



Revista Colombiana de Psiquiatría

ISSN: 0034-7450

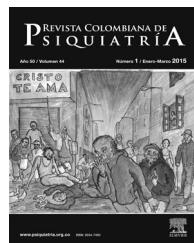
revista@psiquiatria.org.co

Asociación Colombiana de Psiquiatría
Colombia

Restrepo, Diana; Montoya, Pablo; Giraldo, Laura; Gaviria, Génesis; Mejía, Catalina
Rabdomiolisis en adolescente bipolar. Análisis de los factores asociados
Revista Colombiana de Psiquiatría, vol. 44, núm. 3, 2015, pp. 183-188
Asociación Colombiana de Psiquiatría
Bogotá, D.C., Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=80643082009>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org



Reporte de caso

Rabdomiolisis en adolescente bipolar. Análisis de los factores asociados



Diana Restrepo^{a,*}, Pablo Montoya^a, Laura Giraldo^a, Génesis Gaviria^a y Catalina Mejía^b

^a Universidad CES, Medellín, Colombia

^b Clínica El Rosario, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

RESUMEN

Historia del artículo:

Recibido el 13 de febrero de 2014

Aceptado el 2 de febrero de 2015

On-line el 23 de abril de 2015

Palabras clave:

Rabdomiolisis

Ejercicio

Trastorno bipolar

Antipsicóticos

Objetivo: Describir un caso de rabdomiolisis asociada a uso de quetiapina y lamotrigina en adolescente tratado por trastorno afectivo bipolar.

Método: Descripción del caso clínico, análisis de los factores asociados y revisión no sistemática de la literatura relevante.

Resultados: Varón de 18 años de edad con trastorno afectivo bipolar, tratado farmacológicamente con quetiapina y lamotrigina, que tras 2 semanas de entrenamiento físico presentó rabdomiolisis. La quetiapina y el ejercicio se han asociado a rabdomiolisis. No se ha encontrado el mecanismo que media tal asociación, si bien se plantea disfunción neuromuscular e incremento en la permeabilidad sarcomérica.

Conclusiones: Este caso clínico permite observar la interacción compleja de los psicofármacos y la actividad física en un paciente psiquiátrico adolescente, y la aparición de una complicación médica potencialmente letal.

© 2014 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Rhabdomyolysis in a Bipolar Adolescent. Analysis of Associated Factors

ABSTRACT

Keywords:

Rhabdomyolysis

Exercise

Bipolar disorder

Antipsychotic agents

Objective: To describe a case of rhabdomyolysis associated with the use of quetiapine and lamotrigine in an adolescent treated for bipolar disorder.

Method: Description of the clinical case, analysis of the associated factors and a non-systematic review of the relevant literature.

Results: An 18 year old male, with bipolar disorder and treated pharmacologically with quetiapine and lamotrigine, after two weeks of physical activity presents with rhabdomyolysis. Quetiapine and exercise have been associated with rhabdomyolysis. The mediator

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dianarestreboernal@gmail.com (D. Restrepo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2015.02.005>

0034-7450/© 2014 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

mechanism of this association has not been found, although it has been established that there is neuromuscular dysfunction and an increase in sarcomere permeability.

Conclusions: This clinical case allowed the complex interaction between antipsychotic agents and increased physical activity to be observed in a psychiatric adolescent patient, as well as the appearance of a potentially lethal medical complication.

© 2014 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

La rabdomiolisis es un síndrome clínico caracterizado por el daño de la célula muscular y la liberación de su contenido (electrolitos, mioglobina y proteínas sarcoplásmicas) al torrente circulatorio. La necrosis muscular genera en el paciente debilidad física, mialgias, edema muscular y coluria sin hematuria, tanto en los casos traumáticos como no traumáticos^{1,2}.

La prevalencia mundial de rabdomiolisis es desconocida. En Estados Unidos se ha descrito que un 7–10% de todos los casos de insuficiencia renal aguda son por esta causa^{3,4}. En un estudio, Meltzer et al. (1996) reportaron elevación de los valores plasmáticos de creatincinasa 5 veces por encima de lo normal en el 10% de los pacientes psiquiátricos que recibían tratamiento con antipsicóticos^{5,6}.

