

Síndrome neurológico maligno: a propósito de un caso

Malignant neurological syndrome: about a case

Ivonne Cepero-Rodríguez ^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-5026-5021>

Luis Alberto Toca-Smith ¹ <https://orcid.org/0000-0001-5949-2810>

Belkis Frenes-Mederos ¹ <https://orcid.org/0000-0003-3131-710X>

Vivian Pérez-de la Cruz ¹ <https://orcid.org/0000-0001-6625-8520>

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Hospital Universitario Comandante Manuel Fajardo Rivero. Servicio Psiquiatría. Villa Clara, Cuba.

*Autor por correspondencia (email): ivonnecr@infomed.sld.cu

RESUMEN

Fundamento: los neurolépticos con efecto antipsicótico, son eficaces para controlar los síntomas de la esquizofrenia, delirios y alucinaciones. El síndrome neuroléptico maligno es el efecto adverso más grave ocasionado por los antipsicóticos.

Objetivo: presentar un caso inusual de un paciente con diagnóstico de cuadro psicótico que presentó un síndrome neuroléptico maligno ocasionado por los antipsicóticos.

Presentación del caso: se ingresa un paciente que escucha voces dentro de su cabeza y el médico lo nota hiperconcentrado además realizaba movimientos estereotipados con dificultades para deambular. Al séptimo día de hospitalización comienza con rigidez generalizada, temblor, trastornos del lenguaje y disfagia que se interpreta como un síndrome extrapiramidal de causa medicamentosa, con cifras de creatininfosfoquinasa aumentadas. Se emplea la bromocriptina 2,5 mg cada 12 horas, además de hidratación energética, anticoagulación profiláctica con heparina de bajo peso molecular y evaluación periódica de la función respiratoria y renal.

Conclusiones: el síndrome neurológico maligno corresponde a una reacción de tipo idiosincrático, producida por cualquier fármaco bloqueador del receptor de la dopamina asociada clásicamente a los fármacos antipsicóticos de alta potencia como haloperidol y flufenazina, como se observó en el caso, por lo que fue necesario identificar los signos prodrómicos de forma precoz y realizar las modificaciones terapéuticas de forma oportuna a fin de prevenir el cuadro grave y restablecer la salud del enfermo con mínimo riesgo.

DeCS: SINDROME NEUROLEPTICO MALIGNO/diagnostico; SINDROME NEUROLEPTICO MALIGNO/prevenición&control; SINDROME NEUROLEPTICO MALIGNO/terapia; HOMEOSICOTICOS/efectos adversos; INFORMES DE CASOS.

ABSTRACT

Background: neuroleptics with an antipsychotic effect are effective in controlling the symptoms of schizophrenia, delusions and hallucinations. Neuroleptic malignant syndrome is the most serious adverse effect caused by antipsychotics.

Objective: to present an unusual case of a patient with a diagnosis of psychotic symptoms who presented a neuroleptic malignant syndrome caused by antipsychotics.

Case report: a patient who listens to voices inside his head is admitted and the doctor notes that he was hyperconcentrated and performed stereotyped movements with difficulties in wandering. At the 7th day of hospitalization he begins with generalized rigidity, tremor, language disorders and dysphagia that is interpreted as an extrapyramidal syndrome of drug cause, with increased creatinine phosphokinase (CK) levels. Bromocriptine 2.5 mg every 12 hours is used, in addition to vigorous hydration, prophylactic anticoagulation with low molecular weight heparin and periodic assessment of respiratory and renal function.

Conclusions: the malignant neurological syndrome corresponds to an idiosyncratic reaction, produced by any dopamine receptor blocker drug classically associated with high potency antipsychotic drugs such as haloperidol and fluphenazine, as observed in the case presented in the article, so it was necessary to identify the prodromal signs early and make the therapeutic changes in a timely manner in order to prevent the serious condition and restore the health of the patient with minimal risk.

DeCS: NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME/diagnosis; NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME/prevention&control; NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME/therapy; HOMEOSYCOSICS/adverse effects; CASE REPORTS.

