

Síndrome neuroléptico maligno con mínima elevación de creatina cinasa: breve revisión a propósito de un caso

Jordi León-Caballero¹

Leila Alba-Pale¹

Purificación Salgado-Serrano¹

Victor Pérez-Solà¹

¹Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions, Parc de Salut Mar de Barcelona

Correspondencia:

Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions

Parc de Salut Mar de Barcelona

Passeig Marítim de la Barceloneta 25-29

08003 Barcelona, España

Correo electrónico: 60499@parcdesalutmar.cat

Estimado Editor

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es el efecto adverso más grave que pueden ocasionar los antipsicóticos. Es una reacción aguda, potencialmente mortal e idiosincrática que se puede producir con cualquier medicación que afecte al sistema dopaminérgico central, con una frecuencia estimada de 0.5-1% de los pacientes tratados con neurolepticos¹. Las cuatro manifestaciones clínicas principales son hipertermia, rigidez muscular severa, disfunción del sistema nervioso autónomo y alteración del nivel de conciencia². Los hallazgos de laboratorio consisten en elevación de los niveles plasmáticos de creatina cinasa (CK) y leucocitosis. En concreto, la elevación de CK en plasma se ha descrito en más del 90% de los casos^{3,4}. Es más frecuente que el SNM se produzca con neurolepticos de primera generación, sin embargo se cree que cualquier antipsicótico puede causarlo⁵. El mecanismo fisiopatológico por el que se produce sigue siendo desconocido. Se ha sugerido que una reducción marcada de la actividad dopaminérgica central como resultado del bloqueo del receptor D2 en la vía nigroestriada, en hipotálamo, en la vía mesolímbica y mesocortical pueden explicar algunos de los síntomas (como la rigidez, la hipertermia y la alteración del estado mental)^{6,7}. El diagnóstico es clínico, y cuando un paciente en tratamiento con antipsicóticos presenta fiebre y rigidez muscular se recomienda determinar los niveles plasmáticos de CK ya que son un marcador útil para la detección precoz de SNM⁸. Los casos en los que no se produce elevación de CK en plasma son excepcionales, habiéndose reportado sólo tres casos previamente hasta donde tenemos conocimiento en los que no se producía esta elevación⁹⁻¹¹.

Caso clínico

a continuación se expone un caso de SNM con mínima elevación de CK en plasma. Es un paciente varón de 67 años, sin antecedentes somáticos de interés, diagnosticado de trastorno bipolar tipo 1 desde 1978 a raíz de ingreso

en unidad de agudos por clínica maniaca. Desde entonces ha realizado ocho ingresos en unidad de agudos, la mayoría por descompensaciones maniacas, que habían sido tratadas con haloperidol, quetiapina y olanzapina. Realiza seguimiento en el Centro de Salud Mental de zona, con buena respuesta a olanzapina 20mg/día y litio 1000mg/día. En mayo de 2014 ingresa de nuevo en unidad de agudos de un hospital monográfico por nueva descompensación maniaca con síntomas psicóticos (ideación delirante megalomaniaca y de perjuicio) como consecuencia de mal cumplimiento terapéutico. Inicialmente se reinstaura tratamiento con olanzapina 20mg/día, pero debido a falta de respuesta se sustituye la olanzapina por risperidona a dosis de 6mg/día, manteniendo litio como eutimizante (niveles de 0.81mmol/l con 1000mg/día). Se incrementa la risperidona hasta los 12mg/día por persistencia de clínica maniaca grave. Tras 24 días de ingreso presenta un pico febril de 38°C sin foco, acompañado de clínica confusional, persistiendo importante irritabilidad y descontrol conductual. Se decide traslado a hospital terciario con unidad de agudos. A su llegada es valorado por medicina interna, destacando en la exploración física fiebre superior a 38°C, rigidez cervical, clínica confusional con fluctuación del nivel de conciencia y diaforesis. En la analítica inicialmente destaca una leucocitosis de $20.9 \times 10^3/\text{ul}$ con neutrofilia y CK de 342 UI/L (límite superior de la normalidad 200 UI/L). Se le realiza una punción lumbar, en la que se obtiene una pleiocitosis de 46 células/ml sin hiperproteínoorraquia, con glucosa normal y tinción de gram que no evidencia microorganismos, por lo que ingresa en medicina interna con orientación diagnóstica de posible encefalitis vírica. A los cuatro días de ingreso en medicina interna, el paciente persiste febril, con fluctuación del nivel de conciencia y rigidez articular. A nivel analítico se normalizan la CK (163 UI/L) y cede la leucocitosis ($6.8 \times 10^3/\text{ul}$). Se obtiene el resultado de la PCR en líquido cefalorraquídeo, que resulta negativa para herpes virus y enterovirus. Se plantea el diagnóstico diferencial entre encefalitis y síndrome neuroléptico maligno, y se decide retirar tratamiento antipsicótico e iniciar dantroleno endovenoso a dosis de 1mg/kg cada 6 horas. A los siete días de estar en medicina interna sigue presentando fiebre resistente a tratamiento (temperatura axilar $>40^\circ\text{C}$), taquicardia a 100-110 latidos por minuto sin rigidez muscular. A nivel analítico las CK y los leucocitos siguen dentro de la normalidad (107 UI/L y $6.17 \times 10^3/\text{ul}$ respectivamente). Presenta un empeoramiento del nivel de conciencia que obliga a su traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Durante su estancia en este servicio se descarta inicialmente el diagnóstico de encefalitis, retirando tratamiento antimicrobiano y posteriormente se descarta también el diagnóstico de síndrome neuroléptico maligno basándose para ello en la ausencia de rigidez muscular y en la ausencia de elevación franca de CK en plasma (ingresa durante tres días en UCI; el primer día la concentración oscila entre 40 UI/L y 189 UI/L. El segundo día se incrementa a 222 UI/L y el tercer día llega a un máximo de 366 UI/L con posterior