Los mecanismos involucrados en la patogenia de la rabdomiolisis incluyen la lesión sarcoplásmica, la depleción de adenosintrifosfato (ATP) y el incremento exagerado y no regulado de calcio intracelular, lo que permite la contracción persistente de la fibra muscular, activación de fosfolipasas y proteasas dependientes de calcio y destrucción del miocito^{7,8}.

El diagnóstico de rabdomiolisis se realiza por hallazgos clínicos y elevación sérica de la enzima^{9,10}. El pronóstico de la rabdomiolisis está directamente relacionado con la presencia o no de insuficiencia renal desencadenada por la miogloburia, la cual se presenta en un 15–33% de los pacientes¹¹. La mortalidad asociada es del 10%^{12,13}.

El tratamiento médico incluye grandes volúmenes de líquidos endovenosos que ayudan a prevenir la insuficiencia renal^{14,15}, diuréticos^{16,17}, antioxidantes y antirradicales libres como la penfoxifilina y las vitaminas E y C^{18,19}.

Son múltiples los factores asociados con la aparición de rabdomiolisis (tabla 1). En un estudio realizado por Melli et al¹⁴, de 475 pacientes con rabdomiolisis evaluados en el Johns Hopkins Hospital en un periodo de 8 años, la causa más común del síndrome fue el uso de toxinas exógenas, y las drogas, el alcohol y los medicamentos fueron la causa del 46% de los casos. En el 60% de los casos se identificaron múltiples etiologías y el 11% de los casos fueron recurrentes. Dentro del grupo de medicamentos, los antipsicóticos fueron la categoría más frecuentemente asociada (el 31,6% de los casos), seguidos de las estatinas (17,5%).

A continuación se presenta el caso clínico de un adolescente con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar en tratamiento farmacológico con psicofármacos, que había iniciado entrenamiento físico 2 semanas antes de la aparición de los síntomas musculares. Se analizan los factores asociados con la aparición de la rabdomiolisis y se realiza una revisión no sistemática de la literatura científica relevante.

Para la publicación de este reporte de caso se obtuvo consentimiento informado del paciente y su madre. Se garantizó en todo momento la confidencialidad de la información.

Reporte de caso

Varón de 18 años de edad, mestizo, natural y procedente de Medellín, soltero, estudiante de colegio en grado once, quien vive con su madre y, 3 días antes del ingreso hospitalario, sintió fatiga y debilidad muscular sin dolor. Los síntomas progresaron hasta no ser capaz de movilizarse por sus propios medios. Consultó por urgencias de una clínica universitaria de la ciudad de Medellín.

Lo evaluó en urgencias un médico general, que encontró signos vitales estables, sin hallazgos cardiopulmonares, con disminución de la fuerza osteomuscular en las cuatro extremidades ++/+++ y ligero dolor a la palpación de grandes grupos musculares en las extremidades. La concentración plasmática de creatincinasa se halló en 150.000 UI/l (valor normal, < 200 UI/l de sangre), con creatinina sérica de 0,9 mg/dl. Medicina interna inició manejo con líquidos intravenosos. Se aplicaron 2.500 ml de Hartman el primer día de tratamiento. Por la estabilidad hemodinámica del paciente y los valores séricos de creatinina normales, se decidió no utilizar diuréticos.

El segundo día de hospitalización, psiquiatría evaluó al paciente por antecedente de trastorno afectivo bipolar diagnosticado 8 meses antes, en tratamiento con quetiapina 100 mg/noche y lamotrigina 100 mg/noche. El paciente no tenía antecedentes de consumo de drogas, nicotina o alcohol.

Al examen mental se encontró a un paciente consciente, orientado globalmente, dispresóxico, con inquietud motora, hipermímico, intrusivo. Afecto hipertímico, lenguaje normal. Pensamiento con ideas grandiosas, "yo voy a cambiar el mundo", "yo voy a integrar los cuatro elementos básicos: ciencia, arte, filosofía y religión", y taquipsia, negaba síntomas de primer orden. Negaba trastornos sensoperceptivos. Pobre conciencia de enfermedad mental. Memoria conservada, juicio comprometido. Sin déficit sensitivo ni motor, sin pares craneanos. El paciente explicaba la rabdomiolisis de la siguiente forma: "me empecé con el ejercicio", "tengo que ser el mejor en todo lo que haga", "yo voy a cambiar el mundo, mi cuerpo debe ser como el ideal de cuerpo griego...".

