

M. Zaragoza Fernández
E. Torres García

Síndrome neuroléptico maligno inducido por olanzapina

Hospital Virgen del Puerto
Plasencia (Cáceres)

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es un trastorno de carácter idiosincrásico, grave y potencialmente fatal observado en pacientes que reciben tratamiento con neurolepticos. Fue descrito por primera vez en 1968 por Delay y Deniker¹ como un cuadro clínico caracterizado por hipertermia, rigidez muscular y alteraciones de la conciencia². La incidencia del SNM relacionado con neurolepticos típicos es de 0,02 a 2,44%³, pero, sin embargo, no se conoce bien con neurolepticos atípicos.

Desde que en 1998 Johnson y Bruxner publican el primer caso de SNM asociado a olanzapina⁴, han sido varias las revisiones publicadas en este sentido, la más reciente de ellas realizada por Patricia I. Rosebush et al. con 36 casos⁵. El interés del siguiente caso radica en que el paciente presentó un SNM tras un tratamiento continuado con olanzapina sin asociación de otros fármacos ni cambios en la dosis.

Se trata de una mujer de 73 años con antecedentes personales de hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome depresivo. Había sido intervenida de cataratas, apéndice y legrado uterino. Era alérgica a la penicilina y recibía tratamiento con atorvastatina, enalapril, citalopram, reboxetina, clonazepam y olanzapina (5 mg diarios) sin cambios en la dosificación ni introducción de nuevos fármacos en el último año. Ingresó por un cuadro de 3-4 días de evolución consistente en fiebre elevada (> 40 °C) acompañada de sudación, tiritona y desorientación temporoespacial sin foco infeccioso aparente. La paciente estaba somnolienta, desorientada, con regular estado general y presentaba rigidez en rueda dentada y pérdida del reflejo glabellar. El resto de la exploración fue normal.

Los análisis realizados mostraron: 15.900 leucocitos (78% de neutrófilos); VSG (velocidad de sedimentación globular), 46 mm/1 h; proteína C reactiva, 16 mg/l; glucosa, 190 mg/dl; GOT (aspartatoaminotransferasa), 41 U/l; GPT (alaninoaminotransferasa), 43 U/l; LDH (lactatodeshidrogenasa), 584 U/l;

CK (creatinincinasa), 442 U/l, y CKmb (creatinfosfocina [CPK] isoenzima MB) 16 U/l. La función renal, iones, hormonas tiroideas, estudio de coagulación, líquido cefalorraquídeo (LCR), análisis de orina, así como las pruebas radiológicas (radiografía de tórax, ecografía abdominal y tomografía computarizada [TC] normales), hemocultivos y urocultivos eran normales. En la gasometría arterial se apreció una insuficiencia respiratoria parcial con alcalosis respiratoria.

Ante la sospecha de un síndrome neuroléptico maligno se suspendió toda la medicación psiquiátrica y se inició tratamiento con dantroleno. Al tercer día de su ingreso presentó un episodio de broncoaspiración, requiriendo traslado a UCI e intubación orotraqueal con ventilación mecánica. La evolución posterior de la paciente fue favorable, con desaparición de la fiebre y de la sintomatología neurológica con resolución de la clínica, recibiendo tratamiento al alta con clonazepam, citalopram y enalapril.

El SNM es una complicación infrecuente pero potencialmente grave del tratamiento con neurolepticos. Se presenta en el 66% de los casos durante la primera semana del tratamiento^{2,6} y con mayor frecuencia cuando se aumentan las dosis previas⁹ y se asocian varios fármacos del mismo grupo⁸, antidepresivos tricíclicos^{7,9}, sales de litio y cuando se utilizan por vía parenteral⁶.

