



## Hipernatremia severa y rabdomiólisis por síndrome neuroléptico maligno

### Severe hypernatremia and rhabdomyolysis due to malignant neuroleptic syndrome.

José Mauricio García-Habeych,<sup>1</sup> Marco R Agudelo,<sup>2</sup> Juan Pablo Báez-Duarte,<sup>2</sup> Sergio Andrés Mendiñeta-Giacomatto,<sup>2</sup> Ricardo Antonio Solano-González<sup>2</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La hipernatremia y rabdomiólisis son afecciones que se asocian por separado con mortalidad y complicaciones hospitalarias. Su manifestación combinada es infrecuente y se han descrito múltiples causas.

**CASO CLÍNICO:** Paciente masculino de 18 años de edad que padeció hipernatremia severa asociada con rabdomiólisis secundaria a la administración de haloperidol complicada por un síndrome neuroléptico maligno.

**CONCLUSIONES:** La rabdomiólisis-hipernatremia es una afección clínica infrecuente que requiere la aproximación individual de cada caso para su correspondiente tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** Hipernatremia; rabdomiólisis; deshidratación severa; haloperidol.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Hypernatremia and rhabdomyolysis are clinical entities that are associated separately with mortality and hospital complications. Its combined presentation is infrequent and multiple etiologies have been described.

**CLINICAL CASE:** An 18-year-old male patient who had severe hypernatremia associated with rhabdomyolysis secondary to haloperidol complicated by a neuroleptic malignant syndrome.

**CONCLUSIONS:** Rhabdomyolysis-hypernatremia is an infrequent clinical illness requiring the individual approach of each case for its corresponding treatment.

**KEYWORDS:** Hypernatremia; Rhabdomyolysis; Severe dehydration; Haloperidol.

<sup>1</sup> Internista.

<sup>2</sup> Médico.

Servicio de Urgencias, Unidad de monitorización continua, Hospital Universitario de Santander, Santander, Colombia.

**Recibido:** 4 de enero 2019

**Aceptado:** 11 de marzo 2019

#### Correspondencia

Jose Mauricio Garcia Habeych  
josgarha@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como

García-Habeych JM, Agudelo MR, Báez-Duarte JP, Mendiñeta-Giacomatto SA, Solano-González RA. Hipernatremia severa y rabdomiólisis por síndrome neuroléptico maligno. Med Int Méx. 2020 enero-febrero;36(1):107-112. <https://doi.org/10.24245/mim.v36i1.2837>

## ANTECEDENTES

Las alteraciones del sodio sérico son trastornos frecuentemente encontrados en el paciente ambulatorio y hospitalizado,<sup>1</sup> pero la hipernatremia, sodio sérico > 145 mEq/L, solo afecta a 3% de los pacientes admitidos en urgencias<sup>2</sup> con aumento de la mortalidad hospitalaria incluso de 52%.<sup>2</sup> La rabdomiólisis es una situación crítica que puede amenazar la vida del paciente<sup>3</sup> y junto a la hipernatremia es de origen multifactorial. La manifestación de hipernatremia extrema con rabdomiólisis en adultos es una afección clínica infrecuente, con fisiopatología no clara y tratamiento no definido. En este artículo se comunica un caso de rabdomiólisis e hipernatremia por síndrome neuroléptico maligno secundario a la administración de haloperidol.