La madre del paciente refirió que este había ingresado a una liga de acrobacia de la ciudad 2 semanas antes. Entrenaba diariamente 2 h, una en la liga y la otra hora en su casa. El entrenamiento físico realizado comprendía ejercicios aeróbicos (trotar), anaeróbicos (pesas) y de flexibilidad

Tabla 1 – Categorías diagnósticas y factores etiológicos asociados con la aparición de rabdomiolisis

Categoría	Causas reportadas
1. Ejercicio	Ejercicio extenuante, convulsiones, abstinencia alcohólica
2. Hipoxia muscular	Compresión de la extremidad por inmovilización prolongada o pérdida de conciencia, oclusión arterial
3. Defectos genéticos	Trastornos de la glucolisis o glucogenolisis. Trastornos del metabolismo de los lípidos
4. Infecciones	Influenza A y V, Coxsackievirus, virus de Epstein-Barr, Legionella, <i>Staphylococcus aureus</i> , virus de la inmunodeficiencia humana
5. Cambios en temperatura corporal	Golpe de calor, hipertermia maligna, síndrome neuroléptico maligno, hipotermia
6. Trastornos metabólicos y de electrolitos	Hipopotasemia, hipofosfatemia, hipocalcemia, condiciones hiperosmótica no cetólica, cetoacidosis diabética, hipotiroidismo
7. Drogas, toxinas y medicamentos	Fibratos, estatinas, antipsicóticos, barbitúricos, teofilinas, fenciclidina, alcohol, heroína, cocaína
8. Idiopática	Algunas veces recurrente
9. Trauma	Síndrome de Crush
10. Toxinas	Succinilcolina, toxina tetánica, tifus, veneno de serpientes, monóxido de carbono, tolueno
11. Daño muscular directo	Quemadura, inmovilización
12. Miopatías	Polimiositis, dermatomiositis
13. Síndrome anticolinérgico	Retirada de L-dopa

Modificada de Bosch et al.¹.

(estiramiento). Además, semanalmente entrenaba 135 min con ejercicio aeróbico en el colegio. Por fuera del entrenamiento físico, el paciente realizaba las actividades propias de un estudiante de su edad.

Psiquiatría hizo el diagnóstico de trastorno afectivo bipolar descompensado con síntomas psicóticos. Se dejó tratamiento con lorazepam 1 mg oral cada 12 h, sin antipsicóticos por solicitud de medicina interna, que sospechaba que la rabdomiolisis se hubiese precipitado por los psicofármacos. El cuarto día de hospitalización, dados la buena evolución clínica y el descenso en la concentración de creatincinasa (tabla 2), el paciente fue dado de alta con lamotrigina 100 mg/día y quetiapina 100 mg/noche. El paciente continúa en seguimiento con psiquiatra particular, se reinició lamotrigina y quetiapina en similares dosis. Se restringió la actividad física durante 1 mes y se reinició entrenamiento físico de manera gradual.

Discusión y revisión de la literatura

El análisis de este caso clínico de rabdomiolisis en un paciente joven con antecedente de trastorno afectivo bipolar y síntomas de descompensación maníaca plantea la necesidad de analizar los factores asociados y potencialmente causales del síndrome. De las trece categorías y factores etiológicos asociados con rabdomiolisis, en este paciente se identificaron cuatro factores de riesgo, que se analizan a continuación.

Uso de antipsicóticos

Los psicofármacos asociados a este caso fueron la quetiapina y la lamotrigina. La quetiapina ha sido asociada con rabdomiolisis en dosis bajas de 25 mg/día^{20,21}, en sobredosis por intento de suicidio²² y en tratamiento conjunto con escitalopram para depresión recurrente²³. En un estudio recientemente publicado, Packard et al²⁶, encontraron que, de 71 casos de rabdomiolisis asociados con antipsicóticos, la quetiapina fue el más frecuentemente asociado (el 30% de los casos). No se encontraron reportes de rabdomiolisis asociada al uso de lamotrigina.

