

Rabdomiolisis inducida por paliperidona: a propósito de un caso

Juan G. Fernández-Macho¹
Guadalupe Espárrago-Llorca²
Guadalupe R. Morales-Gómez³
Juan A. Guisado-Macias⁴

¹Médico Interno Residente de Psiquiatría del Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz

²Médico Adjunto de Psiquiatría del Equipo de Salud Mental de Ciudad Jardín de Badajoz

³Médico Adjunto de Medicina Interna del Hospital Infanta Cristina de Badajoz

⁴Médico Adjunto de Psiquiatría de la Unidad de Hospitalización Breve del Hospital Infanta Cristina de Badajoz

Correspondencia:
Juan G. Fernández-Macho
C/ San José, 41. Piso 2º
06200 Almendralejo (Badajoz). España
Correo electrónico: juanga1988@hotmail.es

Estimado Editor

La rabdomiolisis (Rb) es un síndrome clínico y bioquímico que aparece como consecuencia de la destrucción del músculo esquelético y la liberación al torrente sanguíneo de diversos componentes celulares, pudiendo ocasionar graves complicaciones. Puede ser provocada por diversas causas, siendo las más frecuentes: procesos mecánicos, como un traumatismo muscular directo o ejercicio físico intenso, tóxicos, consumo de diversos fármacos y drogas, infecciones y causas genéticas. Aunque los antipsicóticos no se encuentran entre los fármacos que producen frecuentemente Rb, se han descrito varios casos que establecen una relación directa entre ellos, tanto con el uso de antipsicóticos típicos como atípicos. Aunque, en estos casos, la Rb suele aparecer como síntoma de un síndrome neuroléptico maligno (SNM), en ocasiones lo hace de manera aislada. El mecanismo por el cual los antipsicóticos producen este raro efecto adverso no se conoce con seguridad y son necesarios más estudios al respecto, sin embargo, se ha señalado la posible implicación de algunas vías y receptores.

Presentamos el caso de una paciente que desarrolló un cuadro de Rb tras iniciar tratamiento con paliperidona oral. Realizamos una breve revisión sobre los casos de Rb que aparecen asociados al uso de antipsicóticos, en ausencia de un SNM.

Introducción

La rabdomiolisis (Rb) consiste en destrucción de músculo esquelético y liberación al torrente sanguíneo de diversos componentes celulares, entre ellos creatín-fosfoquinasa (CPK) y mioglobina^{1,2}.

Su presentación clínica es muy variable, debutando habitualmente con fiebre, náuseas, vómitos y debilidad mus-

cular; y pudiendo derivar en complicaciones graves, destacando insuficiencia o arritmias cardíacas y fallo renal agudo. Son signos característicos la coluria, elevación de CPK sérica y mioglobinuria^{2,3}.

Sus principales causas son el daño muscular directo, la práctica de ejercicio físico intenso, determinados fármacos (algunos de uso frecuente, como las estatinas), tóxicos, infecciones y defectos genéticos. En pacientes psiquiátricos, suele aparecer asociada al uso de la vía intramuscular, contención mecánica, distonía aguda o en el contexto de un episodio de agitación psicomotriz. El mero hecho de presentar un episodio psicótico agudo parece predisponer a Rb, probablemente por disfunciones musculares específicas presentes en los pacientes psicóticos, especialmente en aquellos con esquizofrenia^{1,4}. Podrían actuar como factores precipitantes de Rb inducida por antipsicóticos el uso concomitante de terapia electroconvulsiva (TEC), así como la aparición de discinesia tardía, polidipsia e hiponatremia¹.

Los antipsicóticos se encuentran entre los fármacos que provocan Rb con poca frecuencia, siendo ésta un efecto adverso raro y poco documentado. La Rb inducida por antipsicóticos suele cursar asociada a un síndrome neuroléptico maligno (SNM), aunque puede hacerlo de manera aislada. En ambos casos se da elevación de CPK, cursando el SNM, además, con hipertermia, inestabilidad autonómica y alteraciones cognitivas^{1,2}.

Los mecanismos por los cuales los antipsicóticos producen Rb son desconocidos^{1,2,5}, habiéndose propuesto algunas hipótesis. Es posible que los antipsicóticos, a través del antagonismo de receptores serotoninérgicos 5-HT_{2a}, incrementen intermitentemente la permeabilidad de la membrana celular miocítica en pacientes vulnerables, comprometiendo el consumo muscular de glucosa, provocando cambios en el sarcolema y aumentando la permeabilidad a CPK. Aunque sin haberse demostrado^{1,6,7}, según este mecanismo, los antipsicóticos con mayor afinidad por dichos receptores, entre los que se incluye Paliperidona, tendrían mayor incidencia de Rb. Un mecanismo alternativo sería el bloqueo de receptores de dopamina D₂ a nivel de las vías nigroestriadas, resultando en rigidez, parkinsonismo y acatisia¹.