## CASO CLÍNICO

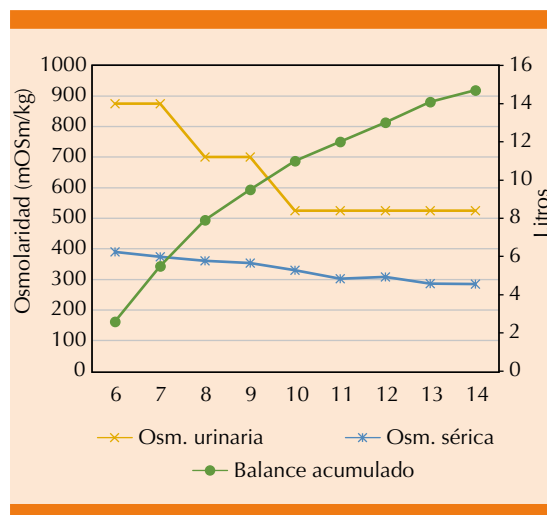
Paciente masculino de 18 años de edad, quien ingresó al servicio de Urgencias por accidente de tránsito contra automóvil en calidad de conductor de bicicleta. Fue valorado por servicios quirúrgicos de Cirugía general, Neurocirugía y Cirugía plástica, con hallazgo al examen físico de herida contundente con pérdida de continuidad de la piel y bordes irregulares de 5 cm de largo supraciliar izquierda con manejo de sutura y quemadura grado 2 por excoiación en la región cigomático temporal izquierda de 10 x 7 cm y estado de somnolencia con escala de Glasgow total de 10/15 (ocular 3, verbal 2, motora 5). Se descartó por clínica y estudios de tomografía fractura de cráneo, lesiones hemorrágicas intracraneales, fractura de huesos del cráneo, contusiones pulmonares o lesiones intraabdominales. Durante las primeras 24 horas de observación médica el paciente se tornó agitado y agresivo, por lo que se administró midazolam 5 mg vía endovenosa en dos oportunidades con control parcial de la agitación, pero debido a su persistencia, el servicio de Psiquiatría indicó

iniciar haloperidol a dosis de 10 mg vía endovenosa cada 8 horas durante 48 horas, con control de la agitación.

Durante el cuarto día de hospitalización el paciente logró control de la agitación, pero tenía estado neurológico semejante al del ingreso, con aparición de fiebre, por lo que los servicios quirúrgicos tratantes indicaron estudio de radiografía de tórax y parcial de orina, sin evidencia de foco infeccioso e inician tratamiento antibiótico con piperacilina-tazobactam 4.5 g vía endovenosa cada 8 horas. Al sexto día se solicitó valoración por nuestro servicio encontrando al paciente con estado de estupor, escala de Glasgow 9/15 (ocular 3, verbal 2, motora 4), mucosa oral seca, con restricción física mediante ataduras de las cuatro extremidades y sin acompañantes. Debido a la persistencia del estado de consciencia y previa tomografía de cráneo que descartó eventos hemorrágicos o isquémicos cerebrales, se indicaron estudios bioquímicos que revelaron sodio sérico de 181 mEq/L y aumento de la relación nitrógeno ureico en sangre/creatinina sérica (**Cuadro 1**). Se consideró que la fiebre y la alteración neurológica se debían a hipernatremia crónica que en contexto de traumatismo cráneo-encefálico permite sospechar diabetes insípida central, se inició la reposición de agua libre con dextrosa en agua destilada a 5% 130 cc/h considerando un déficit de agua de 7.8 L y se indicaron estudios de orina para cálculo de osmolaridad urinaria, además, se suspendió la piperacilina-tazobactam debido al reporte de procalcitonina negativa. Los exámenes en orina descartaron diabetes insípida debido a osmolaridad urinaria calculada de 875 mOsm/kg que supera la sérica siendo de 390 mOsm/kg (**Figura 1**). Se inicia la búsqueda de causas de hipernatremia crónica con función de concentración renal preservada, con reportes de glucosa sérica normal, perfil lipídico normal, pero hallazgo de creatinina fosfocinasa (CPK) de 10.579 (8-190) U/L (**Figura 2**). Se consideró deshidratación severa por el estado neurológico

