

## Rabdomiolisis y falla renal aguda en un paciente con trastorno depresivo recurrente tratado con escitalopram y quetiapina

Luis Orozco-Cabal<sup>1</sup>, Carlos Gómez-Restrepo<sup>2</sup>  
Martha Patricia Rodríguez-Sánchez<sup>3</sup>

### Resumen

**Objetivo:** Describir un caso de rabdomiolisis y falla renal aguda asociado a la administración de quetiapina y escitalopram en un adulto joven en tratamiento por depresión recurrente. **Métodos:** Descripción detallada del paciente y de su enfermedad actual, y revisión no sistemática de la literatura relevante. **Resultados:** Sujeto de 35 años con antecedentes de trastorno depresivo para el cual recibía escitalopram y quetiapina; presenta síntomas consistentes con rabdomiolisis y falla renal aguda luego de ingerir una sobredosis (900 mg) de quetiapina. La quetiapina y otros antipsicóticos han sido asociados a rabdomiolisis con o sin falla renal aguda. Igualmente, antidepresivos han sido asociados con episodios similares. El mecanismo que media tal asociación no ha sido encontrado. **Conclusiones:** Los antipsicóticos y los antidepresivos están asociados a rabdomiolisis en individuos con susceptibilidad biológica. Los efectos tóxicos de la serotonina pueden estar involucrados en tal asociación. Lo anterior obliga a su empleo cuidadoso en pacientes en riesgo de hiperfunción serotoninérgica.

**Palabras clave:** medicamentos antipsicóticos, mioglobinuria, serotonina.

**Title: Rhabdomyolysis and Acute Renal Failure in a Recurrent Depressive Patient Treated with Escitalopram and Quetiapine: Case Report**

### Abstract

**Objective:** To describe a case of quetiapine- and escitalopram-associated rhabdomyolysis and secondary acute renal failure in a young adult suffering from recurrent depression. **Methods:** detailed clinical description of the subject's case and relevant literature was reviewed. **Results:** A 35-year old male suffering from recurrent major depression treated with quetiapine and escitalopram, developed rhabdomyolysis and acute renal failure after ingesting an overdose of quetiapine (900 mg). Quetiapine and other antipsychotics have been related with rhabdomyolysis with or without renal failure in association or not with neuroleptic malignant syndromes.

<sup>1</sup> Médico, doctor en neurociencias, residente de Psiquiatría, Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Médico psiquiatra, psicoanalista, MSc en Epidemiología Clínica. Profesor del Departamento de Psiquiatría y Salud Mental y director del Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup> Médica internista, nefróloga. Unidad de Nefrología, profesora asistente, Departamento de Medicina Interna de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Similarly, antidepressant medications, specially venlafaxine but not escitalopram, have been associated with rhabdomyolysis. However, the exact mechanisms involved in this association have are not clear. *Conclusions:* Antipsychotic and antidepressant medications have been associated with rhabdomyolysis in vulnerable subjects. Serotonin-mediated toxicity has been proposed as a plausible etiological factor in these cases. Thus, psychotropic medications involving this neurotransmitter should be used cautiously in subjects at risk for serotonin hyperactivity.

**Key words:** Antipsychotic agents, myoglobinuria, serotonin

## Introducción

La complejidad y multiplicidad de los mecanismos neurobiológicos involucrados en la génesis y curso de los trastornos de ansiedad y del afecto (1), la reducida efectividad de los antidepressivos como monoterapia (2) y el reconocimiento progresivo del impacto vital que estos trastornos tienen sobre la funcionalidad de quienes los padecen (3) son sólo algunos de los factores que han favorecido la prescripción de combinaciones de psicofármacos pertenecientes a grupos terapéuticos diferentes. Específicamente, la combinación de inhibidores selectivos de la serotonina con antipsicóticos atípicos y de éstos entre sí ha sido incluida en múltiples guías de práctica clínica como segunda o tercera línea de tratamiento para los trastornos del afecto y de ansiedad (4), dada la evidencia de su efectividad a pesar de los potenciales efectos adversos (5). Aquí se reporta el caso de un paciente adulto en tra-

tamiento por un trastorno depresivo con escitalopram y quetiapina, quien durante el tratamiento y luego de un aumento de la dosis de quetiapina presenta un episodio severo de rabdomiolisis con consecuencias graves para su salud.

