

Síndrome neuroléptico maligno con mielinolisis central pontina

Neuroleptic malignant syndrome with central pontine myelinolysis

Sergio Francisco Ramírez (1), Leonardo Bello-Davila (2), José Fernando Hernández (3), Jorge Marín-Muñoz (4), Gabriel Castillo (5), Juan Diego Vargas (6), Luis Roa (7), Julio Moreno (8)

RESUMEN

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es una complicación severa de los antipsicóticos, en especial los de primera generación como el haloperidol, que fue el primero en el que se describió esta patología, caracterizada por fiebre, rigidez, alteración del estado de conciencia y disautonomías. Por otro lado, la mielinólisis central pontina (ahora llamada síndrome de desmielinización osmótica) resulta de las alteraciones agudas séricas del sodio, como las que ocurren en las reposiciones de hiponatremia, y podría poner en riesgo la vida al igual que el SNM. La asociación de estas dos patologías es inusual y hasta el momento no se conoce con claridad su relación causal, producto de los pocos casos reportados. Aunque se conoce la mortalidad del síndrome neuroléptico maligno, la compañía de la mielinólisis central pontina podría aumentar la morbimortalidad de esta entidad, por lo cual es necesario reconocerla rápidamente para prevenir la aparición de complicaciones, ya que no cuenta con un tratamiento específico. Presentamos el caso de un paciente joven que cursó con estas dos patologías, y consideramos que la causa de la mielinólisis central pontina fue el haloperidol, así como del SNM. A pesar de ello, este medicamento continúa siendo muy seguro en la práctica clínica ya que la aparición de estas complicaciones es una reacción idiosincrática por algún tipo de susceptibilidad genética desconocida.

PALABRAS CLAVES: antipsicóticos; haloperidol; mielinólisis pontina central; síndrome neuroléptico maligno (DeCS).

SUMMARY

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a severe complication of antipsychotics, especially those of first generation such as haloperidol, which was the first in which this pathology was described, characterized by: fever, rigidity, alteration of the state of consciousness and dysautonomies. On the other side, central pontine myelinolysis (Now Called Osmotic Demyelination Syndrome), search results of acute sodium alterations of sodium, as those occurring in hyponatremia replenings and could put life at risk just like the NMS. The association of

- (1) M. D., neurólogo, neurofisiólogo, presidente de la Asociación Colombiana de Neurología. Profesor titular en la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Hospital Universitario Infantil de San José, Bogotá D. C., Colombia.
- (2) M. D., residente de neurología clínica, Departamento de Neurología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Hospital Universitario Infantil de San José, Bogotá D. C., Colombia.
- (3) M. D., neurólogo Ph. D (c) Neurociencias de la Cognición. Departamento de Neurología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Hospital Universitario Infantil de San José, Bogotá D. C., Colombia.
- (4) M. D., radiólogo, neurorradiólogo. Departamento de Radiología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Hospital Universitario Infantil de San José, Bogotá D. C., Colombia.
- (5) M. D., neurólogo, psicoanalista. Departamento de Neurología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Hospital Universitario Infantil de San José, Bogotá D. C., Colombia.
- (6) M. D., neurólogo. Departamento de Neurología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Hospital Universitario Infantil de San José, Bogotá D. C., Colombia.
- (7) M. D., neurólogo neurovascular, epidemiólogo. Departamento de Neurología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Hospital Universitario Infantil de San José, Bogotá D. C., Colombia.
- (8) M. D., neurólogo, epileptólogo. Departamento de Neurología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Hospital Universitario Infantil de San José, Bogotá D.C., Colombia.

these two pathologies is unusual and until now, their causal relationship, the result of the few cases reported, is not clearly known. Although the relationship of the neurological syndrome may be limited, the company of central myelolysis could increase the morbidity of this entity, so it is necessary to be required quickly to prevent the onset of complications, which does not have a specific treatment. We present the case of a young patient who has these pathologies and we consider that the cause of centralized myelinolysis is haloperidol as well as NMS, despite this, this medication continues to be very safe in clinical practice since the appearance of These complications is an idiosyncratic reaction due to some type of unknown genetic susceptibility.

KEY WORDS: antipsychotic agents; haloperidol; myelinolysis, central pontine; neuroleptic malignant syndrome (MeSH).