**Cuadro 1.** Resultados de los estudios de laboratorio

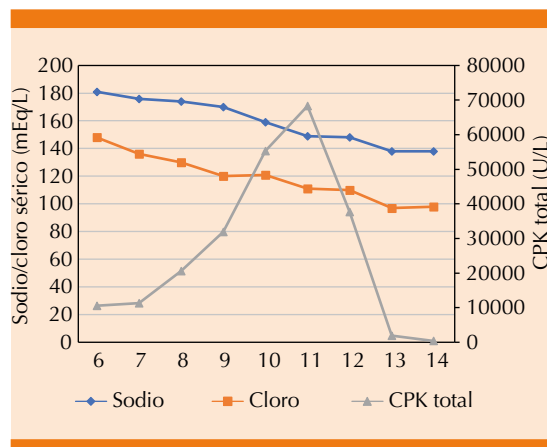
|                                                  | Día de hospitalización |      |      |      |      |      |
|--------------------------------------------------|------------------------|------|------|------|------|------|
| Estudios de laboratorio                          | 6                      | 7    | 8    | 9    | 11   | 15   |
| Creatinina sérica (0.67-1.17 mg/dL)              | 0.72                   | 1.09 | 0.88 |      | 0.48 | 0.42 |
| Nitrógeno ureico en sangre (6-20 mg/dL)          | 64.2                   | 24.7 | 24.7 |      | 13.9 | 8.1  |
| Lactato deshidrogenasa (135-250 U/L)             | 765                    |      | 1328 | 1762 | 2042 | 650  |
| Procalcitonina (0-0.25 ng/mL)                    |                        |      | 0.2  |      |      |      |
| TSH (0.25-5 U/mL)                                |                        |      |      | 1.94 |      |      |
| T4 libre (12-22 pmol/L)                          |                        |      |      | 8.53 |      |      |
| Hormona luteinizante (0.70- 7.40 mUI/mL)         |                        |      |      |      | 1.97 |      |
| Hormona folículo estimulante (1.00-14.00 mUI/ML) |                        |      |      |      | 3.8  |      |
| Hormona del crecimiento (< 7.2 ng/mL)            |                        |      |      |      | 2.1  |      |
| Prolactina (3-25 ng/dL)                          |                        |      |      |      | 1.71 |      |

**Figura 1.** Comportamiento de osmolaridad. Se observa descenso de la osmolaridad sérica y urinaria al corregirse el déficit de agua corporal total del paciente, el teórico de 7.8 L, pero el déficit renal de 14 L.

alterado, la administración de cristaloides no balanceados para hidratación y de piperacilina tazobactam, siendo la elevación de CPK total secundaria al traumatismo. Al octavo día de tratamiento se observó mejoría de las concentraciones de sodio, osmolaridades séricas y urinarias, pero la CPK tuvo aumento marcado

(Figura 2), lo que hizo descartar la posibilidad de que la rabdomiólisis fuera secundaria al traumatismo. Se consideró iniciar esteroides a dosis altas sospechando enfermedad inflamatoria muscular, pero en conjunto con el servicio de Reumatología se descartó por hallazgos clínicos no compatibles. No se administró solución bicarbonatada para no empeorar la hipernatremia que había mostrado disminución. Se revisó la historia clínica considerando la posibilidad de síndrome neuroléptico maligno y riesgo-beneficio; se inició bromocriptina a dosis de 5 mg por sonda enteral cada 8 horas continuando la hidratación con dextrosa a 5% en agua destilada. Al día 10 de hospitalización, después de iniciar bromocriptina, se observó mejoría parcial del estado de conciencia dado por estado de alerta con escala de Glasgow 14/15 (ocular 4, verbal 4, motor 6), consumo de alimentos, pero llamó la atención que el paciente nunca solicitó líquidos para su consumo.

Durante el día 13 hubo mejoría absoluta del estado neurológico del paciente, interactuaba con el personal, mantenía conversaciones y solicitaba en gran cantidad líquidos para su consumo. Debido a la mejoría clínica y paraclínica se autorizó su traslado a sala de hospitalización general, de



**Figura 2.** Comportamiento bioquímico. Desde el inicio de tratamiento hubo descenso de la concentración de sodio y cloro sérico, pero aumento progresivo de la CPK total, hasta que al día 8 de hospitalización se inició bromocriptina con descenso progresivo y normalización de la CPK total. CPK: creatinina fosfoquinasa.

donde egresó al día 15 sin complicaciones, con alivio del trastorno electrolítico, deshidratación corregida con equilibrio acumulado de líquidos positivo de 14 L sin signos de sobrecarga hídrica y controles médicos ambulatorios.

