro de las posibles causas de rabdomiólisis que cursan con mioglobulinuria, Luzardo y cols. reportan hipokalemias por debajo de 1.8 mEq/l como posible generadora de aumentos masivos de CPK (9). Pero el caso clínico que reportamos, presentaba una kalemia de 3.3 mEq/l. Nos preguntamos ¿a qué se debió un valor *levemente descendido* de potasio? ¿Se encontraría acaso este valor de kalemia compensado por otro tipo de eventos metabólicos, que habiendo sido activados al comienzo, presentaron valores descendidos que luego fueron corregidos esos valores de potasio, constituyendo una ventana de tiempo por el fenómeno dinámico que no permitió pesquisar la variación de la kalemia. ¿El paciente concurrió después de haber pasado la ventana de tiempo para tal detección? La caída desde su propia altura antes mencionada, ¿constituiría la causa o la consecuencia de esta severa alteración metabólica donde la lesión compartimental intentara corregir la kalemia a través de la rabdomiólisis?

Si la hipokalemia fue la condición metabólica que desencadenó la rabdomiólisis, ¿cuál es la razón por la que en las determinaciones de laboratorio, la hipokalemia era leve? ¿Podría acaso existir una hipokalemia *leve* que “enmascaró” una hipokalemia marcada a raíz de un aumento de los niveles de potasio a consecuencia de la caída de su propia altura?

En cualquier caso resultaba necesaria la “expansión del medio interno” del paciente con cristaloides y el ingreso a diálisis. Se decidió que continuara con clonazepam 3 mg/d y la suspensión de la risperidona y prometazina por estar en fase de mantenimiento, compensado, y por hallazgos de algunos reportes de casos de uso de neurolépticos asociada a rabdomiólisis secundaria (10, 11, 12). La CPK comenzó a mostrar un franco descenso a las 48 hs (CPK 3900 UI/L).

Para el estudio de la hipokalemia en casos de alteraciones en el balance externo de K, Osorio y cols. recomiendan analizar la excreción urinaria de K, y siendo esta menor a 20 meq/l como en este caso reportado, considerar posibles pérdidas gastrointestinales, cutáneas o déficit en el aporte (13) (Figura 2).

Así, se estudió al paciente mediante endoscopía alta y baja, evidenciándose una pseudomelanosis coli, entidad benigna, ocasionada generalmente por abuso de antraquinonas (laxantes). Para su remisión se recomienda la suspensión del abuso de los mencionados laxantes (14) (Figura 3).

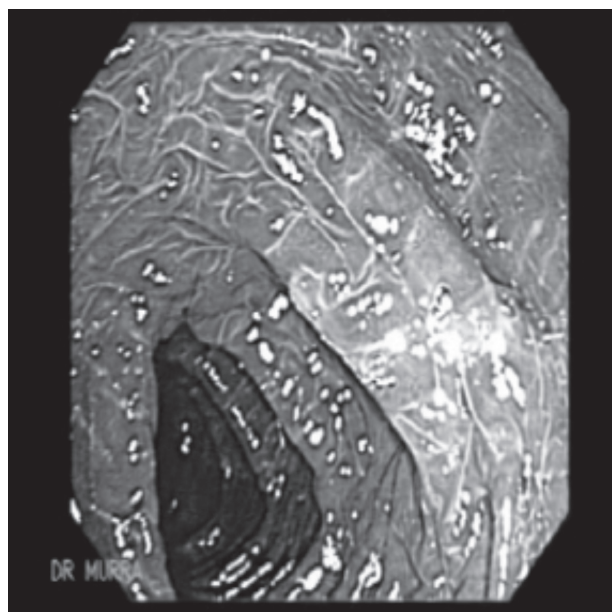
Luego de la corrección del cuadro renal y del tratamiento médico para la pseudomelanosis coli, el paciente fue dado de alta con tratamiento antipsicótico de mantenimiento: Aripiprazol 5 mg/d, divalproato de sodio 1000 mg/d (valproemia dentro de límites normales) y clonazepam 2 mg/d. Ha podido reinsertarse en sus tareas habituales en su domicilio con adecuada funcionalidad y tolerancia al plan psicofarmacológico, así como deshabitación de sus conductas adictivas (laxantes) y a las bebidas cola, las que fueron sustituidas por gaseosas libres de cola y de azúcar.

El paciente participante ha sido informado de las características y objetivos del estudio y han otorgado el consentimiento para su inclusión en el mismo.