INTRODUCCIÓN

El síndrome neuroléptico maligno fue definido por primera vez en 1960 y se lo relacionó inicialmente con la administración de haloperidol (1), pero hoy en día se sabe que otro tipo de antipsicóticos lo producen, así como agonistas dopa. Esta patología corresponde a una reacción adversa farmacológica, que se podría considerar muy severa o idiosincrática, por el uso especialmente de antipsicóticos y que se caracteriza por fiebre, rigidez, alteración del estado de conciencia y disautonomías, debido a un bloqueo en los receptores de dopamina (2). A pesar de esto, su patogenia no es conocida con exactitud. Tiene una incidencia del 0,02% a 0,03%, con una mortalidad que ha disminuido en las últimas décadas y que en la actualidad llega al 5,6%. Además, es de mayor predominio en hombres y adultos jóvenes (3). Por el lado de la mielinólisis central pontina, generalmente se relaciona con reposiciones inadecuadas de alteraciones séricas del sodio; sin embargo, condiciones como el alcoholismo, la desnutrición, las quemaduras, la diabetes mellitus, los diuréticos y el trasplante se han asociado (4). El SNM genera secuelas neurológicas y psiquiátricas severas que podrían ser transitorias o permanentes, por lo tanto, el reconocimiento precoz es importante para prevenir su aparición. Se presenta la experiencia clínica de un paciente con síndrome neuroléptico maligno severo asociado a mielinólisis central pontina que sobrevive posteriormente a tratamiento específico en unidad de cuidados intensivos, medicamentos dopaminérgicos y dantrolene.

Presentación del caso

Paciente masculino de 37 años que ingresa a nuestra institución remitido de clínica psiquiátrica por cuadro clínico de dos días de evolución, consistente en fiebre de 40° C que no mejora con antipiréticos ni medios físicos, asociado a cambios en el comportamiento, somnolencia y rigidez. Además, hay antecedente de uso de haloperidol durante cuatro días previos por inquietud motora, secundario a trauma craneoencefálico moderado en accidente de tránsito, sin ningún otro antecedente de importancia.

El paciente ingresa a la unidad de cuidados intensivos en muy malas condiciones generales, con estupor y taquicardia, además de dificultad respiratoria severa que requiere incubación endotraqueal, temperatura de 41° C y diaforesis asociada a rigidez generalizada. Dentro de los paraclínicos iniciales tiene tomografía de cráneo simple normal, función renal y hepática normal; se encuentran leucocitosis de 17 000 mm³ y creatina quinasa (CPK) en 3000 UI/L. Se realizó punción lumbar por la alta sospecha de meningoencefalitis, pero los resultados del líquido cefalorraquídeo fueron normales y la resonancia magnética cerebral contrastada no mostró alteraciones patológicas. Adicional a esto, el registro encefalográfico marcó actividad lenta difusa sin presencia de descargas de tipo epileptiforme, la CPK de control en 5000 UI/L y posteriormente en 7000 UI/L. De acuerdo con estos resultados, se decidió iniciar tratamiento con bromocriptina y amantadina, por la sospecha de síndrome neuroléptico maligno, pero no hubo mejoría del cuadro clínico. Por el contrario, se evidenció mayor deterioro; se encontró hipernatremia en 168 mEq/L, razón por la cual el paciente es candidato para manejo de segunda línea con dantrolene a dosis de 1 mg/kg/día por seis días. Dos semanas después, mejoró la rigidez y la fiebre, y el paciente recuperó su estado de conciencia. Se realizó resonancia nuclear magnética (RNM) cerebral de control con tractografía y se evidenció preservación de las fibras de asociaciones largas y cortas de sustancia blanca, con dos hiperintensidades en protuberancia (figura 1) que sugieren mielinólisis central pontina. Finalmente, el paciente fue trasladado a piso donde continuó su terapia de rehabilitación. Posteriormente, se le dio salida bajo sus propios medios, con requerimiento de caminador, alerta y compromiso en funciones cognoscitivas.