Recibido: 30/05/2019

Aprobado: 31/01/2020

Ronda: 1

INTRODUCCIÓN

Los neurolépticos con efecto antipsicótico, son eficaces para controlar los síntomas más característicos de la esquizofrenia, delirios y alucinaciones, ⁽¹⁾ su empleo clínico se introdujo en 1952. ⁽²⁾

Estos fármacos pueden producir efectos adversos cuya expresión clínica puede manifestarse con el aumento de peso, la sedación, el aumento en los niveles de lípidos, la diabetes y el ortostatismo. Además, otros efectos menos comunes son la agranulocitosis, el alargamiento del QT o los efectos extrapiramidales. ⁽³⁾ Otros estudios recogen además de estas modificaciones antropométricas y analíticas cuadros de resistencia a insulina; estos pacientes experimentan un aumento en las concentraciones plasmáticas de glucosa y un riesgo elevado de desarrollar diabetes tipo 2, aunque se sabe que también participan la predisposición genética y las concentraciones previas de glucosa basal de cada paciente, la influencia del tratamiento farmacológico es determinante. ^(4,5) Desde el

punto de vista neurológico presentan reacciones extrapiramidales graves que alteran la vida de los pacientes, ⁽¹⁾ entre ellas el síndrome neuroléptico maligno (SNM).

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. ⁽⁶⁾ Fue definido por primera vez en 1960 y se lo relacionó inicialmente con la administración de haloperidol, pero hoy en día se sabe que otro tipo de antipsicóticos lo producen, así como agonistas dopa. ⁽⁷⁾

Los casos de SNM por antipsicóticos atípicos (risperidona, clozapina, olanzapina, quetiapina, y ziprasidona), son mucho más raros y tienen menor mortalidad que los casos debidos a antipsicóticos típicos. Existen casos de SNM asociados a antieméticos (metoclopramida, prometazina, etc.). La mayoría de casos de SNM ocurren en adultos, pero se puede presentar a cualquier edad. ⁽⁸⁾

Con frecuencia suele aparecer entre las 24–72 horas tras el inicio o cambio en el tratamiento y de manera habitual se presenta con fármacos que bloquean receptores dopaminérgicos; no obstante, también puede aparecer con la retirada de fármacos antiparkinsoniano. ⁽⁹⁾

Se caracteriza por la aparición de rigidez muscular, hipertermia, alteraciones de la conciencia y disfunción autonómica, a lo que se suman determinadas alteraciones de laboratorio, entre las que destacan la leucocitosis y el aumento de creatininfosfoquinasa esquelética (CPK), lactato deshidrogenasa (LDH), aspartato aminotransferasa (AST), alanina amino transferasa (ALT) y fosfatasa alcalina (FA). ⁽¹⁰⁾

El mecanismo fisiopatológico probablemente se deba al bloqueo de receptores de dopamina a nivel de sistema nervioso central. Esto se ha respaldado en evidencias tales como la asociación con los medicamentos cuyo mecanismo de acción es el bloqueo de receptores dopaminérgicos en el sistema nervioso central, la mayor incidencia entre más fuerte sea la afinidad del fármaco al receptor y la presencia de síntomas similares al SNM en pacientes con lesiones en las vías dopaminérgicas. ⁽¹¹⁾

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino, de 20 años de edad y color de piel blanco. Procedencia rural y antecedente de una familia disfuncional cuyos padres están divorciados, el padre refiere ser nervioso e ingiere bebidas alcohólicas con frecuencia y la madre lleva tratamiento psiquiátrico por haber sufrido un trastorno psicótico agudo posterior a la separación de su esposo.

El paciente ingresa refiriendo: tengo muchas voces y no oigo nada.

En la entrevista realizada a los familiares se relata que nació de un parto eutócico, tuvo un desarrollo psicomotor normal y en su historia escolar se narra que cursó por la enseñanza general sin repetir grados y con un comportamiento adecuado hasta que se gradúa de Técnico Medio en Instrumentación y Control de Maquinarias.

Los familiares lo describen como una persona respetuosa, seria, ordenada y selectiva con sus amistades.