## Reporte de caso

Hombre de 35 años de edad, mestizo, natural y procedente de Bogotá, quien desde los 17 años presenta múltiples episodios depresivos mayores. Ha recibido tratamiento con diversos medicamentos inhibidores de la recaptación de serotonina y antidepressivos tricíclicos, sin una reducción significativa de los síntomas. Ha asistido a psicoterapia de manera intermitente. Desde hace un año el paciente presenta exacerbación del ánimo triste, irritabilidad, ansiedad flotante, ideas de minusvalía y desesperanza, alteraciones de la concentración, sueño poco reparador y disminución del apetito. Viene recibiendo manejo farmacológico con escitalopram 20 mg QID, quetiapina 300 mg QID y clonazepam 1 mg BID, con control parcial de la intensidad de los síntomas.

Unos días antes de consultar con nuestra institución, presenta aumento de la ansiedad e insomnio de conciliación asociado a la suspensión abrupta del clonazepam. Ante esta sintomatología, decide tomar una dosis adicional de quetiapina de 300 mg, seguida de 300 mg la mañana antes de su ingreso. Minutos luego de su tercera dosis, presenta un epi-

sodio no presenciado de pérdida de la conciencia. Los familiares relatan que luego del episodio el paciente presenta comportamiento agresivo heterodirigido, presenciado también por el servicio paramédico llamado a su casa, para lo cual le administran haloperidol 5 mg y midazolam 5 mg intramusculares.

Como antecedentes de importancia están una cefalea primaria tipo migraña sin aura, sin tratamiento; una hernia discal a nivel de L5 en tratamiento sintomático con antiinflamatorios no esteroideos. A la revisión por sistemas a su ingreso el paciente refirió fatiga, astenia, hiporexia, náuseas, vómito ocasional y pérdida de peso no cuantificada.

A su ingreso al servicio de urgencias, el paciente se encuentra ligeramente sedado y sin otros cambios al momento de su examen físico. Los exámenes paraclínicos revelaron elevación de los azoados, enzimas hepáticas y creatinina-fosfoquinasa (CPK, Tabla 1), por lo que se inicia tratamiento para una falla renal aguda secundaria a una probable rabdomiolisis de etiología multifactorial. No obstante, el paciente tiene una evolución torpida de su estado general, junto con oliguria, signos físicos de sobrecarga hídrica, elevación de azoados. Es valorado por el servicio de nefrología, donde indican hemodiálisis para manejo de una falla renal aguda. Luego de dos sesiones, presenta mejoría gradual de su estado clínico, diuresis y azoados. También es valorado por el servicio de psiquiatría de enlace,

donde descartan un posible intento suicida, síndrome neuroléptico maligno y síndrome serotoninérgico, e inician tratamiento con mirtazapina para control de ansiedad, buscando sedación nocturna. La medicación es tolerada adecuadamente. Luego de su estabilización el paciente es dado de alta. Adicionalmente, durante su hospitalización se documenta bacteremia por microorganismos gram positivos probablemente secundarios al catéter central, la cual es tratada satisfactoriamente. En múltiples ocasiones se reinterroga al paciente y a su madre acerca del episodio de alteración de la conciencia que motivó el llamado al servicio, pero no es claro si se trató de un episodio convulsivo auténtico.

## Discusión

La rabdomiolisis es un trastorno metabólico de las células del músculo esquelético o miocítico, que ocasiona lisis de la membrana celular o sarcolema, con la resultante fuga de enzimas, fósforo, potasio y mioglobina a la sangre; esta última es filtrada por los glomérulos y cuando aparece en la orina se denomina mioglobinuria. Este síndrome clínico resulta de la necrosis aguda de la fibra muscular estriada esquelética, con el subsecuente vaciamiento de su contenido al intersticio y la circulación (6). Electrolitos, proteínas sarcoplásmicas y mioglobina son tan sólo algunos de los contenidos vertidos a compartimento extracelular luego de una lesión estructural del