DISCUSIÓN

El uso de antipsicóticos es común en pacientes con enfermedad de Alzheimer y trauma craneoencefálico, entre muchas otras patologías, debido a cambios en el comportamiento y agitación. Este escenario aumenta el riesgo de

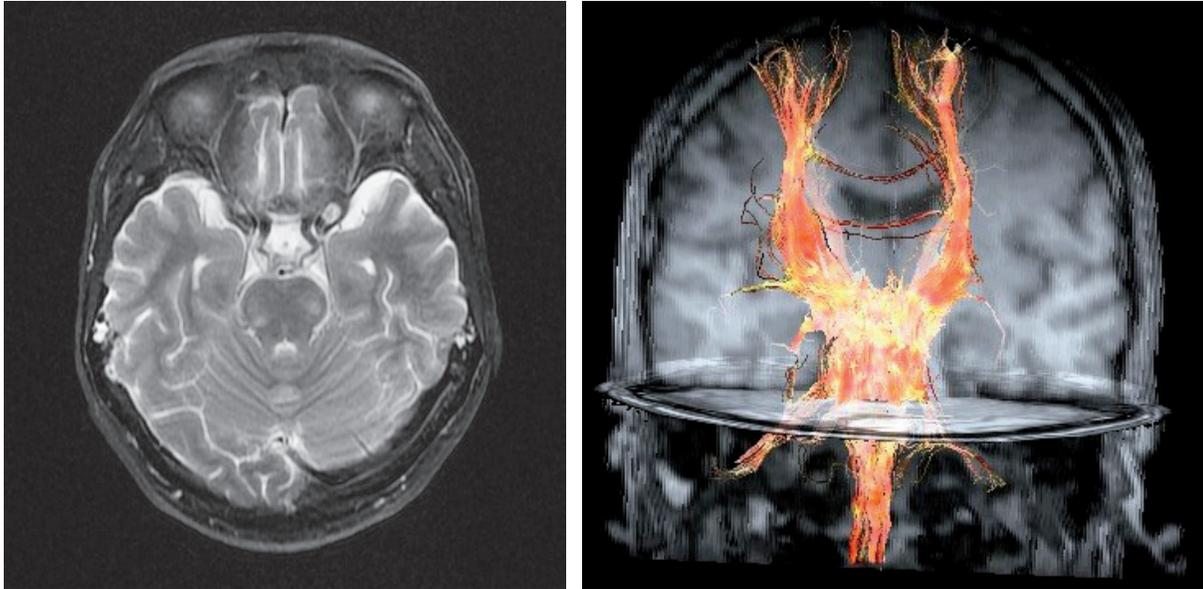


Figura 1. Siembra de tractografía a nivel de protuberancia en áreas de desmielinización osmótica.

complicaciones y mortalidad en los pacientes (5,6), por lo tanto, es fundamental el diagnóstico oportuno y rápido del SNM ya que la terapia inicial con agonistas dopaminérgicos es primordial; sin embargo, el diagnóstico no es fácil, teniendo en cuenta que su cuadro clínico lo puede compartir o es similar con otras patologías, como la hipertermia maligna y la catatonía letal. Esta última difiere del SNM por los pródomos, como cambios en el comportamiento o en la personalidad, alucinaciones, agitación y conductas autolesivas. Además, la rigidez en la catatonía letal es intermitente y se alterna con periodos de relajación (7). Para la fecha de presentación del caso no había criterios claros ni un consenso que apoye el diagnóstico de SNM. En nuestro paciente utilizamos los criterios de Leveson de 1985 (8) porque estos no contemplan el uso de medicamentos neurolépticos para su diagnóstico, considerando que se han descrito casos de síndrome neuroléptico con la suspensión de agonistas dopa (9,10), pero en febrero del 2017 se publicó el consenso internacional validado con los criterios diagnósticos para SNM, que si se aplican a este paciente también se confirma el diagnóstico (11).

La asociación de SNM con la mielinólisis central probablemente se explique también por el uso del haloperidol, hay reporte de casos de esta última patología con el uso de antipsicóticos (12). A pesar de esto, es difícil encontrar la causa porque el paciente también cursó con hipernatremia. Aunque el diagnóstico definitivo de mielinólisis central

pontina es anatomopatológico, hay hallazgos en la resonancia cerebral que apoyan el diagnóstico; es frecuente la hiperintensidad de la señal en T2 a nivel central y basal de la protuberancia con hipointensidad en T1 (13,14). Cabe resaltar que la lesión de la imagen del caso se ubica en la periférica, no central como es lo típico, pero esta variante no descarta el diagnóstico.