Cuatro meses antes del ingreso incrementa la actividad laboral diaria e incluso con actividad nocturna que asociados a conflictos con su pareja propicia que los familiares comiencen a notar que estaba ansioso, intranquilo y dormía poco. Por esa causa es llevado a consulta de Psiquiatría, el especialista que lo evaluó indicó ansiolítico y valoración clínica a los 15 días. En una nueva valoración no aprecia mejoría y al cuadro ansioso se agrega la agresividad, por lo que indica tratamiento médico con 25 mg de clorpromacina en el desayuno, almuerzo y 9:00 pm, y asociar 25 mg de benadrilina a la última dosis. Con esta medicación se evoluciona durante un mes, al concluir ese período, a pesar del tratamiento, no se apreció mejoría clínica y el enfermo se nota disgregado, explosivo y el familiar refiere que no duerme y llega tarde a la casa. Por esta causa se indica incrementar las dosis de los fármacos y se programa ingreso hospitalario que debía realizarse una semana después de esta consulta.

El día fijado para el ingreso el paciente acude refiriendo que escuchaba voces dentro de su cabeza y el médico de asistencia lo nota hiperconcentrado y aprecia que realizaba movimientos estereotipados con dificultades para deambular. Es visto por el colectivo médico de la especialidad y el examen psiquiátrico realizado muestra delirios de influencia, pseudoalucinaciones auditivas y despersonalización, se interpreta el cuadro como trastorno psicótico agudo (psicosis reactiva) por la intensidad de los síntomas se inicia tratamiento médico con 4,5 mg (1 tableta) de haloperidol en desayuno, 3:00 y 10:00 pm; 2,5 mg de flufenacina cada 8 horas. Además se indica 1 tableta de 2 mg de parkinsonil cada 8 horas, 5 mg de diazepam con 25 mg de benadrilina cada 6 horas.

En el séptimo día de hospitalización el paciente comienza con rigidez generalizada, temblor, trastornos del lenguaje y disfagia que se interpreta como un síndrome extrapiramidal de causa medicamentosa. Es evaluado de conjunto por las especialidades de Psiquiatría, Medicina Interna y Neurología. En el examen clínico se describe rigidez articular moderada con signo de la rueda dentada en las cuatro extremidades, hipertonia muscular severa generalizada, frecuencia cardíaca de 120 latidos por minuto, temperatura corporal de 37°C y los ruidos hidroaereos atenuados. Se indican un grupo de estudios analíticos, imagenológicos u otros cuyos resultados más trascendentes fueron los siguientes:

Creatininfosfoquinasa (CK): 681 μ mol/l (aumentado).

Electrocardiograma: Taquicardia sinusal y trastornos difusos de la repolarización ventricular.

Radiografía de cráneo AP y lateral: sin alteraciones demostrables de las estructuras óseas, vasculares y los tejidos blandos.

Estudio del líquido cefalorraquídeo:

Citoquímico: claro y transparente

Presión: de 80 mm H₂O

Proteínas: 40 mg/100 mL

Glucosa: 50 mg/100 mL

Células: cinco glóbulos blancos (todos mononucleares) y ausencia de glóbulos rojos.

Cloruro: 110 a 125 mEq/L

Estudio bacteriológico del líquido cefalorraquídeo: sin crecimiento bacteriano.

Se considera el diagnóstico de síndrome neuroléptico maligno, se aprecia que el paciente está grave y se decide su traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos. En este servicio inician tratamiento con medidas de sostén y prevención de complicaciones que incluyen hidratación enérgica, anticoagulación profiláctica con heparina de bajo peso molecular y evaluación periódica de la función respiratoria y renal. Como tratamiento específico se emplea la bromocriptina 2,5 mg cada 12 horas.

Después de 20 horas de evolución comienza con secreciones traqueobronquiales abundantes y trastornos ventilatorios asociados y se decide proceder a la entubación endotraqueal e iniciar la ventilación mecánica asistida.

Durante su evolución comienza a apreciarse una mejoría clínica de los aspectos más graves del cuadro y seis días después se decide extubar, maniobra realizada exitosamente. El paciente comienza a mejorar su cuadro neurológico y las cifras séricas de CK comienzan a descender y dos días después es dado de alta en la Unidad de Cuidados Intensivos y se traslada al servicio de Psiquiatría donde se indican otras modalidades terapéuticas para la enfermedad que motivó su ingreso. Se realiza tratamiento electroconvulsivante con anestesia general (tiopental), 10 sesiones hasta conseguir la mejoría del cuadro. Se egresa al enfermo con seguimiento evolutivo por consulta externa durante tres años, período durante el cual no han aparecido síntomas psicóticos, ni quedaron secuelas del cuadro grave.