*Tabla 1. Parámetros de función renal, hepática y cretinin-fosfocinasa diarios durante el tratamiento intrahospitalario*

Parámetro	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Creatinina	1,64	2,36	4,60	5,76	4,15	5,09	5,83	8,76	5,24	5,23	4,31	3,99	2,27
BUN	16,30	17,70	24,80	33,80	16,70	22,60	25,90	30,50	33,80	40,20	43,60	28,70	18,7
CPK	>1.600	>1.600	>1.600	43.930	18.943	9.401		3.463	3.150	738			205
TGO	423	376			179	132					30		
TGP	53	50			58	53					35		

BUN: Nitrógeno ureico, CPK: Cretinin-fosfocinasa, TGO: Aspartato aminotrasferasa, TGP: Alanina aminotrasferas.

miocito y el vertimiento se asocia con el desarrollo de síntomas y signos sistémicos característicos como debilidad muscular, mialgias y coluria (7). La falla renal aguda asociada a la mioglobinuria es la complicación más severa de la rabdomiolisis, con una incidencia en pacientes hospitalizados de hasta 46%, siendo mayor en sujetos con historia de abuso de sustancias psicoactivas y alcohol (8). Sus causas son múltiples y han sido recientemente categorizadas por Bosch y colaboradores (6) en los siguientes grupos: traumáticas o por compresión muscular, por agotamiento o hipoxia muscular, como las resultantes de los episodios de convulsiones prolongadas o en el síndrome de abstinencia alcohólica, alteraciones genéticas en el metabolismo muscular o endocrinopatías, infecciones virales o bacterianas, alteraciones en la regulación de la temperatura corporal, trastornos metabólicos o hidroelectrolíticos, medicamentos y toxinas (6).

Un estudio poblacional (8) de los factores etiológicos asociados a rabdomiolisis en 475 pacientes reveló que las miotoxinas son la causa más frecuente de rabdomiolisis, junto con las sustancias de abuso (cocaína, heroína, MDMA) y el alcohol, así como medicamentos de prescripción, siendo responsables de 34% y 11% de los casos, respectivamente. Con respecto a los medicamentos asociados a rabdomiolisis, este mismo estudio reveló que los antipsicóticos, las estatinas (atorvastatina: cerivastatina, lovastatina, simvastatina), los inhibidores selectivos de la serotonina y la zidoviduna fueron los medicamentos con más eventos reportados. Otros medicamentos asociados a rabdomiolisis en este estudio fueron la colchicina, el litio, los antihistamínicos, el ácido valproico, el leuprolide, las anfetaminas, la amiodarona y el omeprazol. El estudio también demostró que el grupo de pacientes con rabdomiolisis asociada a síndrome neuroléptico maligno

fue alto, siendo este el único factor etiológico presente y con alta tasa de recurrencia en 26% de los casos. Sus resultados fueron similares a los porcentajes reportados por estudios previos acerca de los factores etiológicos de la rabdomiolisis respecto a los efectos tóxicos de medicamentos de prescripción (9,11).

En el caso de los antipsicóticos, existen numerosos casos reportados de rabdomiolisis no asociados a síndrome neuroléptico maligno en pacientes tratados con haloperidol (12), olanzapina (13), clozapina (14), risperidona asociada con estatinas (15), quetiapina (16-19) y ziprasidona (20-23). De igual manera, se han reportado casos de elevación masiva y transitoria de la CPK en pacientes clínicamente estables, sin síndrome neuroléptico maligno o trauma muscular o síntomas musculares, tratados con antipsicóticos (clozapina, loxapina, melperona, risperidona, olanzapina y haloperidol) sin mioglobulinuria (24). Lo anterior sugiere que algunos antipsicóticos tienen un efecto deletéreo sobre la fisiología muscular y están asociados en grados variables de disfunción del miocito y rabdomiolisis.