Si se tiene en cuenta que el SNM es una entidad poco frecuente, las indicaciones del tratamiento se basan en reporte de casos o recomendaciones de expertos. El primer paso que se propone en el manejo de este síndrome es la suspensión del agente causal farmacológico, seguido de las benzodiazepinas, en especial el lorazepam que demostró mejoría de fiebre y rigidez a las 24 ó 48 horas de iniciado el tratamiento (15). Sin embargo, en nuestro medio no tenemos este medicamento en la presentación intravenosa, por lo que se utilizó midazolam en infusión. Este no mostró mejoría de la rigidez, ni de la fiebre, por lo cual no se recomienda su administración. Dentro de los agentes específicos encontramos los agonistas dopaminérgicos, que han sido los únicos en demostrar disminución en la mortalidad y en la duración de la enfermedad: la amantadina en dosis de 200 mg dos veces al día y la bromocriptina 2,5 mg tres veces al día hasta llegar a 45 mg (16). En la segunda línea de manejo sugerimos el dantrolene, ya que se pudo controlar la fiebre y la rigidez con este medicamento, pero dejamos claro que puede aumentar la mortalidad hasta en un 16,2% si se usa

en monoterapia, además de aumentar los días de duración de la enfermedad (17). No recomendamos la terapia electroconvulsiva, ya que no tenemos experiencia con este tratamiento y, por otro lado, no hay estudios prospectivos ni aleatorizados que sean concluyentes.

Aparte del soporte vital y el seguimiento estricto en unidad de cuidados intensivos, es necesario la prevención y resolución de las complicaciones que se presenten, ya que estas son las que finalmente impactarán en la mortalidad del paciente. Se ha descrito rhabdomiólisis, falla renal aguda, sepsis e insuficiencia respiratoria aguda (18), por lo que en este paciente la coexistencia de la mielinólisis central pontina la consideramos una complicación atípica. Si bien la mortalidad del síndrome neuroléptico maligno se ha reducido, esta se ve con mayor frecuencia con el uso de antipsicóticos típicos (19) y en los primeros 30 días puede ser hasta del 10% en mujeres, siendo la edad avanzada un factor de riesgo independiente que puede impactar en la mortalidad (20,21). En nuestro caso, se realizó resonancia cerebral con tractografía (figura 1), la cual no evidenció alteraciones estructurales, especialmente sin compromiso en la arquitectura de las fibras de asociación largas y cortas. De acuerdo con lo anterior, podemos sugerir que la tractografía podría ser un elemento útil de apoyo para evaluar el pronóstico vital y funcional de estos pacientes.

CONCLUSIÓN

El síndrome neuroléptico maligno es una entidad poco frecuente, por tal razón, es ignorada; sin embargo, se debe tener como diagnóstico diferencial y no como primera posibilidad diagnóstica. Debido a su mortalidad, es importante la sospecha clínica y apoyarse en criterios claros si existen dudas en su diagnóstico. Se debe tener en cuenta que se trata de una urgencia neurológica y su manejo debe ser estricto en unidad de cuidados intensivos, además de recordar la bromocriptina, la amantadina y el dantrolene como tratamiento farmacológico primordial del síndrome, aparte de suspender el agente causal, y, sumamente importante, identificar y prevenir todas las complicaciones que se puedan presentar. Si tenemos una sospecha en un contexto clínico adecuado y aplicamos unos criterios diagnósticos oportunos más un tratamiento precoz, finalmente esto tendrá impacto positivo en la supervivencia del paciente, tal como sucedió en este caso, y contribuiremos a reducir la tasa de mortalidad del síndrome neuroléptico maligno.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores recibió alguna remuneración o ayuda financiera para desarrollar el trabajo. No existe ningún conflicto de intereses por parte de alguno de los autores.