En una serie de casos reportados por Meltzer et al¹⁴, el 10% de los pacientes hospitalizados que recibieron tratamiento antipsicótico tuvieron elevación significativa de la concentración plasmática de creatincinasa. Se ha propuesto que el mecanismo de la rabdomiolisis inducida por psicofármacos involucraría el bloqueo de los receptores 5-HT2A, el cual afectaría al ingreso de glucosa al sarcolema e incrementaría la permeabilidad del sarcolema en el músculo esquelético^{5,24}.

Se ha propuesto un mecanismo para explicar la asociación entre rabdomiolisis y psicofármacos, el cual involucra el bloqueo dopamínérgico nigroestriado, lo cual explicaría los movimientos involuntarios, la rigidez, la acatisia y el extrapiramidalismo, que a su vez explicarían la elevación de la creatincinasa²⁵. Sin embargo, de ser esto así, los antipsicóticos que tienen menor bloqueo de receptores de dopamina tipo 2, como aripiprazol, clozapina y quetiapina, deberían

Tabla 2 – Exámenes de laboratorio al ingreso al hospital

Parámetro bioquímico	Concentración plasmática
Hemoglobina	13,5 g/dl
Hematocrito	41 mg/dl
Leucocitos	9.000 cel./ μ l
Polimorfonucleares	65%
Linfocitos	38%
Creatinina	0,9 mg/dl
Nitrógeno ureico en sangre (BUN)	16,30 mg/dl
Glucosa	85 mg/dl
Sodio	142 mEq/l
Potasio	4,2 mEq/l
Transaminasa glutámico oxaloacética	75 mg/dl
Transaminasa glutámico pirúvica	49 mg/dl
Proteína C reactiva (PCR)	1,25 mg/dl
Creatincinasa (valor normal, < 200 UI/l)	
Día 1	150.000 UI/l
Día 2	90.000 UI/l
Día 3	45.000 UI/l
Día 4	22.000 UI/l

tener menores elevaciones de la enzima y son precisamente estos medicamentos los más frecuentemente reportados²⁶.

Enfermedad mental

En los pacientes con enfermedad mental, la elevación de la creatincinasa puede ocurrir luego de inyecciones intramusculares, uso de restricción mecánica o actividad isométrica intensa, como ocurre en las distonías agudas^{27,28}. También se ha encontrado que los pacientes psicóticos tienen elevación enzimática durante la hospitalización^{29,30}. Algunos reportes han asociado la discinesia tardía y el uso reciente de terapia electroconvulsiva con la elevación de la enzima. Finalmente, algunos casos de rabdomiolisis se han reportado en pacientes con polidipsia psicógena e hiponatremia^{31,32}. Otros factores propuestos como predisponentes a la aparición de rabdomiolisis son catatonía³³, agitación psicomotora³⁴ y abuso de alcohol³⁵.

Se ha propuesto que los enfermos mentales podrían tener un defecto en los canales de potasio activados por calcio en el músculo esquelético, que los haría vulnerables a sufrir rabdomiolisis en ciertas circunstancias de estrés muscular^{5,36}.

Actividad física

La rabdomiolisis secundaria a actividad física suele estar asociada a esfuerzos no acostumbrados o extremos; también se ha asociado a condiciones como el calor, el frío, la deshidratación, el ayuno y la hipopotasemia por excesiva sudoración^{37,38}.

La rabdomiolisis se produce con mayor frecuencia en hombres y en militares por la situaciones extremas y los difíciles entrenamientos a los que son sometidos. Sin embargo, se han reportado casos de rabdomiolisis en deportistas de disciplinas como maratón, escalada, buceo, ultimate y entrenamientos físicos con instructor personal^{39,40}. Se encontró el reporte de 119 estudiantes que sufrieron rabdomiolisis luego de someterse a realizar 120 abdominales en 5 min⁴¹.