El SNM se inicia con un estado prodrómico de ansiedad, que precede a las alteraciones de la conciencia (estupor y negativismo) y a la aparición de sintomatología extrapiramidal¹. Los datos clínicos fundamentales son la hipertermia y rigidez muscular plástica que puede originar disartria, disfagia, sialorrea, hipoventilación y disnea lo suficientemente grave como para requerir ventilación mecánica. También son típicas las alteraciones vegetativas como taquipnea, taquicardia, diaforesis, palidez cutánea, incontinencia de esfínteres y fluctuación de la tensión arterial. El nivel de conciencia varía desde un estado de alerta con obnubilación y mutismo hasta estupor y coma. En las exploraciones complementarias es frecuente encontrar CPK elevada, leucocitosis, hiper o hiponatremia, trombocitosis, descenso de las concentraciones séricas de hierro, calcio y magnesio y elevación de la fosfatasa alcalina, así como mioglobulinuria y proteinuria¹.

Correspondencia:
Montserrat Zaragoza Fernández
P. del Olivar, 2, 2.º D
10600 Plasencia (Cáceres)
Correo electrónico: zfm@telefonica.net

En todos los casos la TC y el LCR son normales, pudiéndose encontrar que el electroencefalograma puede ser normal o mostrar anomalías específicas como enlentecimiento generalizado de las ondas sin signos focales. La rabdomiólisis secundaria a la hiperpirexia y a la rigidez muscular aparece en uno de cada tres enfermos.

El tratamiento consiste en la supresión de la medicación neuroléptica, antitérmicos del grupo de las pirazolonas, reposición hídrica, bromocriptina o dantroleno^{5,10}.

El curso natural de la enfermedad es hacia la curación, aunque la aparición de complicaciones ensombrecen el pronóstico. Entre éstas se encuentra la insuficiencia renal por rabdomiólisis y deshidratación, el fallo respiratorio agudo secundario a embolismo, neumonía, broncoaspiración, síndrome de distrés respiratorio del adulto y neumotórax, el fallo hepático y cardíaco, convulsiones y coagulación intravascular diseminada¹. Aunque inicialmente se le atribuyó menor gravedad al SNM inducido por neurolépticos típicos⁸, revisiones posteriores no confirman este dato⁹.

Es importante tener en cuenta la posibilidad de recidiva del cuadro al reanudar el tratamiento con neurolépticos, por lo que no deberemos utilizarlos durante las 2 semanas siguientes a la resolución de la clínica y si fuera necesario reintroducirlos usar los de menor potencia a dosis bajas y asociando medicación antiparkinsoniana.

Aunque como se ha señalado anteriormente es más frecuente que aparezca en las primeras semanas o tras un cambio en la dosificación, también puede aparecer tras tratamientos de larga duración, habiéndose publicado un caso

de SNM inducido por olanzapina en un paciente que recibía este tratamiento durante más de 2 años¹⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Crespo Facorro B, Carbonell Masia C. Síndrome neuroléptico maligno: una revisión bibliográfica. *Act Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1995;23:273-8.
2. Reeves RR, Torres RA, Liberto V, Hart RH. Atypical neuroleptic syndrome associated with olanzapine. *Pharmacotherapy* 2002; 22:641-4.
3. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S, Burgoyne K, Sidhom T. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2004;65:464-70.
4. Jonson V, Bruxner G. Neuroleptic malignant syndrome associated with olanzapine. *Aust N Z J Psychiatry* 1998;32:884-6.
5. Rosebush PI, Garside S, Mazurek MF. Recognizing neuroleptic malignant syndrome. *CMAJ* 2004;170:1645.
6. Kopf A, Koster J, Schulz A, Kromker H, Becker T. Life threatening neuroleptic malignant syndrome due to olanzapine. *Psychiatr Prax* 2003;30:279-82.
7. Emborg C. Neuroleptic malignant syndrome after treatment with olanzapine. *Ugeskr Laeger* 1999;161:1424-5.
8. Reeves RR, Mack JE, Torres RA. Neuroleptic malignant syndrome during a change from haloperidol to risperidone. *Ann Pharmacother* 2001;35:698-701.
9. Goveas JS, Adriana H. Olanzapine induced typical neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:101-2.
10. Horni G, Meirik K, Lund MB. Neuroleptic malignant syndrome in a patient treated with olanzapine. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123:2867-9.