## DISCUSIÓN

La hipernatremia, a pesar de ser un trastorno bioquímico infrecuente,<sup>2</sup> tiene un efecto clínico importante debido a que aumenta la estancia hospitalaria y el riesgo de mortalidad intrahospitalaria [OR 22.1 (intervalo de confianza 17.3-28.2)].<sup>2</sup> Ésta puede iniciar por dos mecanismos, pérdida de agua libre de electrolitos o aumento en el aporte de sodio.<sup>4</sup> Debido al traumatismo craneoencefálico se sospechó diabetes insípida, pero al documentar la osmolaridad urinaria aumentada, superior a la sérica, se confirmó la capacidad de concentración renal, lo que descartó este diagnóstico. Se consideró un aporte excesivo de sodio, debido a la administración de solución salina 0.9% como

líquido de mantenimiento y como diluyente de medicamentos puede generar un aporte medio de 197 mEq de sodio al día,<sup>5</sup> más cuando se administran medicamentos con alta concentración de sodio, como la piperacilina tazobactam que contiene 9.4 mEq de sodio por 4 g de piperacilina,<sup>6</sup> pero el paciente solo recibió cuatro dosis de piperacilina tazobactam, por lo que no teníamos claridad de la causa de la hipernatremia.

La rabdomiólisis es un indicador de destrucción muscular,<sup>3</sup> es un síndrome caracterizado por la liberación de contenido enzimático intracelular al torrente sanguíneo que puede desencadenar complicaciones sistémicas, como lesión renal aguda<sup>3,7</sup> y la muerte hasta en 3.4% de los casos;<sup>8</sup> en nuestro paciente se interpretó inicialmente como secundaria al traumatismo por accidente de tránsito. Pero al manifestar un comportamiento divergente, ascenso de CPK durante el periodo de observación (**Figura 2**) hizo sospechar otras posibilidades clínicas, como miopatía adquirida. En una serie de casos de rabdomiólisis, su causa fue multifactorial en 60% de ellos, en pacientes masculinos las principales causas son el consumo de drogas ilícitas, medicamentos de prescripción y la deshidratación.<sup>8</sup> Nuestro paciente cursó con restricción para el consumo de agua libre y fiebre que favorecieron la deshidratación y la exposición a medicamentos antipsicóticos, como el haloperidol, que nos hicieron considerar que la rabdomiólisis fuera producto de síndrome neuroléptico maligno.

La concomitancia de rabdomiólisis e hipernatremia es infrecuente y ésta puede generar daño muscular por agotamiento energético, al intentar expulsar el sodio intracelular mediante las bombas Na/K-ATPasa y Ca/ATPasa, activando las proteincinasas y produciendo lisis muscular.<sup>9,10</sup> A su vez, la rabdomiólisis genera nuevos osmoles y edema muscular, trasladando agua al compartimiento intracelular, favoreciendo la aparición de hipernatremia. Esto genera un



estado de hiperosmolaridad y deshidratación severa cíclicos, desencadenando la alteración del estado de consciencia y la aparición de lesión renal aguda.<sup>10</sup>

En pacientes sin restricción para el consumo de agua, la hipernatremia es excepcional debido a que el mecanismo de la sed es una defensa poderosa contra la hiperosmolaridad.<sup>11</sup> La hipernatremia, rabdomiólisis, hiperosmolaridad y deshidratación severa en este caso se debieron a un proceso multifactorial previamente expuesto y la consecuente aparición de síndrome neuroléptico maligno. La alteración del mecanismo de la sed en este caso, sin evidencia de lesiones estructurales hipotalámicas y con perfil hormonal de la adenohipófisis normal (**Cuadro 1**), pudo ser de origen metabólico por la administración de haloperidol. Los estudios en animales no han demostrado alteraciones en la secreción de la hormona antidiurética por exposición al haloperidol y, a su vez, puede inducir sed,<sup>12</sup> pero posiblemente el síndrome neuroléptico maligno inhibió los osmorreceptores talámicos favoreciendo la aparición de hipernatremia.

El tratamiento de la hipernatremia con rabdomiólisis es complejo debido a lo infrecuente de esta concomitancia y a lo variado de sus causas, y el tratamiento depende de cada caso particular. La terapéutica puede guiarse mediante la corrección de la hipernatremia o la hiperosmolaridad.<sup>13</sup> Para guiar la terapia por osmolaridad solo contamos como ejemplo el estado hiperosmolar hiperglucémico, pero el paciente nunca cursó con hiperglucemia y, aunque existen múltiples fórmulas para definir la velocidad de corrección del sodio sérico, su uso clínico es limitado. Esto se debe a su incapacidad de predecir los cambios en el sodio sérico a nivel individual del paciente.<sup>14</sup> Esto se ve representado en el caso clínico comunicado, según la fórmula déficit de agua libre de electrolitos y de Adrogue y Medias, el paciente tenía un déficit de agua aproximado de 7.8 L, pero

al final requirió un balance positivo de 14 L de agua para la corrección total de hipernatremia, la hiperosmolaridad y la lesión renal aguda.