REFERENCIAS

1. Delay J, Pichot P, Lemperiere T, Elissalde B, Peigne F. A non-phenothiazine and non-reserpine major neuroleptic, haloperidol, in the treatment of psychoses. *Ann Med Psychol (Paris)*. 1960;118(1):145-52.
2. Tse L, Barr AM, Scarapicchia V, Vila-Rodriguez F. Neuroleptic malignant syndrome: a review from a clinically oriented perspective. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13(3):395-406. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26411967> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4812801/pdf/CN-13-395.pdf>
3. Pileggi DJ, Cook AM. Neuroleptic malignant syndrome: focus on treatment and rechallenge. *Ann. Pharmacother*. 2016;50(11):973-81.
4. Pedraza OL, Zarco L, Sánchez E, Ruiz C, Coral J, Charry P. Síndrome de desmielinización osmótica posttransplante hepático: a propósito de un caso. *Acta Neurol Colomb*. 2007;23(40):19-24.
5. Vilalta-Franch J, López-Pousa S, Garre-Olmo J. Mortalidad en pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados con neurolépticos atípicos. *Rev Neurol*. 2008;46(3):129-34.
6. Bascañana H, Villarreal I, Alfonso S, Bernabeu M, Terré R. Agitación en el traumatismo craneoencefálico I. Definición y tratamiento con neurolépticos, ansiolíticos y antiépilépticos. *Rev Neurol*. 2000;30(9):850-4.
7. Andreu-Giménez L, Robert-Gates J, Jover-Díaz F, Pagán-Acosta G, Merino-Sánchez J. Catatonía letal y su diferenciación del síndrome neuroléptico maligno. *Rev Neurol*. 2002;34(4):399-400.
8. Levenson L. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 1985;142(10):1137-45.
9. Wu Y-F, Kan Y-S, Yang C-H. Neuroleptic malignant syndrome associated with bromocriptine withdrawal in Parkinson's disease a case report. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011;33(3):301.e7-301.e8.
10. Serrano-Dueñas M. Neuroleptic malignant syndrome-like, or-dopaminergic malignant syndrome-due to levodopa therapy withdrawal. Clinical features in 11 patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2003;9(3):175-8.
11. Gurrera RJ, Mortillaro G, Velamoor V, FRCP C, Caroff SN. A validation study of the International Consensus Diagnostic Criteria for Neuroleptic Malignant Syndrome. *J Clin Psychopharmacol*. 2017;37(1):67-71.
12. Carrillo de Albornoz CM, Guerrero-Jiménez M, Gutiérrez-Rojas L. Mielinólisis central pontina inducida por antipsicóticos en un sujeto con hiperplasia suprarrenal congénita. Hiperexcitabilidad nerviosa en el síndrome de Michaelis-Manz. *Revista de Neurología*. 2017;64(5):235-6.

13. González-Aguilar A, Carrillo-Mezo R, Santos Zambrano J. Signo del mono en la mielinólisis pontina. *Rev Neurol*. 2009;48(6):331-2.
14. Vargas MI, Kohler R, Lovblad K, Delavelle J. Mielinolisis central pontina: Criterios diagnosticos en resonancia magnetica. *Rev Neurol*. 2009;48(12):654-5.
15. Francis A, Chandragiri S, Rizvi S, Koch M PG. Is lorazepam a treatment for neuroleptic malignant syndrome? *CNS Spectr*. 2000;5(7):54-7.
16. Nagel M, Freisberg S, Junghanns K, Moll CKE, Willenborg B. Das maligne neuroleptische Syndrom (MNS) - Eine systematische Übersicht. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2015;83(7):373-80.
17. Reulbach U, Dütsch C, Biermann T, Sperling W, Thuerauf N, Kornhuber J, et al. Managing an effective treatment for neuroleptic malignant syndrome. *Crit Care (Londres)*. 2007;11(1):R4. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2151884&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
18. Modi S, Dharaiya D, Schultz L VP. Neuroleptic malignant syndrome: complications, outcomes, and mortality. *Neurocrit Care*. 2016;24(1):97-103.
19. Nakamura M, Yasunaga H, Miyata H, Shimada T, Horiguchi H. Mortality of neuroleptic malignant syndrome induced by typical and atypical antipsychotic drugs: a propensity-matched analysis from the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(4):427-30.
20. Nielsen RE, Wallenstein Jensen SO, Nielsen J. Neuroleptic malignant syndrome. An 11-year longitudinal case control study. *Can J Psychiatry*. 2012;57(8):512-8. Disponible en: <http://link.springer.com/10.2165/00128415-201214070-00038>
21. Tural Ü, Önder E. Clinical and pharmacologic risk factors for neuroleptic malignant syndrome and their association with death. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2010;64(1):79-87.