

Leticia González-Blanco¹
Hilario García-Prada²
Susana Santamarina²
Luis Jiménez-Treviño^{2,4}
Julio Bobes^{3,4}

Recidiva de un síndrome neuroléptico maligno

¹Médico Interno Residente de Psiquiatría
Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA)

²Psiquiatra Adjunto
Servicio de Psiquiatría del HUCA

³Jefe de Servicio de Psiquiatría. Servicio de Psiquiatría del HUCA

⁴Área de Psiquiatría de la Universidad de Oviedo
Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM)

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es una reacción idiosincrásica infrecuente asociada al uso de neurolepticos que presenta una incidencia de 0.02 a 3% entre los pacientes tratados con estos fármacos. Se trata de una complicación muy grave con una mortalidad que asciende al 10-20%. Por ello, es de gran importancia mantener una alta sospecha clínica y utilizar unos criterios adecuados para objetivar este cuadro precozmente, suspendiendo la medicación causante del mismo, y evitando así en lo posible las complicaciones posteriores que serán responsables tanto de la mortalidad como de las secuelas. Nuestro caso es una mujer de 81 años que ingresa en la Unidad de hospitalización psiquiátrica (UHP) por un episodio depresivo con síntomas psicóticos y desarrolla un síndrome neuroléptico maligno (SNM) al introducir Haloperidol. Tras su retirada y recuperación clínica posterior se reintroduce tratamiento antipsicótico con Risperidona y sufre una recidiva del SNM. Finalmente, experimenta mejoría con varias sesiones de terapia electroconvulsiva (TEC).

Actas Esp Psiquiatr 2013;41(5):314-8

Recurrence of neuroleptic malignant syndrome

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a rare idiosyncratic reaction associated with the use of neuroleptics that has an incidence of 0.02 to 3% among patients taking these drugs. This is a very serious complication with a mortality rate that reaches 10-20%. It is therefore very important to have high clinical suspicion and use appropriate criteria to objectify this clinical picture early, stopping the medication causing the picture and to avoid the subsequent complications as much as possible that would be responsible for both its mortality and sequels. We present that case of an 81-year old woman who was admitted to the Psychiatric Hospitalization Unit (PHU) for a depressive episode with psychotic symptoms who developed a neuroleptic malignant syndrome (NMS) when Haloperidol was introduced. After its suspension and subsequent clinical recovery, antipsychotic treatment with Risperidone was reintroduced and she suffered a recurrence of NMS. Finally, significant improvement was achieved with several sessions of electroshock therapy (EST).

INTRODUCCIÓN

El SNM es una emergencia médica asociada al uso de neurolepticos caracterizada por alteración del nivel de conciencia, rigidez, fiebre y disautonomía, que presenta una incidencia de 0.02-3%^{1,2}. Típicamente, se desarrolla durante la primera semana tras la introducción del neuroleptico aunque también puede aparecer tras años de tratamiento.

Se debe tener en cuenta que no sólo los antipsicóticos pueden causarlo sino también fármacos antidopaminérgicos usados como antieméticos (Metoclopramida³) y la retirada brusca de agentes dopaminérgicos usados como

Tabla 1 Factores de riesgo de SNM¹¹⁻¹⁴

Relacionados con el fármaco	Relacionados con patología somática	Relacionados con patología psiquiátrica
<ul style="list-style-type: none"> - Dosis altas - Aumento rápido de dosis - Administración parenteral - Combinación de varios neurolépticos - Asociación con litio 	<ul style="list-style-type: none"> - Deshidratación - Alteraciones electrolíticas - Infección - Traumatismo - Cirugía - Desnutrición - Déficit de hierro - Trastornos orgánicos cerebrales 	<ul style="list-style-type: none"> - Catatonía - Agitación extrema - Alcoholismo - Retraso mental - Trastornos afectivos - Tratamiento previo con TEC

antiparkinsonianos (Levodopa, Bromocriptina) son causantes del mismo¹.

Respecto a los neurolépticos implicados, aunque el SNM se ha asociado frecuentemente al uso de antipsicóticos "típicos" de alta potencia (Haloperidol), se ha descrito con otros antipsicóticos de baja potencia y con nuevos antipsicóticos "atípicos". Se han publicado numerosos casos asociados a Risperidona^{4,5,6}, Olanzapina^{7,8}, Clozapina⁹, Asenapina¹⁰, Aripiprazol¹¹. Aunque la incidencia de SNM es similar en ambos casos, parece que tanto la mortalidad como el riesgo de recurrencia tras la reintroducción del antipsicótico es menor con los atípicos.

En la Tabla 1 se recogen varios factores de riesgo asociados al SNM¹¹⁻¹⁴. Se ha descrito el SNM en todas las edades, por lo que parece que ni la edad ni el sexo son factores predisponentes.