### Fisiopatología

En condiciones normales, la célula muscular estriada mantiene el gradiente electroquímico que permite el funcionamiento celular debido a la presencia de bombas sodio-potasio ATPasa dependiente y al intercambiador calcio-sodio ATPasa dependiente, sosteniendo la mem-

**Figura 3.** Melanosis coli



brana eléctricamente positiva en su exterior y negativa en su interior.

Cuando la célula muscular estriada sufre contracción muscular prolongada y consume la disponibilidad de ATP, ocasiona descenso en la actividad de las bombas mencionadas, con las consiguientes alteraciones hidroelectrolíticas y metabólicas. Esta alteración da lugar a un aumento del sodio y del calcio intracitoplasmático. Así, se activa la fosfolipasa A2 y se sucede una cascada de eventos citotóxicos: disfunción mitocondrial, aumento del sodio intracelular, edema intracelular, aumento del calcio intracelular que aumenta la actividad de las lipasas y proteasas. Se produce la entrada de calcio a la célula a modo calcio dependiente es decir que ante el incremento de calcio intracelular hay mayor entrada de calcio extracelular, generación de radicales libres, activación de caspasas y excitotoxicidad. Estas circunstancias provocan la lesión del sarcolema con la consecuente salida de elementos citoplasmáticos al torrente sanguíneo (lactato, aldolasa, con la consiguiente liberación de CPK, mioglobina, potasio, endotoxinas, ácidos orgánicos a la circulación) (1,15).

Los mecanismos por los que esta situación puede generar insuficiencia renal aguda, si bien no se encuentran totalmente dilucidados, estarían en relación con el aumento de mioglobina en plasma que produce una disminución de la perfusión renal por disminución del óxido nítrico, obstrucción tubular por cilindros de mioglobina y efectos tóxicos directos por acumulación de hierro ante la degradación intracelular de la mioglobina. El riñón reabsorbe y endocita a la mioglobina, acumula hierro y radicales libres que generan oxidación lipídica y del DNA, con la consiguiente falla renal.

Existen varias series en la bibliografía que pretenden encontrar una relación directa entre los niveles de CPK plasmáticos y mioglobina y un mayor riesgo de evolución a insuficiencia renal aguda, intentando establecer un punto de corte a partir del cual el tratamiento hospitalario sería necesario pero a la fecha los resultados obtenidos son poco concluyentes (1,16).

## Discusión

Hemos reportado un caso clínico donde se evidencia concurrentemente la presencia de rabdomiólisis en coincidencia temporal al uso de antipsicóticos fuera de un síndrome neuroléptico maligno o síndrome serotoninérgico.

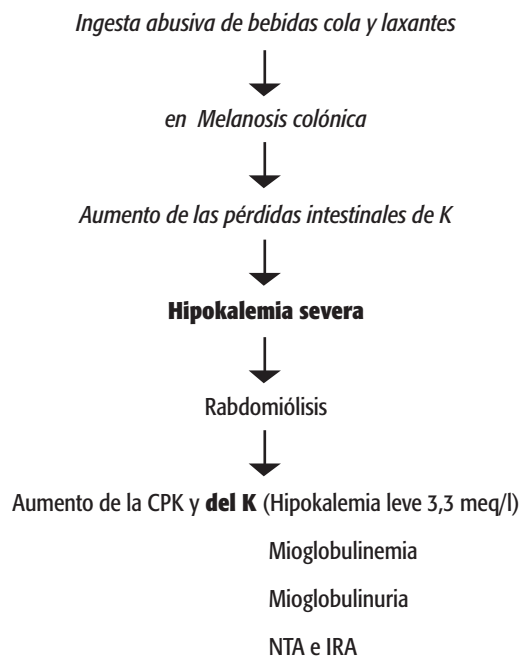
Si bien en múltiples publicaciones científicas se dispone de una abundante base respaldatoria, sobre la posibilidad de que los antipsicóticos típicos o atípicos produzcan rabdomiólisis, las mismas no describen concurrentemente hipokalemia.