Los tratamientos médicos que se fundamentan en la actividad física pueden ser benéficos para pacientes con enfermedad física y mental. La evidencia indica que el ejercicio regular reduce el riesgo de problemas físicos, como la diabetes mellitus, y cardiovasculares que además son más frecuentes en pacientes con trastorno afectivo bipolar⁴². Además, el ejercicio físico reduce los síntomas depresivos en pacientes con depresión leve a moderada⁴³, aumenta el contacto social de los pacientes⁴⁴, les permite construir una identidad positiva de sí mismos⁴⁵ e incrementar el nivel de alerta y la energía mental⁴⁶.

Algunas alteraciones genéticas —como la enfermedad de McArdle, la deficiencia de palmitol carnitina transferasa 2, la deficiencia de mioadenilato desaminasa y la hipertermia maligna— se asocian con rabdomiolisis inducida por ejercicio. Algunas variaciones polimórficas en la cadena ligera de la miosincinasa, la isoforma de la creatincinasa muscular, la enzima de conversión de la angiotensina, la proteína de choque de calor y los genes de la interleucina 6 se han asociado también con rabdomiolisis inducida por ejercicio. Todo esto ha llevado a proponer que quienes sufren rabdomiolisis asociada

a ejercicio físico deben tener, además del factor desencadenante, algún tipo de susceptibilidad genética al síndrome⁴⁷.

Menor fatigabilidad asociada a la manía

El Instituto para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE) del Reino Unido alerta sobre la posibilidad de que el ejercicio pueda generar activación autonómica en una persona que ya está fisiológicamente sobreactivada, como ocurre en la manía, lo que podría, según el NICE, exacerbar síntomas de manía y producir mayor estrés cardiovascular, si bien se reconoce que el ejercicio podría ser una distracción útil para los pacientes con trastorno afectivo bipolar, al permitirles canalizar de manera constructiva el exceso de energía que acompaña el trastorno. Sin embargo, la evidencia actual acerca de la actividad física en pacientes bipolares es insuficiente^{48,49}.

Finalmente, luego de la revisión de la literatura, parece claro que en el paciente que reportamos confluyeron factores que facilitaron la aparición de la rabdomiolisis, como la toma de psicofármacos durante 8 meses y la realización de ejercicio físico^{50,51}. La elevación de la creatincinasa en este paciente fue grave (150.000 U/l) según lo reportado en la literatura (leve hasta 2.000 U/l, moderada entre 2.000 y 10.000 U/l y grave >10.000 U/l)⁵², y no sufrió insuficiencia renal posiblemente por el tratamiento adecuado que recibió en urgencias y el buen estado físico premórbido del paciente.

Las razones por las cuales se recomienda la actividad física en la actualidad son numerosas. Para el paciente psiquiátrico, esta afirmación también se cumple y cada vez se tiene más evidencia científica del efecto terapéutico del ejercicio físico practicado con regularidad en los trastornos mentales⁵³. Por lo tanto, para el clínico puede no resultar clara la necesidad de controlar la actividad física de un paciente con enfermedad mental. Si bien la recomendación general podría ser iniciar la actividad física progresivamente⁵⁴, los pacientes con trastornos mentales podrían tener más susceptibilidad adquirida a la rabdomiolisis por el uso frecuente de antipsicóticos⁵. De igual forma, se debe estar alerta cuando se identifique a un paciente con incremento en la actividad física durante la descompensación de un trastorno mental^{8,55}.

Conclusiones

En este paciente se identificaron algunos factores de riesgo de rabdomiolisis, pero la interpretación de las posibles asociaciones identificadas no permite afirmar la causalidad de estas debido a la limitación propia de un reporte de caso construido a partir de observación individual.