DISCUSIÓN

El SNM corresponde a una reacción de tipo idiosincrático, producida por cualquier fármaco bloqueador del receptor de la dopamina, ⁽¹²⁾ se ha asociado clásicamente a los fármacos antipsicóticos (sobre todo aquellos de alta potencia como haloperidol y flufenazina), ⁽¹⁰⁾ como el caso que se presentó en el artículo. El 90 % de casos de SNM se producen en los primeros 30 días del inicio o aumento de dosis del fármaco. ⁽¹³⁾ En esta ocasión, no se puede determinar un único desencadenante, pues es probable que tanto la introducción del antipsicótico y el incremento rápido de dosis, influido todo ello por la situación clínica, puedan haber contribuido al desarrollo del SNM. EL paciente experimentó una clara mejoría tras la retirada del antipsicótico y el tratamiento pautado.

Desde el punto de vista clínico se han reportado casos de SNM asociados a otro tipo de medicamentos como los antieméticos (metoclopramida, prometazina, etc.). La mayoría de ellos ocurren en adultos mayores, pero se puede presentar a cualquier edad, ⁽⁸⁾ y en otro grupo de pacientes se puede superponer la catatonía maligna y el SNM, esto puede poner en duda si se trata de dos enfermedades diagnósticas independientes o dos enfermedades de un mismo espectro. Basados en los criterios diagnósticos actuales, resulta complejo distinguir entre la catatonía maligna y el SNM, aunque el antecedente de la existencia de tratamiento neuroléptico señalaría en dirección a un SNM. ⁽¹⁴⁾

En la actualidad se maneja la hipótesis de que los síntomas autonómicos presentes en ambos diagnósticos (taquicardia, diaforesis) tengan una aparición más precoz en el SNM y de que la elevación analítica de CK sea mayor en el SNM respecto a la catatonía maligna. ⁽¹⁵⁾

En el caso que se presentó se tuvo en cuenta la evolución clínica con el tratamiento neuroléptico previo a la aparición de los síntomas y signos clínicos que condujeron al pensamiento médico que se auxilió en los resultados de los estudios analíticos, imagenológicos y otros para considerar el diagnóstico positivo. En la discusión clínica del paciente se valoró la coincidencia con algunos autores que han reportado casos clínicos de esta enfermedad, ^(6,8,16,17) que consideran que el SNM es un desorden subdiagnosticado. Rara vez se considera la posibilidad de SNM ante un paciente que presenta el cuadro clínico compatible e historia de uso de neurolépticos. Al ser el diagnóstico netamente clínico, se requiere un alto índice de sospecha e, incluso si se plantea la posibilidad de SNM dentro del diagnóstico diferencial, es aún menos frecuente que se le diagnostique.

En el caso expuesto en el estudio, el diagnóstico de SNM por haloperidol y flufenazina se sustenta con plenitud. Primero, el paciente tiene como factor de riesgo el antecedente de trastorno psicótico agudo (psicosis reactiva). Segundo, el cuadro clínico se inicia alrededor de los siete días después de la administración de estos fármacos. Tercero, cumple con los criterios de Levenson citados por Fernández M et al. ⁽⁹⁾ que sustentan la posibilidad de establecer el diagnóstico.

CONCLUSIONES

En opinión de estos autores además de reconocer los factores de riesgo relacionados con el paciente y con el tratamiento que pueden predecir el desarrollo de SNM, es fundamental identificar los signos prodrómicos para abortar de forma precoz los episodios y realizar las modificaciones terapéuticas de forma oportuna a fin de prevenir el cuadro grave y restablecer la salud del enfermo con el mínimo riesgo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alvarez González R, Ramos Guevara K, Ortiz Sánchez Y, Martínez Suárez H. Prescripción de Neurolépticos en el Puesto de Salud Santa María. Enero-junio/ 2015. Brasil. Multimed [Internet]. 2015 [citado 15 Ene 2019];19(6):[aprox. 15 p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=62240>
2. Colón Núñez S, López Santacruz YA, Brito Hernández A. Síndrome neuroléptico maligno. Presentación de un caso y revisión de la literatura. Rev Ciencias Salud. 2017;1:13-18.
3. Bai Y-M, Li C-T, Tsai S-J, Chen M-H, Su Y-P. Metabolic syndrome and adverse clinical outcomes in patients with bipolar disorder. BMC Psychiatry. 2016;16(9):176-99.
4. Jesus C, Jesus I, Agius M. What evidence is there to show which antipsychotics are more diabetogenic than others? Psychiatria Danubina. 2015;27(12):55-90.
5. Franch Pato CM, Molina Rodriguez V, Franch Valverde JI. Síndrome metabólico y antipsicótico atípico. Posibilidad de predicción y control. Rev Psiquiat Salud Mental. 2016;10(21):112-15.
6. León Caballero J, Alba Pale L, Salgado Serrano P, Pérez Solà V. Síndrome neuroléptico