MECANISMOS ETIOPATOGÉNICOS

Se desconoce el mecanismo por el cual se desarrolla el SNM pero se han descrito varias teorías¹⁵. Una de ellas afirma que existe una alteración en la neuroregulación central de dopamina, siendo esta alteración responsable de la hipertermia y disautonomía, a nivel del hipotálamo, y de la rigidez y temblor, a nivel de la vía nigroestriada. Por otro lado, la dopamina no explica al completo el cuadro clínico, por lo que se considera que hay otros neurotransmisores involucrados como el ácido gammaaminobutírico, acetilcolina¹⁶ y la serotonina⁸.

Otra teoría propone que existe una alteración primaria en el músculo esquelético estriado, produciendo los neurolépticos un efecto tóxico directo sobre éste¹⁵.

A su vez, estudios genéticos han descrito una predisposición genética a desarrollar este síndrome¹⁷. Podrían estar implicados ciertos polimorfismos del gen del receptor de

dopamina 2, de forma que aquellos que poseen el alelo A1 tienen reducida la densidad de este receptor a nivel del núcleo estriado y caudado, asociado a una disminución en la actividad dopaminérgica.

Recientemente se ha propuesto una hipótesis neuroinmunológica¹⁸ en relación con una respuesta de fase aguda en la que se ven implicadas diversas citocinas y proteínas responsables de la sintomatología y alteraciones bioquímicas del síndrome.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Nuestra paciente es una mujer de 81 años, casada y sin hijos, que ingresa en la UHP por un episodio depresivo grave con síntomas psicóticos. Como antecedentes psiquiátricos presenta un primer episodio depresivo a los 63 años y posteriormente, a los 73 años, otro episodio depresivo grave con síntomas psicóticos que precisó ingreso. Por falta de mejoría al tratamiento psicofarmacológico precisó TEC a la que respondió favorablemente. Como antecedentes somáticos destacan la hipertensión, un hemangioma cavernoso hepático y gonartrosis bilateral. Su tratamiento consistía en Venlafaxina, Lorazepam, Indapamida y Pantoprazol.

Siendo valorada en Consultas de Neurología por un posible deterioro cognitivo incipiente, es derivada al Servicio de Urgencias por alteración conductual y sintomatología psicótica, y finalmente, ingresa de forma urgente en la UHP.

Previamente al ingreso, existe un empeoramiento del estado de ánimo y aparecen alteraciones del contenido del pensamiento consistentes en ideación delirante de ruina y envenenamiento, motivo por el cual se niega a tomar alimentos y tratamiento farmacológico. Al ingreso se muestra consciente, orientada temporoespacialmente, irritable, taquipsíquica, con un discurso centrado en la ideación de envenenamiento, acompañado de gran angustia, inquietud psicomotriz, anhedonia y sentimientos de desesperanza.

Se inicia tratamiento con Haloperidol hasta alcanzar dosis de 4 mg/día añadido a su antidepresivo habitual. Al cabo de 4 días comienza con disminución del nivel de conciencia, fiebre de 38.6°, sudoración, gran rigidez en miembros superiores, disfagia y aumento de la creatinina cinasa (1267 U/L) con mínima leucocitosis (cumpliéndose todos los criterios diagnósticos de SNM propuestos por el nuevo Consenso de expertos internacionales¹⁹, que se recogen en la Tabla 2). Por ello, se suspende el tratamiento psicofarmacológico y se inicia fluidoterapia, analgesia y oxigenoterapia. A los 15 días, tras mejoría y aparente remisión del cuadro, se reinicia tratamiento antidepresivo y neuroléptico con Risperidona de forma paulatina y con escalonamiento de dosis hasta 2,5 mg/día por persistencia del cuadro depresivo. Pasados 10 días, y tras recibir Metoclopramida intravenosa por un cuadro de vómitos, sufre una recidiva del SNM siendo trasladada la paciente al Servicio de Medicina Interna y suspendiendo de nuevo todo el tratamiento. Tras la resolución de diversas complicaciones posteriores (neumonía bilateral, síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto esplénico, bacteriemia por MARSAs) se aplican 8 sesiones de TEC obteniendo una respuesta muy favorable con remisión de la clínica depresiva y de las alteraciones del pensamiento, por lo que se acuerda alta hospitalaria.

En la Tabla 3 se recogen algunos de los datos clínicos y analíticos que orientan el diagnóstico.

DISCUSIÓN

El SNM es una complicación muy grave que conlleva una mortalidad muy elevada (10-20%). Por ello, ante la mínima sospecha clínica del mismo se debe suspender inmediatamente la medicación causante, así como otros fármacos serotoninérgicos, anticolinérgicos o litio. Además son necesarias una serie de medidas de soporte como mantener una hidratación y nutrición adecuada, controlar la temperatura, corregir cualquier alteración hidroelectrolítica y ofrecer soporte ventilatorio. La utilización de tratamiento farmacológico es complementaria y no hay suficiente evidencia científica que recomiende de entrada su uso, por lo que suele reservarse para aquellos casos que no responden favorablemente a la retirada del neuroléptico²⁰.