Para los pacientes psiquiátricos, se recomienda vigilar estrechamente la aparición de mialgias, rigidez y edema muscular que permitan diagnosticar tempranamente este impredecible y grave evento adverso.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Eng J Med.* 2009;361:62-72.
2. Visseren P, Guntupalli J. Rhabdomyolysis. *Crit Care Clin.* 1999;15:415-28.
3. Bagley WH, Yang H, Shah KH. Rhabdomyolysis. *Intern Emerg Med.* 2007;2:210-8.
4. Holt SG, Moore KP. Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in rhabdomyolysis. *Intensive Care Med.* 2001;27:803-11.
5. Meltzer HY, Cola PA, Parsa M. Marked elevations of serum aminotransferase activity associated with antipsychotic drug treatment. *Neuropsychopharmacology.* 1996;15:395-405.
6. Bertorini TE. Myoglobinuria, malignant hyperthermia, neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome. *Neurol Clin.* 1997;15:649-71.
7. Wrogemann K, Pena SD. Mitochondrial calcium overload: a general mechanism for cell-necrosis in muscle diseases. *Lancet.* 1976;1:672-4.
8. Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Misirlis G. The syndrome of rhabdomyolysis: pathophysiology and diagnosis. *Eur J Intern Med.* 2007;18:90-100.
9. Bagley WH, Yang H, Shah SH. Rhabdomyolysis. *Int Emerg Med.* 2007;2:210-8.
10. Warren JD, Blumbergs PC, Thompson PD. Rhabdomyolysis: a review. *Muscle Nerve.* 2002;25:332-47.
11. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine.* 2005;84:377-85.
12. Gabow PA, Kachny WD, Kelleher SP. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine.* 1982;61:141-52.
13. Veenstra J, Smit WM, Krediet RT, Arisz L. Relationship between elevated creatine phosphokinase and the clinical spectrum of rhabdomyolysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1994;9:637-41.
14. Cho YS, Lim H, Kim SH. Comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% saline in the treatment of rhabdomyolysis induced by doxylamine intoxication. *Emerg Med J.* 2007;24:276-80.
15. Kellum JA. The use of diuretics and dopamine in acute renal failure: a systematic review of the evidence. *Crit Care.* 1997;1:53-9.
16. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet.* 2005;365:417-30.
17. Evans KJ, Greenberg A. Hyperkalemia: a review. *J Intensive Care Med.* 2005;20:272-90.
18. Ronco C. Extracorporeal therapies in acute rhabdomyolysis and myoglobin clearance. *Crit Care.* 2005;9:141-2.
19. Huerta-Alardin AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: rhabdomyolysis an overview for clinicians. *Crit Care.* 2005;9:158-69.
20. Ceri M, Unverdi S, Altay M, Duranay M. Low-dose quetiapine-induced severe rhabdomyolysis. *Ren Fail.* 2011;33:463-4.
21. Smith RP, Puckett BN, Crawford J, Elliot RL. Quetiapine overdose and severe rhabdomyolysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;23:343.
22. Liolios A, Sentissi O. Rhabdomyolysis following acute extended-release quetiapine poisoning: a case report. *Case Reports in Psychiatry.* 2012;2012, <http://dx.doi.org/10.1155/2012/347421>.
23. Orozco-Cabal L, Gómez-Restrepo C, Rodríguez-Sánchez M. Rhabdomyolysis y falla renal aguda en un paciente con trastorno depresivo recurrente tratado con escitalopram y quetiapina. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2010;39:617-23.
24. Meltzer HY. Massive serum creatine kinase increases with atypical antipsychotic drugs: what is the mechanism and the message. *Psychopharmacology.* 2000;150:349-50.
25. Devarajan S, Dursun SM. Antipsychotic drugs, serum creatine kinase (CPK) and possible mechanisms. *Psychopharmacol.* 2000;152:122.
26. Packard K, Price P, Ashley H. Antipsychotic use and the risk of rhabdomyolysis. *J Pharm Pract.* 2014;27:501-12.
27. Wilhelm K, Curtis J, Birkett V, Kenney-Herbert J. The clinical significance of serial creatine phosphokinase estimations in acute Ward admissions. *Aust N Z J Psychiatry.* 1994;28:141-52.
28. Cavanaugh JJ, Finlayson RE. Rhabdomyolysis due to acute dystonic reaction to antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry.* 1984;45:356-7.
29. Muscle abnormalities in psychotic patients. II. Serum CPK activity, fiber abnormalities, and branching and sprouting of subterminal nerves. *Arch Gen Psych.* 1969;21:731-8.
30. Tsoi WF, Candalish JK, Kua EH. Creatine phosphokinase and schizophrenia in Singapore. *Ann Acad Med.* 1985;14:84-6.
31. Zaidi AN. Rhabdomyolysis after correction of hyponatremia in psychogenic polydipsia possibly complicated by ziprasidone. *Ann Pharmacother.* 2005;39:1726-31.
32. Wicki J, Rutschmann OT, Burri H, Vecchietti G, Desmeules J. Rhabdomyolysis after correction of hyponatremia due to psychogenic polydipsia possibly complicated by clozapine. *Ann Pharmacol.* 2008;32:892-5.
33. Johnson SB, Alvarez WA, Freinhar JP. Rhabdomyolysis in retrospect: are psychiatric patients predisposed to this little-known syndrome. *Int J Psychiatr Med.* 1987;17:163-71.
34. Jermain DM, Crismon ML. Psychotropic drug-related rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother.* 1992;26:948-54.
35. Gabow PA, Kaechny WD, Kelleher SP. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine.* 1982;61:141-52.
36. Baumgart U, Schmid R, Spiebl H. Olanzapine-induced acute rhabdomyolysis. *Pharmacopsychiatry.* 2005;38:36-7.
37. Knochel JP. Catastrophic medical events with exhaustive exercise: white collar rhabdomyolysis. *Kidney Int.* 1990;38:709-19.
38. Schwaber MJ, Liss HP, Steiner I, Brezia M. Hazard of sauna after strenuous exercise. *Ann Intern Med.* 1994;120:441-2.
39. Landau ME, Kenney K, Deuster P, Gonzalez RS, Contreras-Sesvold C, Sambuughin N, et al. Investigation of the relationship between serum creatine kinase and genetic polymorphisms in military recruits. *Mil Med.* 2012;177:1359-65.
40. Dekeyser B, Schwagten V, Beaucourt L. Severe rhabdomyolysis after recreational training. *Emerg Med J.* 2009;26:382.
41. Lin CM, Wang TL, Leu GJ. Rhabdomyolysis in 119 students after repetitive exercise. *Br J Sports Med.* 2005;39(e3).
42. Carney CP, Jones LS. Medical comorbidity in women and men with bipolar disorders: a population-based controlled study. *Psychosom Med.* 2006;68:684-91.