- maligno con mínima elevación de creatina cinasa: breve revisión a propósito de un caso. *Actas Esp Psiquiatr.* 2015;43(4):194-96.
7. Francisco Ramírez S, Bello Davila L, Hernández JF, Marín Muñoz J, Castillo G, Vargas JD, et al. Síndrome neuroléptico maligno con mielinolisis central pontina. *Acta Neurol Colomb.* 2018;34(4): 245-249.
8. Rodríguez Edinson Dante M. Síndrome neuroléptico maligno por risperidona. *Rev Exp Med [Internet].* 2016 [citado 15 Ene 2019];2(2):73-5. Disponible en: <http://rem.hrlamb.gob.pe/index.php/REM/article/view/45/41>
9. Fernández M, Lago L, Alonso G, Guede A, Benavente JL, Olivares JM. Síndrome serotoninérgico frente a síndrome neuroléptico maligno: a propósito de un caso. *Actas Esp Psiquiatr.* 2018;46(2): 68-74.
10. García Atienza EM, Agudo Mena JL, Cuesta Vizcaíno E, Val Jiménez CL, Sáez Moreno MA. Olanzapina como causa de síndrome neuroléptico maligno, revisión bibliográfica a raíz de un caso clínico. *Actas Esp Psiquiatr.* 2018;46(3):112-16.
11. Denis A, Vera R, Recalde A, Paats A, Esteche A. Síndrome neuroléptico maligno like. *Rev Virtual Soc Parag Med Int.* 2017;4(2):49-53.
12. Sarıtaş TB, Çankaya B, Yosunkaya A. Olanzapine-Induced Malignant Neuroleptic Syndrome. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2014;42:288-91.
13. Kumar Saha P, Chakraborty A, Kumar Layek A, Chakraborty A. Olanzapine-induced Neuroleptic Malignant Syndrome. *Indian J Psychol Med.* 2017;39:364-65.
14. Estévez RV, Blanco ML, Castillo JJ, Merino MI, García JA. Síndrome neuroléptico maligno: dificultades en el diagnóstico diferencial. *Psiquiatría Biológica.* 2016;23(3):122-24.
15. Komatsu T, Nomura T, Takami H, Sakamoto S, Mizuno K, Sekii H, et al. Catatonic Symptoms Appearing before Autonomic Symptoms Help Distinguish Neuroleptic Malignant Syndrome from Malignant Catatonia. *Internal Medicine.* 2016;55(19):2893-7.
16. Sanjuán Domingo R, Villaverde Royo MV, Elías Villanueva MP, Castán S, Viñuales Luis E, Sánchez Lázaro C. Síndrome neuroléptico maligno. *Med Gen Fam.* 2018;7(1):32-34.
17. Alonso Marín J, Castañeda Arango C, Palomino Camargo L, Pérez Agudelo JJ, Castro Álvarez JF. Síndrome neuroléptico maligno asociado a la administración del haloperidol. Caso clínico. *Rev Toxicol.* 2018;35:7-10.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

I. Ivonne Cepero-Rodríguez (Concepción y diseño del trabajo. Recolección/obtención de resultados. Análisis e interpretación de datos. Redacción del manuscrito. Revisión crítica del manuscrito. Aprobación de su versión final. Aporte de pacientes o material de estudio. Asesoría estadística).

II. Luis Alberto Toca-Smith (Recolección/obtención de resultados. Aprobación de su versión final. Aporte de pacientes o material de estudio).

III. Belkis Frenes-Mederos (Concepción y diseño del trabajo. Análisis e interpretación de datos. Redacción del manuscrito. Aprobación de su versión final. Asesoría ética o administrativa).

IV. Vivian Pérez-de la Cruz (Recolección/obtención de resultados. Redacción del manuscrito. Aprobación de su versión final).