Respecto al uso de TEC, está indicado como primera línea de tratamiento cuando no es posible descartar catatonía aguda o predominan características catatónicas, en caso de catatonía residual o psicosis posterior y cuando existe una depresión psicótica o catatónica. También es útil en aquellos casos graves de SNM refractario que no responden a la terapia médica durante la primera semana^{21,22}.

Hay que tener en cuenta que no sólo los antipsicóticos son responsables del SNM. Otros bloqueadores dopaminérgicos usados como antieméticos pueden causarlo. Por ello, en

Tabla 2	Criterios diagnósticos del SNM: Consenso del panel de expertos ¹⁹	
	1	2
Exposición a antagonistas dopaminérgicos o suspensión de agonistas dopaminérgicos durante las 72 horas previas	+	+
Hipertermia (>38.0°C en al menos 2 ocasiones)	+	-
Rigidez	+	+
Alteración del estado mental (disminución o fluctuación del nivel de conciencia)	+	+
Elevación de la Creatinina cinasa (al menos 4 veces por encima del límite normal)	+	-
Labilidad del sistema nervioso simpático, definido por al menos 2 de los siguientes: Elevación de la presión arterial (sistólica o diastólica $\geq 25\%$ sobre la línea de base) Fluctuación de la presión arterial (≥ 20 mm Hg de la diastólica, o ≥ 25 mm Hg de la sistólica en 24 horas) Diaforesis Incontinencia urinaria	+	+
Hipermetabolismo, definido como un aumento de la frecuencia cardíaca ($\geq 25\%$ sobre la línea de base) y frecuencia respiratoria ($\geq 50\%$ sobre la línea de base)	+	+
Ausencia de otras causas infecciosas, tóxicas, metabólicas o neurológicas	+	+
1 Criterios cumplidos en el primer episodio de SNM 2 Criterios cumplidos en el segundo episodio de SNM		

caso de vómitos hay que evitar el uso de Metoclopramida, y utilizar una alternativa que no implique la vía dopaminérgica como, por ejemplo, Ondasetrón.

La mayoría de los casos se resuelven durante las dos primeras semanas tras la suspensión del fármaco. Una vez resuelto el cuadro es muy probable que persista la sintomatología de base y debido a la alta probabilidad de recurrencia del síndrome al reintroducir un neuroléptico es importante tomar una serie de precauciones. En primer lugar, debemos esperar al menos 15 días tras la resolución del episodio. Es preferible usar un antipsicótico atípico de baja potencia realizando un escalonamiento gradual de dosis y se deben controlar de forma estricta los síntomas realizando controles seriados de la CPK. A pesar de las precauciones se describe una recurrencia del 30%⁶.

Aunque se han descrito numerosos casos de SNM con diversos antipsicóticos atípicos, parece que el riesgo de recurrencia es menor al usar éstos. La Clozapina probablemente sea el antipsicótico con menor riesgo de desarrollar un SNM por su perfil farmacodinámico, menor afinidad por

Tabla 3	Datos clínicos y analíticos		
	26/03/12 (1 ^{er} episodio SNM)	19/04/12 (Recidiva SNM)	12/05/12 (Episodio de neumonía por broncoaspiración)
CPK ¹	1267 U/L	107 U/L	95 U/L
Leucocitos ²	10.550	11.700	16.900
Rigidez en rueda dentada	+	+	-
Disminución del nivel de conciencia	+	+	-

¹Valores normales: 20-180 U/L
²Valores normales: 4000-10000

D2 y alta afinidad D4²¹, sin existir estudios concluyentes. La Risperidona, antipsicótico perteneciente a la familia de las butirofenonas, es un antagonista con gran afinidad para los receptores de serotonina tipo 2(5HT2) y bloqueador dosis-dependiente de receptores dopaminérgicos tipo 2(D2). Sin embargo, a pesar de la baja incidencia de efectos extrapiramidales a dosis bajas, debemos tener presente que también puede provocar una recidiva del SNM.

A modo de conclusión, y al objeto de diagnosticar precozmente y evitar problemas médico-legales, recomendamos:

Tener muy presente el elevado porcentaje de recidivas de SNM (30%), tal y como se recoge en la literatura. Y a propósito de este caso recordar que, aunque el riesgo sea menor, también es posible una recidiva tras reintroducir un antipsicótico de nueva generación. También se debe tener en cuenta que ese riesgo existe incluso en personas de avanzada edad.

Asumir los criterios diagnósticos del nuevo Consenso de expertos internacionales que se ha obtenido a través del método Delphi y que ha sido recientemente publicado¹⁹.

