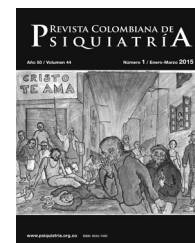




REVISTA COLOMBIANA DE PSIQUIATRÍA

www.elsevier.es/rcp



Reporte de caso

Síndrome neuroléptico maligno asociado a antipsicóticos atípicos: a propósito de un caso



Johana Patricia Mogollon Díaz^a, Linda Yurani Lizcano Toloza^{b,*},
Angie Yarlady Serrano García^b, Camilo Andrés Alquichire Luna^b,
Diego Fernando García Bohorquez^b, María Fernanda Chaparro Durán^b
y María Valentina Cáceres Valero^b

^a Departamento de Salud Mental, Universidad Industrial de Santander, Colombia

^b Universidad Industrial de Santander, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de septiembre de 2020

Aceptado el 29 de mayo de 2021

On-line el 6 de julio de 2021

Palabras clave:

Síndrome neuroléptico maligno

Antipsicóticos

Efectos adversos

RESUMEN

Introducción: El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es infrecuente, con una incidencia del 0,01 al 3,23%, y tiene relación con el consumo de fármacos que interfieren con la dopamina; genera hipertermia, rigidez muscular, confusión, inestabilidad autonómica y la muerte.

Caso clínico: Un varón de 35 años, con antecedentes de catatonia, epilepsia refractaria y deterioro funcional, en tratamiento anticonvulsivo y antipsicótico, requirió cambio frecuente por efectos adversos de este. En julio de 2019 se cambió la clozapina por amisulprida; en septiembre se inicia un cuadro de 2 semanas de fiebre, rigidez muscular, estupor, diaforesis y taquipnea; los paraclínicos mostraron aumento de la creatinina (CK) y leucocitosis, por lo que se consideró SNM. Se retiró el antipsicótico y se trató con bromocriptina y biperideno, que obtuvieron buena respuesta. A los 10 días del egreso, se inició tratamiento con olanzapina, que generó en diciembre un cuadro clínico similar al descrito, con posterior tratamiento y resolución.

Discusión: El diagnóstico se basa en la toma de fármacos que alteren la dopamina, más alteración del estado de conciencia, fiebre e inestabilidad autonómica, junto con paraclínicos como leucocitosis y elevación de la CK. Se debe descartar diagnósticos diferenciales. El diagnóstico temprano generalmente lleva a la remisión total; algunos tendrán complicaciones, secuelas a largo plazo o recidivas. La recurrencia en este caso derivó de la reintroducción temprana del neuroléptico después del primer episodio. El tratamiento se debe individualizar según la gravedad para evitar la muerte.

Conclusiones: Rara vez se sospecha que los antipsicóticos atípicos generen SNM; a su vez se debe tener en cuenta el tiempo a la reintroducción después de un episodio.

© 2021 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lindalizcano903@gmail.com (L.Y. Lizcano Toloza).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2021.05.008>

0034-7450/© 2021 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Neuroleptic Malignant Syndrome Associated with Atypical Antipsychotics: A Case Report

A B S T R A C T

Keywords:

Neuroleptic malignant syndrome
Antipsychotic agents
Adverse effects

Introduction: Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is uncommon, with an incidence of 0.01% to 3.23%, and is associated with the use of drugs that intervene with dopamine, causing hyperthermia, muscular rigidity, confusion, autonomic instability and death.

Case report: A 35-year-old man with a history of catatonia, refractory epilepsy and functional impairment, required frequent changes in his anticonvulsant and antipsychotic treatment, due to adverse effects. During 2019, in the month of July, clozapine was changed to amisulpride, in September he developed fever, muscle stiffness, stupor, diaphoresis and tachypnea over a two-week period; paraclinical tests showed elevated creatine phosphokinase (CPK) and leukocytosis, so NMS was considered. The antipsychotic was withdrawn and he was treated with bromocriptine and biperiden, with a good response. Ten days after discharge, he began treatment with olanzapine, which generated a similar episode to the one described in December, with subsequent management and resolution.