En 1996 Meltzer y colaboradores reportaron 11 casos de elevación de la CPK asociados temporalmente a la inclusión de antipsicóticos atípicos, cifra que se correspondía con el 10% de los casos estudiados. Los pacientes en su mayoría permanecieron asintomáticos, no presen-

taban síndrome neuroléptico maligno ni descompensaciones psicóticas. La enzima se elevó entre los 5 días y 2 años de tratamiento, dicho aumento duró entre 4 a 28 días y se autolimitó en varios casos sin generar falla renal (10). Dos casos de tres al reincidir con la administración del mismo antipsicótico atípico, volvieron a elevar la CPK, contribuyendo a la hipótesis de que existe una vulnerabilidad personal y del principio activo para el desarrollo de rabdomiólisis, cuyos determinantes continúan actualmente en estudio y están poco dilucidados y de dicho estudio no surge la recomendación de que es necesario el monitoreo de la CPK y la mioglobulina durante el tratamiento antipsicótico, aunque según otros autores este lineamiento resulta controversial (17); en estudios con neurolépticos se agrega que los agentes típicos no evidenciarían una asociación de tal magnitud (10,18). Así se postula que la administración de drogas bloqueantes del receptor 5HT2A podrían constituirse como factores predisponentes de los aumentos de la CPK (10,18). La asociación de varios agentes bloqueantes del mencionado receptor (polifarmacia) podría aumentar el riesgo aún más (19), como también el uso de dosis altas de antipsicóticos no recomendadas en el prospecto (20-22). También las disquinesias, las descompensaciones psicóticas o las excitaciones psicomotrices podrían elevar la CPK *per se*, desconociéndose si el mecanismo resulta de adición o sinergia.

Por otro lado, considerando los casos que ingresan a distintos servicios de clínica médica por rabdomiólisis, Packard y cols. demuestran en un estudio de 673 casos, que el 10,5 % de ellos fueron en contexto de tratamiento antipsicótico, lo cual constituye un valor significativamente mayor en comparación con la población general en Estados Unidos. En dicho país, la tasa de administración de antipsicóticos ronda el 1,3 %, que incluye la población adulta e infanto-juvenil, siendo los factores desencadenantes más frecuentemente citados de rabdomiólisis: la polifarmacia antipsicótica, la quetiapina y la olanzapina (23, 24). Sin embargo ello coincide con la mayor tasa de prescripción de estas drogas mencionadas y por lo tanto de reportes para los mismos. También informaron que el inicio de la rabdomiólisis ocurrió dentro de 2 meses de iniciado el tratamiento en la mayoría de los pacientes y fue precedido por dolor muscular y abdominal en la semana previa al diagnóstico (25).

La asociación de rabdomiólisis con psicofármacos también se ha evidenciado con el uso de antidepresivos y estabilizadores afectivos: mirtazapina, ácido valproico como también con los antipsicóticos mencionados (quetiapina, olanzapina) (17, 19, 25, 26). Se considera que el mecanismo subyacente sería el bloqueo del receptor 5-HT2A en el miocito, que alteraría la permeabilidad de la membrana celular en forma intermitente en determinados pacientes que expresen un nivel de vulnerabilidad mayor, provocando una absorción de glucosa deficiente, con el consiguiente déficit en la producción de ATP, entrando así la célula en anaerobiosis, falla del funcionamiento de las bombas, desequilibrio calcio intrace-

**Figura 4.** Cascada de eventos citotóxicos que derivan en alteración del medio interno.

lular/extracelular, liberación de calcio del retículo endoplásmico, masiva entrada de calcio extracelular a modo calcio-dependiente, producción de especies reactivas del oxígeno, activación de caspasas, excitotoxicidad, liberación de CPK y rabdomiólisis clínica. Adicionalmente el bloqueo dopaminérgico nigro-estriatal por antipsicóticos promueve rigidez excesiva, y consiguiente elevación de la CPK, con lo cual con este mecanismo los antipsicóticos con baja afinidad por el receptor  $D_2$  podrían reducir la influencia de este camino. A la fecha es necesario continuar con la investigación en los mecanismos implicados (18, 23).

En el caso reportado, con kalemia de 3,3 meq/l la caída del paciente desde su propia altura que en principio podía ser causa de lesión muscular, se constituyó más que nada en un epifenómeno del trastorno metabólico que hasta ese momento era subclínico (rabdomiólisis e hipokalemia severa).

Nuestro trabajo consistió en no claudicar en la búsqueda de otros factores desencadenantes, toda vez que la insuficiencia renal no es una condición médica habitual con los neurolepticos fuera de un síndrome neuroleptico maligno.