Presentamos el caso de una paciente que desarrolló Rb tras iniciar tratamiento con Paliperidona oral (PO).

Descripción del caso

Paciente de 47 años de edad, soltera, residiendo sola tras traslado de ciudad por conflictividad familiar. Padre fallecido recientemente. Se encuentra de baja laboral por artrosis tarsiana, sin otros antecedentes médicos destacables, salvo hipercolesterolemia (sin tratamiento con estatinas) y apendicectomía. Niega consumo de tóxicos. Diagnosticada hace 15 años de psicosis reactiva breve y trastorno de personali-

dad clúster A, sin seguimiento ni tratamiento psiquiátricos por abandono. Requirió dos ingresos en unidad psiquiátrica de hospitalización breve, hace 9 y 15 años, ambos motivados por reanudaciones psicóticas.

Como antecedentes familiares, destaca un hermano diagnosticado de esquizofrenia, y la presencia de enfermedad mental no especificada en su madre y otros dos hermanos.

Durante nuestra valoración en urgencias, presenta clínica afectiva de hipotimia, y psicótica de suspicacia e ideas delirantes de contenido paranoide, ocasionando importante repercusión conductual, tendencia al aislamiento social y alteraciones del sueño y apetito.

Tras descartar consumo de tóxicos de manera analítica (incluyendo heroína y cocaína, entre otros), se procede al ingreso hospitalario con diagnóstico de trastorno psicótico no especificado, pautándose PO (6 mg/día) y Diazepam (10 mg/día). Durante el ingreso, se solicita interconsulta con Medicina Interna debido a la aparición de mialgias. Posteriormente, a los 9 días de ingreso, en analítica de control, se obtiene un valor de CPK de 1324 UI/l. En la misma analítica, se obtiene un valor de natremia dentro de límites normales (139 mmol/l). Tras descartar otras posibles causas de elevación de CPK, y la completa resolución del cuadro tras la suspensión de PO, llegamos al diagnóstico de Rb secundaria a PO. Se llevaron a cabo medidas de hidratación para evitar posibles complicaciones.

En la tabla 1 exponemos las variaciones del valor de CPK durante el ingreso, en relación con el tratamiento antipsicótico administrado.

Al alta, se realizó diagnóstico de reacción paranoide en paciente con trastorno de personalidad, y el tratamiento prescrito consistió en Quetiapina 100 mg/día y Diazepam 10 mg/día, además de ingesta líquida abundante.

Discusión

Aun siendo los antipsicóticos una causa rara de Rb, son varios los estudios publicados que sugieren la asociación entre ambos. La Rb como efecto secundario de los antipsicóticos suele acontecer asociada a un SNM, y más raramente, a un síndrome serotoninérgico. Algunos autores defienden la existencia de un SMN atípico o incompleto, una forma de escasa gravedad o síntomas incompletos que se ha relacionado con antipsicóticos atípicos⁸. Sin embargo, se han descrito casos de Rb asociada a antipsicóticos aislada^{1,2}.

En nuestra revisión, hemos encontrado varios estudios que describen casos de Rb inducida por antipsicóticos, concretamente Aripiprazol^{1,6,7}, Olanzapina oral e intramuscular, tanto a dosis normales como en sobredosis^{1,9}, Quetiapina a dosis normales y en sobredosis^{1,4,10-12}. Se han descrito casos

Tabla 1		
Variaciones de los valores de CPK en función de la modalidad y dosis de tratamiento antipsicótico administrado durante el ingreso		
Día de ingreso	CPK (UI/l)	Tratamiento antipsicótico
1	¿?	Paliperidona oral (6 mg/día)
9	1324	Paliperidona oral (9 mg/día)
10	1524	
14	1153	Paliperidona oral (6 mg/día)
15	750	Quetiapina (100 mg/día)
43	59	

de Rb inducida por otros antipsicóticos, pero estando presentes otros factores de riesgo de Rb, no quedando tan clara la relación causal directa entre ellos. Así, se ha descrito Rb inducida por Clozapina en presencia de litio, TEC o polidipsia psicógena; y Ziprasidona, en concomitancia con otros fármacos potencialmente inductores de Rb, tales como Estatinas y Mirtazapina¹. En cuanto a Risperidona, se han descrito casos en ausencia de otros factores de riesgo de Rb, y otros con ellos presentes^{1,5}. Con respecto a PO, sólo hemos encontrado dos estudios que hacían mención a Rb inducida por ella^{1,2}, siendo descritos, respectivamente, 5 y 1 casos, a dosis de 6 mg/día en el primer estudio (frente a los 9 mg/día usados en el caso que nosotros exponemos), y sin especificar dosis en el segundo. Otro estudio detectó mialgia como efecto secundario de Paliperidona parenteral en el 1% de pacientes estudiados frente a placebo, sin haberse determinado si dicho síntoma se encuadraba dentro de episodios de Rb o cursaba como síntoma aislado¹³. Packard y col. se consideran los primeros en demostrar la asociación entre Paliperidona y Rb, en una reciente y magnífica revisión en la que analizaron un total de 673 casos de pacientes con Rb, procedentes de varios estudios, recogidos entre Enero de 2009 y Octubre de 2011, de los cuales el 10,5% eran provocados por antipsicóticos¹.