Discussion: The diagnosis is based on the use of drugs that alter dopamine levels, plus altered state of consciousness, fever, autonomic instability and paraclinical tests showing leukocytosis and elevated CPK. Differential diagnosis must be ruled out. Early diagnosis generally leads to total remission, although some patients will suffer complications, long-term sequelae or recurrences. The recurrence in this case derived from the early reintroduction of the neuroleptic after the first episode. Treatment should be individualised according to severity to avoid mortality.

Conclusions: Atypical antipsychotics are rarely suspected of generating NMS. Moreover, the time to reintroduction after an episode must also be taken into account.

© 2021 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es una condición poco frecuente, con una incidencia del 0,01 al 3,23%¹ y una mortalidad calculada en el 11,6% de los casos², por lo que se la considera una urgencia médica. Esta afección neuropsiquiátrica se asocia con la toma de medicamentos que alteran las concentraciones de dopamina y se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular intensa, confusión e inestabilidad autonómica^{2,3}. Suele generarse al inicio del tratamiento (desde las primeras 24 h hasta 1 semana después de iniciado), aunque se han relacionado otros factores de riesgo¹.

Por consiguiente, al ser un síndrome de poca incidencia pero con manifestaciones neurológicas y sistémicas graves que pueden desencadenar la muerte, se presenta el caso de un paciente en tratamiento crónico con anticonvulsivos y antipsicóticos típicos y atípicos que tuvo 2 episodios de SNM separados 2 meses.

Presentación del caso

Un varón de 35 años, con antecedentes de episodios de catatonia desde los 7 años, epilepsia diagnosticada a los 12 y tratada ambulatoriamente con fenitoína, ácido valproico, levitiracetam y lacosamida, tenía desde los 20 años deterioro funcional progresivo hasta ser completamente dependiente

del cuidador a los 29 años; por sus comportamientos desorganizados, se requirió la prescripción de antipsicóticos desde esa edad.

El tratamiento por psiquiatría fue ambulatorio, y los antipsicóticos prescritos se modificaron debido a efectos adversos o falla terapéutica múltiples veces en los últimos 2 años, tal como se describe a continuación: en enero de 2018 comenzó con olanzapina 10 mg/día, que no controló el comportamiento agresivo y lo empeoró al alcanzar la dosis de 20 mg/día; por consiguiente, en marzo se cambió a risperidona 2 mg/día, que ocasionó síntomas extrapiramidales graves (espasticidad y rigidez de la musculatura de ambas extremidades superiores, el cuello y la mandíbula, con imposibilidad para deglutir, temblor en reposo y marcha parkinsoniana), lo cual llevó a retirar el medicamento en junio y cambiar a clozapina a dosis bajas, cuya administración se mantuvo durante varios meses; sin embargo, presentó exacerbación de la agresividad e irritabilidad, por lo que en julio de 2019 se inició el tratamiento con amisulprida en ascenso progresivo hasta la dosis de 400 mg/día.

Después de 2 meses de tratamiento con amisulprida, en septiembre de 2019, el paciente fue llevado al servicio de urgencias debido a una clínica de 2 semanas de evolución caracterizada por picos febriles de 39°C, rigidez marcada de la musculatura axial y apendicular, alteración del estado de conciencia con tendencia al estupor, temblor distal especialmente en las extremidades superiores, hiporexia, diaforesis y

taquipnea junto con tos productiva. Al ingreso hospitalario, se documentaron creatincinasa (CK) elevada (742 U/l) y leucocitosis; por los síntomas respiratorios, se realizó una tomografía computarizada de tórax, que no mostró evidencia de consolidación o derrame pleural. Debido a la elevación de la CK y la clínica presentada, se consideró el diagnóstico de SNM, por lo que se retiró el antipsicótico y se trató con bromocriptina y biperideno, que obtuvieron una respuesta adecuada. Egresó 9 días después remitido a una institución de salud mental para controlar el trastorno psiquiátrico de base, donde en octubre se decidió reiniciar el tratamiento con el antipsicótico olanzapina 20 mg/día, que en diciembre generó un cuadro clínico de similares características, que se diagnosticó como SNM, y se inició el tratamiento apropiado.

El paciente consultó 9 días después del último egreso. Al examen físico se encontró rigidez generalizada, somnolencia, pérdida del equilibrio para la bipedestación, inestabilidad para la marcha, mutismo, irritabilidad y agresividad (que requirió medidas de sujeción); además el cuidador refirió que el paciente se negaba a tomar medicamentos y alimentos, motivo por el cual se lo ingresó en urgencias de la institución de salud mental, que indicó tratamiento con TECAR sin modificación de su tratamiento anticonvulsivo.