Tabla 1

Criterios diagnósticos DSM-IV-TR para el SNM

- A. Aparición de rigidez muscular intensa y fiebre elevada asociada con la toma de medicación antipsicótica.
- B. Dos (o más) de los siguientes síntomas:
 1. Diaforesis
 2. Disfagia
 3. Temblor
 4. Incontinencia
 5. Cambios en la conciencia que van desde confusión hasta coma
 6. Mutismo
 7. Taquicardia
 8. Tensión arterial elevada o fluctuante
 9. Leucocitosis
 10. Hallazgos analíticos que indican lesión muscular (por ejemplo elevación de la concentración sérica de creatina cinasa).
- C. Los síntomas de criterios A y B no se deben a una sustancia o a una enfermedad médica.
- D. Los síntomas de criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno mental.

normalización), por lo que se retira también tratamiento con dantroleno. Una vez remite la fiebre y se normaliza el nivel de conciencia el paciente es dado de alta a la planta de psiquiatría sin una filiación diagnóstica concreta. En la exploración psicopatológica se objetiva desorientación temporo-espacial, verborrea, siendo el discurso incoherente con contenidos megalomaniacos y con marcada inquietud psicomotriz. Se decide iniciar terapia electroconvulsiva (TEC), pero hasta poder realizar la primera sesión se pauta haloperidol a dosis bajas para manejo conductual (8mg/día). A los dos días de la reintroducción de haloperidol presenta de nuevo fiebre superior a 38°C que no responde a antipiréticos. Al tercer día presenta rigidez muscular y nueva disminución del nivel de conciencia que obliga a reingreso en UCI. Se retira tratamiento con haloperidol y se inician medidas físicas antitérmicas. Se monitorizan de nuevo la concentración sérica de CK, que oscila entre 91 y 102 UI/L durante su segundo ingreso en UCI. Al remitir la fiebre y recuperar el nivel de conciencia, se traslada de nuevo a planta de psiquiatría con la orientación diagnóstica de síndrome neuroléptico maligno. Se realiza TEC hasta completar 9 sesiones, con remisión progresiva de la clínica maniaca. Se inicia también tratamiento coadyuvante con quetiapina a dosis baja (25mg/día) que se incrementa progresivamente hasta los 500mg/día, con buena tolerancia.

Discusión

el diagnóstico de SNM es clínico y de acuerdo con los criterios del DSM-IV-TR la elevación de CK en plasma constituye un criterio menor y no es preciso su presencia para realizar el diagnóstico (tabla 1)¹². Sin embargo, dada la alta prevalencia de elevación sérica de CK en las fases iniciales se considera un criterio importante para el diagnóstico precoz (está presente en más del 90% de los casos)^{3,4}. En el SNM se considera como día uno cuando aparece fiebre sin foco. El pico máximo de CK en plasma aparece a las 24-48h, normalizándose habitualmente el día 12. Existe una gran variabilidad en cuanto a la concentración plasmática máxima, aunque generalmente se observa una elevación de al menos cuatro veces el límite superior de la normalidad¹³. El caso clínico presentado constituye una presentación atípica de SNM, ya que los casos en los que no se produce elevación de CK son excepcionales^{11,13}. Este caso muestra que el diagnóstico definitivo de SNM se ha de basar en las manifestaciones clínicas, pues el paciente cumplía los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR. Este caso es un claro ejemplo de que una presentación atípica puede retrasar el diagnóstico, provocando que el manejo del paciente no sea el adecuado (en el caso concreto de nuestro paciente el retraso diagnóstico tuvo como consecuencia un segundo ingreso en UCI). En los pocos casos reportados previamente en que no existe elevación de CK se desconoce el motivo por el cual no se produce. Son necesarios más casos de SNM con valores de CK normales para determinar qué factores pueden estar relacionados con esta presentación atípica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilakem S, Buroyne K, Sidhom T. Neuroleptic Malignant Syndrome and atypical anti-psychotic drugs. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2004;65:464-70.
2. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am*. 1993;77:185-202.
3. Addonizio G, Susman VL, Roth SD. Neuroleptic malignant syndrome: review and analysis of 115 cases. *Biol Psychiatry*. 1987;22:1004-20.
4. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Psychopharmacol Bull*. 1988;24(1):25-9.
5. Trollor JN, Chen X, Sachdev PS. Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotic drugs. *CNS Drugs*. 2009;23:477-92.
6. Bhanushali MJ, Tuite PJ. The evaluation and management of patients with neuroleptic malignant syndrome. *Neurologic Clin*. 2004;22:389-441.
7. Strawn JR, Keck PE, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 2007;164:870-6.
8. Nisijima K, Shioda K. Temporal changes in serum creatine kinase concentration and degree of muscle rigidity in 24 patients with neuroleptic malignant syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:853-9.
9. Singh R, Hassanally D. Neuroleptic malignant syndrome with normal creatine kinase. *Postgrad Med J*. 1996;72(845):187.
10. Nielsen J, Bruhn AM. Atypical neuroleptic malignant syndrome caused by olanzapine. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;112:238-40.

Cartas al editor

11. Nisijima K, Shioda K. A rare case of neuroleptic malignant syndrome without elevated serum creatine kinase. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:403-7.
12. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR.* Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.
13. Nisijima K1, Shioda K. Temporal changes in serum creatine kinase concentration and degree of muscle rigidity in 24 patients with neuroleptic malignant syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:853-9.