Al efectuar exploraciones complementarias en la búsqueda de la causa de la hipokalemia, se dio lugar a la detección de hábitos de consumo de sustancias, que combinadas son capaces de provocar hipokalemia subclínica tanto por la interacción entre ellas como por el

daño tisular que dicho abuso puede provocar en órganos que están vinculados a la absorción o a la eliminación de potasio.

Cuando la excreción urinaria de K resulta excesiva pero menor a 20 meq/l, como en este paciente, la colonoscopia resulta mandatoria (13). En este caso evidenciaba pseudomelanosis coli, que es una entidad causada por absorción de productos aromáticos y por el uso excesivo de laxantes derivados del antraceno (cáscara sagrada, aloe, senna y fragula) cuya acumulación de pigmentos otorga a la mucosa colónica una coloración característica y generalmente aparece en forma de hallazgo en los pacientes a los que se les realiza estudios endoscópicos del tracto digestivo inferior y que al interrogarlos refieren una historia de abuso de laxantes (Figura 3) (14).

Los laxantes que el paciente consumía, como consecuencia de sus perseveraciones cognitivas en contexto de la esquizofrenia, habían favorecido por un lado la melanosis coli, entidad que se asocia a la hipokalemia por déficit en la absorción de K (Figura 4).

En este sentido, existen reportes que describen la producción de rabdomiólisis hipokalémica secundaria al abuso de laxantes (14, 27, 28). Si bien los laxantes son de uso frecuente en la población general, se conoce que su uso crónico puede causar alteraciones hidroelectrolíticas

que sitúan al paciente en riesgo de producir interacciones farmacológicas y además, al ser osmóticamente activos, elevan la osmolaridad intestinal, incrementando las cantidades de iones K y minerales en el lumen con el consiguiente arrastre de agua y diarrea (27).

Por otro lado, se han descrito casos de hipokalemia en contexto de abuso de bebidas cola en adolescentes y adultos, que cursan con síntomas neurológicos como debilidad muscular, caídas, crisis paroxísticas (29) siendo la misma una complicación de la administración crónica de la glicirricina (ácido glicirricínico). Esta molécula, cuya estructura química es similar a la aldosterona, actúa a nivel de túbulo renales originando retención de sodio y agua, y también pérdida de potasio. La glicirricina se utiliza como edulcorante en la industria de las gaseosas y los licores, en la industria del tabaco para mejorar el sabor de este, así como también como antiherpético, antiinflamatorio, expectorante o antiácido (30-34). Si bien en estos casos la hipokalemia es generalmente leve, al complicarse con vómitos y deshidratación puede llevar a insuficiencia renal aguda (31). En el mecanismo que se propone estaría vinculado al antagonismo del receptor a adenosina 2A2 por la cafeína, que vía proteína Gs, activa a la adenilciclase, elevando los niveles de AMPc y generando cambios en la concentración del K intracelular (K<sub>ic</sub>). Además, el aumento de la osmolaridad, activa el sistema renina angiotensina aldosterona, aumentando así la filtración glomerular con la consiguiente pérdida de K.

La cafeína, los agonistas de los receptores β, la alcalosis respiratoria y la migración intracelular de K, sumado a la diuresis osmótica que produce la glucosa y entrada de K a la célula por el estado de hiperinsulinemia, exacerban aún más las pérdidas de K. (35, 36)

En este caso además de no contarse con una adecuada absorción de K por el uso abusivo de laxantes, se combinó un incremento de la eliminación del mismo por el abuso de bebidas cola, acrecentando aún más la hipokalemia. Queremos subrayar el rol crítico que ocupan las perseveraciones cognitivas en este caso en la patogénesis de la hipokalemia toda vez que condicionan la conducta a partir de rumiaciones recurrentes. Así, la presencia de síntomas de la dimensión cognitiva en la esquizofrenia, sitúa al paciente en un estado de vulnerabilidad mayor para las descompensaciones metabólicas, y es recomendable que el psiquiatra explore estos hábitos de consumo / abuso de sustancias o fármacos para la prevención.

Asimismo, otros trastornos psiquiátricos como los trastornos neurocognitivos mayores, los trastornos de la conducta alimentaria (particularmente purgativos en la bulimia nervosa), las adicciones, el síndrome de Munchausen, deben ser considerados ante la sospecha de signo-sintomatología compatible con hipokalemia y rabiomólisis (30, 31, 32).