Discusión

El SNM es una entidad clínica infrecuente que se presenta en pacientes tratados con medicamentos que alteran las concentraciones dopaminérgicas. Los datos epidemiológicos reportan que se presenta con mayor frecuencia en varones que en mujeres, en relación 2:1¹. Se han reportado diferentes incidencias; Schönfeldt et al. indican una incidencia general del 0,01 al 3,23%; por su parte, Vargas et al. reportan una incidencia del 0,2% con los de primera generación, sin establecer diferencias con los de segunda generación; además determinaron que el riesgo de recurrencia del SNM puede ser del 30% con típicos y del 0,2% con atípicos². Hay pocos datos acerca de la aparición del SNM con cada antipsicótico atípico. La búsqueda realizada en la literatura para el análisis de este caso reportó 20 eventos de SNM asociados con olanzapina entre 1998 y 2009 y 5 por amisulprida hasta 2009⁴. Se reporta el caso de un paciente varón que sufrió 2 SNM, uno por olanzapina y otro por amisulprida.

La evaluación de un posible SNM inicia con la revisión del mecanismo de acción de los psicofármacos administrados en relación con el bloqueo de los receptores de dopamina y la aparición de características clínicas como síntomas motores, alteración del estado de conciencia, fiebre/hipertermia e inestabilidad autonómica, además de hallazgos paraclínicos como leucocitosis, elevación de la CK, proteinuria, mioglobiuria, elevación transitoria de los nitrogenados, aumento de la fosfatasa alcalina, las bilirrubinas, las aminotransferasas —especialmente la aspartato aminotransferasa (AST)— y la aldolasa sérica, así como alteraciones electrolíticas⁵. En este caso el paciente, además de tomar antipsicóticos, presentó todos los síntomas mencionados junto con algunos datos de laboratorio compatibles con el SNM, como la CK elevada y leucocitosis.

Sin embargo, los hallazgos mencionados no son patognómicos del SNM y deben excluirse otras enfermedades como infecciones del sistema nervioso central, toxicidad por drogas, síndromes catatónicos, hipertermia maligna, golpe de calor, tétanos, tetania por hipocalcemia, intoxicación por estricnina o cocaína, descerebración con hipertonia, masas intracraneales, status convulsivo, lesiones mesodiencefálicas y síndrome serotoninérgico^{3,5}. Todas estas afecciones fueron descartadas en el paciente.

En la literatura la patogenia del SNM no está clara. Sin embargo, existen diferentes hipótesis acerca de la etiología, y la más aceptada es la alteración de la actividad dopaminérgica a nivel del sistema nervioso central inducida por fármacos. La afección de la vía nigroestriada genera síntomas como rigidez muscular y temblor; el deterioro de las vías mesocortical y tuberoinfundibular desencadena desregulación térmica a nivel central. De igual manera, se genera una hiperactividad del sistema autónomo simpático y a nivel muscular, y las frecuentes contracciones junto con la rigidez generan edema de la fibra que se suma a necrosis^{2,5}.

Las alteraciones en la concentración de dopamina dependerán del nivel al que actúa el fármaco, que puede ser presináptico, sináptico o postsináptico. Asimismo el SNM puede aparecer por la administración *de novo* de agentes bloqueadores de los receptores dopaminérgicos centrales, por la retirada abrupta de agentes dopaminérgicos, sobredosis, rápido incremento de la dosis, administración parenteral de los fármacos (p. ej., intramuscular) y cambios frecuentes de medicamento, entre otros. Además, existen reportes de casos asociados con anticonvulsivos como la fenitoína y el ácido valproico². Nuestro paciente ya tomaba anticonvulsivos de manera crónica antes del primer episodio, por lo que pueden descartarse como desencadenantes del cuadro clínico. El desarrollo de SNM se vio influido por el continuo cambio de antipsicóticos (clozapina, risperidona y amisulprida en 12 meses).