La variabilidad de los reportes y la falta de consistencia en los medicamentos sugieren que existen factores de vulnerabilidad individual que intervienen el desarrollo de la disfunción muscular en presencia de antipsicóticos. Otros han propuesto basados en estudio en roedores, que la acumulación de serotonina en el miocito puede jugar un papel en el desarrollo de la

lesión muscular en estos pacientes (24,25). No obstante, el mecanismo fisiopatológico que media esta asociación no ha sido esclarecido aún.

A favor de un mecanismo mediado por aminas biógenas, incluidas la serotonina, están los reportes de rabdomiolisis asociados a la administración de antidepresivos de acción dual e inhibidores de la recaptación de serotonina. Específicamente, se han reportado asociaciones entre rabdomiolisis y sobredosis de venlafaxina (26,27), el uso concomitante de fluoxetina, triptanos e hipericum (28), hiponatremia asociada a paroxetina (29) y sertralina (30), pero no con escitalopram. Este último reporte es de especial interés porque revela una susceptibilidad específica asociada a sertralina y al desarrollo de rabdomiolisis en un individuo mayor con depresión en quien la alternativa segura fue escitalopram (30).

Aunque es difícil de establecer una asociación directa entre la sobredosis de quetiapina y rabdomiolisis, consideramos que en este caso el antipsicótico es un factor etiológico probable, dados los reportes previos arriba revisados y la ausencia de otros factores causales probables de rabdomiolisis en este paciente. Desafortunadamente, no podemos excluir la posible contribución de un episodio oculto, dado que no fue presenciado por una fuente fidedigna y no se realizaron estudios conducentes a confirmar la ocurrencia de un episodio convulsivo (ej., mediciones seriadas de prolactina). Es posible

que la administración concomitante de una sobredosis de quetiapina y de escitalopram fuera el factor etiológico de la lesión muscular; no obstante, consideramos que la probabilidad de esta asociación es baja, si tenemos en cuenta que no ha habido casos de rabdomiolisis asociada a escitalopram y a la combinación escitalopram-quetiapina o con cualquier otro antipsicótico. No descartamos factores de vulnerabilidad individual que hasta el momento sean desconocidos en el paciente o en casos similares.

Finalmente, la interpretación de las asociaciones causales involucradas en este caso tiene importantes limitaciones inherentes a los reportes de caso y la generalización de relaciones a partir de observaciones individuales. Lo anterior obliga a que las inferencias hechas en este reporte deban ser cuidadosamente interpretadas. No obstante, todo reporte de caso constituye una fuente invaluable de hipótesis cuya veracidad y validez debe ser confirmada con estudios adecuadamente diseñados para tal fin.

## Referencias

1. Ressler KJ, Mayberg HS. Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic. *Nat Neurosci*. 2007;10(9):1116-24.
2. Ghaemi SN. Why antidepressants are not antidepressants: STEP-BD, STAR\*D, and the return of neurotic depression. *Bipolar Disord*. 2008; 10(8):957-68. Review.
3. López AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL (eds). *Global burden of disease and risk factors*. Washington: The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2006.
4. Fava M, Rush AJ. Current status of augmentation and combination treatments for major depressive disorder: a literature review and a proposal for a novel approach to improve practice. *Psychother Psychosom*. 2006;75(3):139-53.
5. Tranulis C, Skalli L, Lalonde P, Nicole L, Stip E. Benefits and risks of antipsychotic polypharmacy: an evidence-based review of the literature. *Drug Saf*. 2008;31(1):7-20.
6. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2009;361(1):62-72.
7. Stillwell SB. *Quick critical care reference*. 3rd ed. St Louis: Mosby; 1998.
8. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(6):377-85.
9. Blanco JR, Zabalza M, Salcedo J, Echeverría L, García A, Vallejo M. Rhabdomyolysis on infectious and noninfectious causes. *South Med J*. 2002;95(5):542-4.
10. Koffler A, Friedler RM, Massry SG. Acute renal failure due to nontraumatic rhabdomyolysis. *Ann Intern Med*. 1976;85(1):23-8.
11. Grossman RA, Hamilton RW, Morse BM, Penn AS, Goldberg M. Nontraumatic rhabdomyolysis and acute renal failure. *N Eng J Med*. 1974;291(16):807-11.
12. Marinella MA. Rhabdomyolysis associated with haloperidol without evidence of NMS. *Ann Pharmacother*. 1997;31(7-8):927-8.
13. Rosebraugh CJ, Flockhart DA, Yasuda SU, Woosley RL. Olanzapine-induced rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother*. 2001;35(9):1020-3.
14. Scelsa SN, Simpson DM, McQuiston HL, Fineman A, Ault K, Reichler B. Clozapine-induced myotoxicity in patients with chronic psychotic disorders. *Neurology*. 1996;47(6):1518-23.
15. Patier JL, Ferrere F, Moreno-Cobo MA, Echaniz A. [Rhabdomyolysis caused by the association of simvastatin and risperidone]. *Med Clin (Barc)*. 2007;129(11):439. Spanish.