## Conclusiones

Se concluye que la exploración sistemática de algunas variables del medio interno (potasio, sodio, CPK, etc.) en contexto del tratamiento psicofarmacológico permitiría detectar precozmente formas subclínicas de modificaciones metabólicas que podrían precipitar síndromes catastróficos como en este caso reportado, que requirió de diálisis y medidas de soporte.

La búsqueda persistente de una interpretación diagnóstica de la etiología de la hipokalemia y el uso de los antipsicóticos atípicos como predisponentes para la rabiomólisis se hizo factible al no claudicar la búsqueda, en forma multidisciplinaria, de evidencia en bases científicas respaldatorias.

Asimismo, las perseveraciones cognitivas como síntoma de la dimensión cognitiva en la esquizofrenia en particular y en las psicosis en general así como la escasa flexibilidad para modular la toma de decisiones, y los hábitos de consumo imponen la necesidad de realizar un estrecho monitoreo clínico y de laboratorio del tratamiento farmacológico por posibles interacciones derivadas de hábitos de consumo.

La búsqueda de conductas de abuso de sustancias, como los laxantes (en la esquizofrenia, el retraso mental, el síndrome de Munchausen, los trastornos de la conducta alimentaria purgativos, etc.) pueden intercurrir con rabiomólisis secundaria al desequilibrio hidroelectrolítico, y el monitoreo de los parámetros metabólicos debe ser considerado por el psiquiatra ya que sus consecuencias podrían ser fatales y sólo detectadas en un trabajo verdaderamente transdisciplinario.

## Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses tratándose de un reporte de caso en el cual se mantiene la confidencialidad de los datos de identidad personales del paciente. ■