El SNM puede tener recidivas, como ya se ha mencionado. Los factores de riesgo de recurrencia incluyen: toma de antipsicóticos de alta potencia, corto intervalo entre el episodio y la reintroducción de los neurolépticos, altas dosis de antipsicóticos y toma concomitante de carbonato de litio². Al paciente de este caso se le reiniciaron los antipsicóticos tempranamente, 10 días después del alta por el primer SNM, lo que pudo desencadenar el segundo episodio. Según la literatura, se recomienda que la reintroducción de los antipsicóticos sea como mínimo 2 semanas después de la resolución del cuadro^{6,7}.

No existe un patrón de referencia para el tratamiento del SNM, por lo que debe individualizarse a partir de la gravedad de la clínica. Sin embargo, la conducta indicada por Schönfeldt-Lecuona et al. en su análisis comparativo de recomendaciones internacionales sobre el tratamiento del SNM es la siguiente: a) interrupción inmediata de los antipsicóticos; b) tratamiento sintomático para evitar complicaciones potencialmente letales como el trastorno electrolítico, deshidratación, rhabdomiolisis e insuficiencia renal aguda, neumonía por aspiración, trombosis venosa profunda, convulsiones, sepsis o parada cardíaca; c) farmacoterapia con acción central (benzodiazepinas), relajantes musculares de acción periférica (dantroleno) y agonistas de la dopamina (bromocriptina, amantadina), y d) terapia

electroconvulsiva (TEC)¹. A nuestro paciente se le aplicaron las primeras 3 medidas.

De haber un diagnóstico temprano, la mayoría de los pacientes tendrán una remisión total de los síntomas, pero cerca del 30% puede presentar complicaciones como insuficiencia renal, dificultad para la deglución asociada con alteraciones en el estado mental, catatonía residual, mutismo y disautonomía motora que puede ir de semanas a meses después del control agudo de los síntomas del SNM^{2,3}. La prevalencia de secuelas a largo plazo se ha estimado en el 3,3%, y entre ellas se encuentran: contracción de las extremidades, disfonías de carácter permanente, polineuritis y alteraciones neurocognitivas. Diferentes autores han reportado daño cerebral con manifestaciones clínicas de ataxia, dismetría y disartria³. El paciente tenía de base algunas alteraciones cognitivas y motoras que empeoraron con el SNM.

En cuanto a la mortalidad, esta se ha estimado entre el 20 y el 30%; las causas de muerte más comunes son insuficiencia cardiorrespiratoria, neumonía, embolia pulmonar, sepsis e insuficiencia hepatorrenal. Entre las complicaciones predictoras de mortalidad, se encuentran la mioglobinuria y la insuficiencia renal, que no se hallaron en nuestro paciente³.

Conclusiones

El SNM es una entidad de diagnóstico infrecuente, por eso es importante que el clínico tenga en cuenta los antecedentes de administración de fármacos que intervengan en el metabolismo de la dopamina, como los antipsicóticos atípicos, junto con la clínica y los análisis de laboratorio. Del tiempo al diagnóstico dependerá el desenlace del paciente; de ser tardío,

puede traer secuelas e incluso ocasionar la muerte. El tratamiento debe ser individualizado a partir de la gravedad del cuadro, y deben tomarse precauciones en la reintroducción de los fármacos que hayan desencadenado el síndrome para evitar recurrencias.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schönfeldt-Lecuona C, Kuhlwillm L, Cronemeyer M, Neu P, Connemann B, Gahr M, et al. Treatment of the neuroleptic malignant syndrome in international therapy guidelines: a comparative analysis. *Pharmacopsychiatry*. 2020;53:51-9.
2. Vargas A, Gómez-Restrepo C. Síndrome neuroléptico maligno. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2007;36:101-25.
3. Escobar Córdoba F, Polanía-Dussán IG, Toro-Herrera SM. Tratamiento del síndrome neuroléptico maligno. *Salud Uninorte*. 2011;27:247-58.
4. Trollor JN, Chen X, Sachdev PS. Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotic drugs. *CNS Drugs*. 2009;23:477-92.
5. Laverde Gaona LA. Síndrome neuroléptico maligno. *RFS*. 2010;2:85-90.
6. Simon LV, Hashmi MF, Callahan AL. Neuroleptic malignant syndrome [Updated 2020 Jun 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482282/>.
7. Berman BD. Neuroleptic malignant syndrome: a review for neurohospitalists. *Neurohospitalist*. 2011:41-7.