16. 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(6):782-3.
17. Plesnicar BK, Lasic JK, Plesnicar A. Quetiapine and elevated creatine phosphokinase (CK). *Pharmacopsychiatry.* 2007;40(5):203-4.
18. 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(6):676-7.
19. Smith RP, Puckett BN, Crawford J, Elliott RL. Quetiapine overdose and severe rhabdomyolysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24(3):343.
20. Linares LA, Golomb BA, Jaojoco JA, Sikand H, Phillips PS. The modern spectrum of rhabdomyolysis: drug toxicity revealed by creatine kinase screening. *Curr Drug Saf.* 2009;4(3):181-7.
21. Yang SH, McNeely MJ. Rhabdomyolysis, pancreatitis, and hyperglycemia with ziprasidone. *Am J Psychiatry.* 2002;159(8):1435.
22. Zaidi AN. Rhabdomyolysis after correction of hyponatremia in psychogenic polydipsia possibly complicated by ziprasidone. *Ann Pharmacother.* 2005;39(10):1726-31.
23. Akkaya C, Sarandol A, Sivrioglu EY, Kotan Z, Kirli S. A patient using ziprasidone with polydipsia, seizure, hyponatremia and rhabdomyolysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006;30(8):1535-8.
24. Meltzer HY, Cola PA, Parsa M. Marked elevations of serum creatine kinase activity associated with antipsychotic drug treatment. *Neuropsychopharmacology.* 1996;15(4):395-405.
25. Narukami H, Yoshioka K, Zhao J, Miike T. Experimental serotonin myopathy as an animal model of muscle degeneration and regeneration in muscular dystrophy. *Acta Neuropathol.* 1991;81(5):510-6.
26. Wilson AD, Howell C, Waring WS. Venlafaxine ingestion is associated with rhabdomyolysis in adults: a case series. *J Toxicol Sci.* 2007;32(1):97-101.
27. Flanagan RJ. Fatal toxicity of drugs used in psychiatry. *Hum Psychopharmacol.* 2008;23 Suppl 1:43-51.
28. Bonetto N, Santelli L, Battistin L, Cagnin A. Serotonin syndrome and rhabdomyolysis induced by concomitant use of triptans, fluoxetine and hypericum. *Cephalalgia.* 2007;27(12):1421-3.
29. Portilla-Botelho M, Ortega-Carnicer J, Gómez-Grande ML, Martín-Rodríguez C. [Paroxetine-induced severe hyponatremic rhabdomyolysis]. *Med Intensiva.* 2008;32(7):365-6. Spanish.
30. Gareri P, Segura-García C, De Fazio P, De Fazio S, De Sarro G. Sertraline-induced rhabdomyolysis in an elderly patient with dementia and comorbidities. *Ann Pharmacother.* 2009;43(7):1354-9.

*Conflictos de interés: Carlos Gómez Restrepo y Martha Patricia Rodríguez-Sánchez no reportan conflictos de interés en este artículo.*

*Luis Orozco-Cabal es consultor médico para Tecnofarma S. A.*

*Recibido para evaluación: 20 de septiembre del 2009*

*Aceptado para publicación: 5 de mayo del 2010*

*Correspondencia*

*Carlos Gómez-Restrepo*

*Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística*

*Pontificia Universidad Javeriana*

*Carrera 7 No. 40-62, Bogotá, Colombia*

*cgomez@javeriana.edu.co*