El uso simultáneo de varios antipsicóticos y las dosis antipsicóticas altas parecen predisponer a Rb^{1,2}. Al respecto, un estudio demuestra correlación positiva entre los valores de CPK y la dosis de Olanzapina ingerida¹⁴.

La poca frecuencia de Rb inducida por antipsicóticos, sumada a la baja especificidad de los síntomas, contribuyen a la dificultad de su diagnóstico². Consideramos fundamental conocer sus posibles causas, así como los signos y síntomas característicos, de cara a adquirir una actitud de sospecha ante la aparición de anomalías analíticas, principalmente, elevación de CPK sérica y mioglobulinuria. En nuestro caso, fue la mialgia el síntoma que nos hizo sospechar el cuadro de Rb que, posteriormente, confirmamos con parámetros analíticos. Sin ser frecuente, la biopsia de músculo esquelético puede ser usada para confirmar el diagnóstico en casos dudosos.

El periodo entre el inicio del tratamiento antipsicótico y el inicio de la Rb podría diferir bastante de un caso a otro, lo que dificulta aún más el diagnóstico. Según distintos estudios^{2,9}, se hallaron casos en un rango comprendido entre los 2-5 días y los 1,5-2 años posteriores al inicio del tratamiento antipsicótico. En general, se admite una relación causal entre Rb y un antipsicótico por una secuencia temporal compatible tras su administración, y porque se resuelve tras la retirada del fármaco¹⁰. La retirada del fármaco de sospecha, así como una rápida y agresiva intervención terapéutica contribuyen a evitar posibles complicaciones². En nuestro caso, la simple retirada del antipsicótico favoreció la resolución del cuadro.

Exponemos, como limitación a nuestro caso, no haber solicitado mioglobulinuria para estudiar la posible afectación renal de nuestra paciente, aunque cabe aclarar que la alteración de dicho parámetro no es necesaria para confirmar el diagnóstico de Rb⁹.

Consideramos necesarias más investigaciones para determinar qué antipsicóticos tienen un riesgo mayor de inducir Rb, y los mecanismos implicados.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Packard K, Price P, Hanson A. Antipsychotic Use and Risk of Rhabdomyolysis. *J Pharm Pract.* 2014 Jan 15.
2. Star K, Iessa N, Almandil NB, Wilton L, Curran S, Edwards IR, et al. Rhabdomyolysis reported for children and adolescents treated with antipsychotic medicines: a case series analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2012;22:440-51.
3. Elsayed EF, Reilly RF. Rhabdomyolysis: A review, with emphasis on the pediatric population. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:7-18.
4. Velasco-Montes J, Oriñuela-González I, Sanjuán-López AZ. Rhabdomyolysis secondary to quetiapine. *Actas Esp Psiquiatr.* 2012;40:97-9.
5. Risperidone: rhabdomyolysis. *Prescrire Int.* 2013;22:128.
6. Chang KY, Wu YF. Aripiprazole-associated rhabdomyolysis in a patient with schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2011;23:E51.
7. Marzetti E, Bocchino L, Teramo S, Scudieri G, Aulisa AG. Rhabdomyolysis in a patient on aripiprazole with traumatic hip prosthesis luxation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2012;24:E40-E41.
8. Espino García A, Madrid Valls M, Mur Garcés R, Nadal Braqué N. Malignant neuroleptic syndrome linked to haloperidol. *Aten Primaria.* 2001 May 31;27(9):677.
9. Karakaya P, Yis U, Kurul SH, Türkmen MA. Rhabdomyolysis associated with olanzapine treatment in a child with Autism. *Pediatr Emerg Care.* 2010;26:41-2.
10. Ceri M, Unverdi S, Altay M, Duranay M. Comment on: low-dose quetiapine-induced severe rhabdomyolysis. *Ren Fail.* 2011;33:463-4.
11. Dickmann JR, Dickmann LM. An uncommonly recognized cause of rhabdomyolysis after quetiapine intoxication. *Am J Emerg Med.* 2010;28:1060.
12. Stephani C, Trenkwalder C. Rhabdomyolysis after low-dose quetiapine in a patient with Parkinson's disease with drug-induced psychosis: a case report. *Mov Disord.* 2010;25:790-1.
13. Pandina GJ, Lindenmayer JP, Lull J, Lim P, Gopal S, Herben V, et al. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of Paliperidone Palmitate in adults with acutely exacerbated Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30:235-44.
14. Warring WS, Wrate J, Bateman DN. Olanzapine overdose is associated with acute muscle toxicity. *Hum Exp Toxicol.* 2006;25(12):735-40.