## Referencias bibliográficas

- Madrazo Delgado M, Uña Orejón R, Redondo Calvo FJ, Criado Jiménez A. Rabdomiólisis isquémica y fracaso renal agudo. *Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación* 2007; 54: 425-435.
- Duarte Mote J, Díaz Meza S, Lee Eng Castro VE. Rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda. *Med Int Mex* 2007; 23:47-58.
- Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE. Bench-to bedside review: Rhabdomyolysis- an overview for clinicians. *Critical Care* 2005, 9: 158-169.
- Zutt R, van der Kooij AJ, Linthorst GE, Wanders RJ, de Visser M. Rhabdomyolysis: Review of the literature. *Neuromuscular Disorders* 2014; 24: 8, 651-659.
- Ballantyne M. Clinical lipidology. A Companion to Braunwald's Heart Disease. Ed. Saunders, 2015.
- American Psychiatric Association. DSM-5. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 2014. Editorial Médica Panamericana.
- Klasner AE, Coco TJ. Drug-induced rhabdomyolysis. *Curr Opin Pediatrics* 2004; 16:206-210.
- Voros V, Osvath P, Fekete S, Tenyi T. Elevated serum creatine kinase levels in psychiatric practice: differential diagnosis and clinical significance: A brief, practical guideline for clinicians. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 2008; 12(2): 147-150.
- Luzardo L, Silvarriño R, Boggia J, Noboa O, Gadola L. Rabdomiólisis por hipopotasemia severa. *Rev Med Chile* 2014; 142: 651-655.
- Meltzer HY, Cola PA, Parsa M. Marked elevations of serum creatine kinase activity associated with antipsychotic drug treatment. *Neuropsychopharmacology* 1996 Oct;15 (4):395-405.
- Jafferany M, Lowry J. Case Report of Olanzapine-Associated Elevation of Serum Creatine Kinase in a 16-Year-Old Boy With Heat Stroke. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2008; 10(3): 250-252.
- Boot E, de Haan L. Massive increase in serum creatine kinase during olanzapine and quetiapine treatment, not during treatment with clozapine. *Psychopharmacology* 2000; Volume 150, Issue 3, 347-348.
- Osorio F, Linas S. Disorders of Potassium Metabolism. Atlas of Diseases of The Kidney, Systemic Diseases and The Kidney. John Wiley and Sons, 1999.
- van Gorkom BA, de Vries EG, Karrenbeld A, Kleibeuker JH. Anthranoid laxatives and their potential carcinogenic effects. *Aliment Pharmacol Ther* 1999 Apr;13(4):443-52.
- Chatzizisis YS, Misirli G, Hatzitolios AI, Giannoglou GD: The syndrome of rhabdomyolysis: Complications and treatment *European Journal of Internal Medicine* 19 (2008) 568-574.
- Ortega Morales AM. Actualización en rabdomiólisis. *Bol. SPAO* 2011; 5 (2). *Psychopharmacology* 2006; 185, 2: 263-264.
- Erdogan S. Massive Creatine Kinase and Hepatic Enzyme Elevation due to Quetiapine and Valproic Acid Treatment: A Case Report. *Archives of Neuropsychiatry* 2012; 49: 238-240.
- Meltzer HY Massive serum creatine kinase increases with atypical antipsychotic drugs: what is the mechanism and the message? *Psychopharmacology* 2000; 150:349-350.
- Apikoglu Rabus S, Izzettin F, Rabus M, Bilici M. Severe creatine kinase increase during quetiapine and mirtazapine treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;185(2):263-4.
- Smith RP, Puckett BN, Crawford J, Elliott RL. Quetiapine overdose and severe rhabdomyolysis. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24:343.
- Himmerich H, Ehrlinger M, Hackenberg M, Löhr B, Nickel T. Possible case of quetiapine induced rhabdomyolysis in a patient with depression treated with fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26:676-677.
- Bachmann CJ, Nicksch B, de Lange D, Theisen FM, Renschmidt H. Repeated creatine kinase elevation under treatment with quetiapine, clozapine and aripiprazole in an adolescent. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27:710-711.
- Packard K, Price P, Hanson A. Antipsychotic use and the risk of rhabdomyolysis. *J Pharm Pract* 2014;27(5):501-12.
- Star K, Iessa N, Almandil NB, Wilton L, Curran S, Edwards IR, Wong IC. Rhabdomyolysis reported for children and adolescents treated with antipsychotic medicines: a case series analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012; 22(6):440-451.
- Boot E, de Haan L, et al. Massive increase in serum creatine kinase during olanzapine and quetiapine treatment, not during treatment with clozapine. *Psychopharmacology* 2000; 150:347-348.
- Klein JP, Fiedler U, Appel H, Quante A, Jockers-Scherübl MC. Massive creatine kinase elevations with quetiapine: Report of two cases - A case report. *Pharmacopsychiatry* 2006;39(1):39-40.
- Merante A, Gareri P, Marigliano NM, De Fazio S, Bonacci E, Torchia C, Russo G, Lacroce P, Lacava R, Castagna A, De Sarro G, Ruotolo G. Laxative-induced rhabdomyolysis. *Clin Interv Aging* 2010;5:71-3.
- Dubey D, Sawhney A, Sharma A, Dubey D. Paroxysmal paralytic attacks secondary to excessive cola. *Clin Med Res* 2014;12(1-2):61-64.
- Kasap B, Soylu A, Cetin BS, Camlar SA, Türkmen MA, Kavukçu S. Acute kidney injury following hypokalemic rhabdomyolysis: complication of chronic heavy cola consumption in an adolescent boy. *Eur J Pediatr* 2010;169(1):107-111.
- Ditch SM, Tosh AK. A college student with muscle cramps and weakness. Diagnosis: Bulimia nervosa, purging subtype, complicated by rhabdomyolysis and acute renal failure. *Clin Pediatr (Phila)* 2013;52(8):770-3.
- Krahn LE, Lee J, Richardson JW, Martin MJ, O'Connor MK. Hypokalemia leading to torsades de pointes. Munchausen's disorder or bulimia nervosa? *Gen Hosp Psychiatry* 1997;19(5):370-7.
- Matrana MR, McDonald PF, Rostlund E. Severe hypokalemia and hematuria: a case of Munchausen's syndrome. *J La State Med Soc* 2011 Jan-Feb;163(1):21-5.
- Van den Bosch AE, van der Klooster JM, Zuidgeest DHM, Ouwendijk RJT, Dees A. Severe hypokalemic paralysis and rhabdomyolysis due to ingestion of liquorice. *J Med* 2005; 63:146-148 2.
- Chubachi A, Wakui H, Asakura K, Nishimura S, Nakamoto Y, Miura AB. Acute renal failure following hypokalemic rhabdomyolysis due to chronic glycyrrhizic acid administration. *Intern Med* 1992; 31:708-711
- Dubey D, Sawhney A, Sharma A. Paroxysmal paralytic attacks secondary to excessive cola. *Clin Med Res* 2014;12(1-2):61-4.
- Je R, Faunt JD. Excessive cola consumption as a cause of hypokalaemic myopathy. *Intern Med J* 2001; 31:317-318.