43. Blumenthal JA, Ong L. A commentary on exercise and depression: and the verdict is. *Ment Health Phys Act.* 2009;2:97-9.
44. Carless D, Douglas K. Narrative, identity and mental health: how men with serious mental illness restore their lives through sport and exercise. *Psychol Sport Exerc.* 2008;9:576-94.
45. Priest P. The healing balm effect: using a walking group to feel better. *J Health Psychol.* 2007;12:36-52.
46. Crone D. 'I know it is only exercise, but to me it is something that keeps me going': a qualitative approach to understanding mental health service users' experiences of sports therapy. *Int J Mental Health Nurs.* 2008;17: 197-207.
47. Landau ME, Kenney K, Deuster P, Campbell W. Exertional rhabdomyolysis: a clinical review with a focus on genetic influences. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2012;13:122-36.
48. Wright K, Armstrong T, Taylor A, Dean S. It's a double edged sword: A qualitative analysis of the experiences of exercise amongst people with Bipolar Disorder. *J Affect Dis.* 2012;136:634-42.
49. Wright KA, Everson-Hock ES, Taylor AH. The effects of physical activity on physical and mental health among individuals with bipolar disorder: a systematic review. *Mental Health Phys Act.* 2009;2:86-94.
50. Holt SG, Moore KP. Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in rhabdomyolysis. *Intens Care Med.* 2001;27:803-11.
51. Daher EDF, Silva Júnior GBD, Brunetta DM, Borges L, Pinheiro G. Rhabdomyolysis and acute renal failure after strenuous exercise and alcohol abuse: case report and literature review. *São Paulo Med J.* 2005;123:33-7.
52. Latham J, Campbell D, Nichols W. How much can exercise raise the CK level and does it matter. *J Fam Pract.* 2008;57:545-6.
53. Mammen G, Faulkner G. Physical activity and the prevention of depression. *Am J Prev Med.* 2013;45:649-57.
54. Coryell W, Norby LH, Cohen LH. Psychosis-induced rhabdomyolysis. *Lancet.* 1978;2:381-2.
55. Hannah-Shmouni F, McLeod K, Sirrs S. Recurrent exercise-induced rhabdomyolysis. *CMAJ.* 2012;184: 426-30.