En el manejo de la rabdomiólisis, además de corregir el factor desencadenante, se recomienda la administración de solución de bicarbonato de sodio para prever y tratar la lesión renal aguda por pigmentos,<sup>8</sup> pero no existen estudios clínicos que avalen su efectividad en desenlaces clínicos relevantes y su administración expone al paciente a una carga de sodio de 13 g/día con riesgo de manifestar,<sup>15</sup> y en este paciente empeorar la hipernatremia en curso, por lo que se difirió su administración.

La rabdomiólisis-hipernatremia es una afección clínica infrecuente que requiere la aproximación individual de cada caso para su correspondiente tratamiento. La asociación de restricción de consumo de agua libre, el efecto sedante y posterior complicación de síndrome neuroléptico maligno por haloperidol causaron en este paciente complicaciones que normalmente tienen un desenlace fatal.

## REFERENCIAS

1. Ramin S, Iraj F. Understanding hyponatremia. *Am J Nephrol* 2012;36:97-104. doi: 10.1159/000339625.
2. Akirov A, Diker-Cohen T, Steinmetz Tali, Amitai O, Shimon I. Sodium levels on admission are associated with mortality risk in hospitalized patients. *Eur J Intern Med* 2017;46:25-9. doi: 10.1016/j.ejim.2017.07.017.
3. Cervellin G, Comelli L, Benatti M. Non-traumatic rhabdomyolysis: Background, laboratory features, and acute clinical management. *Clin Biochem* 2017;50(12):656-62. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.02.016.
4. Muhsin S, Mount D. Diagnosis and treatment of hyponatremia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016;30:189-203. doi: 10.1016/j.beem.2016.02.014.
5. Biharis S, Prakash S, Potts S, Metheson E, Bersten A. Addressing the inadvertent sodium and chloride burden in critically ill patients: a prospective before-and-after study in a tertiary mixed intensive care unit population (Abstract). *Crit Care Resusc* 2018;20(4):285-93.
6. Ficha técnica Piperacilina/Tazobactam ACCORDPHARMA 2/0,25g polvo y disolvente para solución inyectable. [In-

- ternet]. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68206/FT\\_68206.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68206/FT_68206.html). 2019 [citado 3 de enero de 2019]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68206/FT\\_68206.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68206/FT_68206.html).
7. Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. *Crit Care* 2014;18(3):224. doi: 10.1186/cc13897.
  8. Melli G, Chaudhry V, Cornblath D. Rhabdomyolysis. An evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:377-85. DOI: 10.1097/01.md.0000188565.48918.41.
  9. Sabzghabaei F, Rastegar A. Adipsic hypernatremic myopathy. *Iran J Kidney Dis* 2015;9:256-8.
  10. Yang T-Y, Chang J-W, Tseng M-H. Extreme hypernatremia combined with rhabdomyolysis and acute renal failure. *J Chin Med Assoc* 2009;72(10):55-58. doi: 10.1016/S1726-4901(09)70428-9.
  11. Ramthun M, Mocelin A, Alvares V. Hypernatremia secondary to post-stroke hypodipsia: Just add water! *Nephrol Dial Transplant* 2011;4:236-7. doi: 10.1093/ndtplus/sfr057.
  12. Holley A, Green S, Daroven P. Extreme hypernatremia: a case report and brief review. *Crit Care Resuscitation* 2007;9:55-8.
  13. Strachan S, Morris L. Management of severe dehydration. *J Intensive Care Soc* 2017;18(3):251-5. doi: 10.1177/1751143717693859.
  14. Lindner G, Schwarz C, Kneidinger N, Kramer L. Can we really predict the change in serum sodium levels? An analysis of currently proposed formulae in hypernatraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3501-8. doi: 10.1093/ndt/gfn476.
  15. Hoste E, Colpaert K, Vanholder R. Sodium bicarbonate versus THAM in ICU patients with mild metabolic acidosis. *J Nephrol* 18:303-7.

### AVISO PARA LOS AUTORES

*Medicina Interna de México* tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **[www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login](http://www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login)** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.