Con este análisis, a propósito del caso, pretendemos contribuir a la prevención de una de las complicaciones médico-legales graves más frecuentes de los psiquiatras españoles y a evitar la mortalidad en este tipo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am.* 1993;77:185-202.
- Pelonero A, Levenson J, Pandurangi A. Neuroleptic malignant syndrome: a review. *Psychiatric Services.* 1998;49:1163-72.
- Robinson MB, Kennett RP, Harding AE, Legg NJ, Clarke B. Neuroleptic malignant syndrome associated with metoclopramide. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1985 December; 48(12):1304.
- Johnson D, Philip AZ, Joseph DJ, Varghese R. Risperidone-induced neuroleptic malignant syndrome in neurodegenerative disease: a case report. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2007;9(3):237-8.
- Venkatasubramanian G, Yogananda BH, Gangadhar BN. Risperidone-induced neuroleptic malignant syndrome: a case report. *Indian J Psychiatry.* 2000 Jan;42(1):1013.
- Mendhekar DN, Jiloha RC, Mehndiratta MM, War L. Challenge with atypical antipsychotic drugs in risperidone induced neuroleptic malignant syndrome: a case report. *Indian J Psychiatry.* 2002 Oct;44(4):387-90.
- Vassilis P Kontaxakis, Beata J Havaki-kontaxaki, Nikolaos G Christodoulou, Konstantinos G Paplos, George N Christodoulou. Olanzapine-associated neuroleptic malignant syndrome: Is there an overlap with the serotonin syndrome? *Ann Gen Hosp Psychiatry.* 2003;2:10.
- Adeeb Yacoub, Andrew Francis. Neuroleptic malignant syndrome induced by atypical neuroleptics and responsive to lorazepam. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2006 June;2(2):235-40.
- Singh N, Wise TN. Neuroleptic malignant syndrome after exposure to asenapine: a case report. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2010;12(5).
- Molina D, Tingle LE, Lu X. Aripiprazole as the causative agent of neuroleptic malignant syndrome: a case report. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2007;9(2):148-50.
- Jeffrey R Strawn, Paul E Keck, Stanley N Caroff. Neuroleptic Malignant Syndrome. *Am J Psychiatry.* 2007;164:870-6.
- Vinay Gupta, Rakesh Magon, BP Mishra, GBS Sidhu, Ranjiv Mahajan. Risk Factors in Neuroleptic Malignant Syndrome. *Indian J Psychiatry.* 2003 Jan-Mar;45(1):30-5.
- Eelco FM Wijdicks, MD. Neuroleptic malignant syndrome. In: *UpToDate*, Michael J Aminoff, MD, DSc (Ed), Janet L Wilterdink, MD (Ed), 2012. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
- Vargas A, Gomez-Restrepo C. Síndrome neuroléptico maligno. *rev.colomb.psiquiatr [online].* 2007;36(sup1):101-25. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74502007000500010&lng=es&nr=iso
- Adnet P, Lestavel P, Krivosic-Horber R. Neuroleptic malignant syndrome. *Br J Anaesth.* 2000;85(1):129.
- Cvjetković-Bosnjak M, Soldatovi-Staji B. Side effects of antipsychotic agents-neuroleptic malignant syndrome. *Med Pregl.* 2010 Sep-Oct;63(9-10):705-8.
- Akihito Suzuki, Tsuyoshi Kondo, Koichi Otani, Kazuo Mihara, Norio Yasui-Furukori, Akira Sano, et al. Association of the TaqI A polymorphism of the dopamine D(2) receptor gene with predisposition to neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry.* 2001 Oct;158(10):1714-6.
- Anglin RE, Rosebush PI, Mazurek MF. Neuroleptic malignant

- syndrome: a neuroimmunologic hypothesis. *CMAJ*. 2010 Dec 14;182(18):E834-8.
19. Gurrera RJ, Caroff SN, Cohen A, Carroll BT, DeRoos F, Francis A, et al. An international consensus study of neuroleptic malignant syndrome diagnostic criteria using the Delphi method. *J Clin Psychiatry*. 2011 Sep;72(9):1222-8.
 20. Geethan J Chandran, John R Mikler, David L Keegan. Neuroleptic malignant syndrome: case report and discussion. *CMAJ*. 2003 September 2;169(5): 439-42.
 21. Verdura Vizcaino EJ, Ballesteros Sanz D, Sanz-Fuentenebro J. Electroconvulsive therapy as treatment for malignant neuroleptic syndrome. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2011;4(3):169-76.
 22. Hitesh N Pandya, Michael J Keyes, Brian C Christenson. Electroconvulsive Therapy in a Schizophrenic Patient with Neuroleptic Malignant Syndrome and Pulmonary Embolism: A Case Report. *Psychiatry (Edgmt)*. 2007 April;4(4):21.