

Síndrome neuroléptico maligno en un hospital general

Neuroleptic malignant syndrome in a general hospital

Glauco Valdivieso-Jiménez^{1a}, Sergio Sánchez-Barrueto^{1b}, Gustavo Valencia-Mesias^{1c}

¹ Hospital de Emergencias Villa El Salvador. Lima, Perú.

^a Médico Psiquiatra. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8561-6768>

^b Médico Internista. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8368-5142>

^c Médico Infectólogo. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2841-2659>

An Fac med. 2022;83(4):356-359. / DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v83i4.23475>.

Correspondencia:

Glauco Valdivieso Jiménez
glauco.valdivieso@unmsm.edu.pe

Recibido: 26 de agosto 2022

Aprobado: 18 de septiembre 2022

Publicación en línea: 5 de noviembre 2022

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de financiamiento: Autofinanciado

Contribuciones de autoría: Todos los autores participaron en la concepción, redacción y revisión de la versión final del artículo.

Criterios éticos: Los autores reconocen haber seguido las responsabilidades éticas. Declaramos que se obtuvo el consentimiento informado para publicar el presente caso, y que mantenemos la confidencialidad de la información usada para la elaboración del presente reporte.

Citar como: Valdivieso-Jimenez G, Sánchez-Barrueto S, Valencia-Mesias G. Síndrome neuroléptico maligno en un hospital general. An Fac med. 2022; 83(4):356-359 DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v83i4.23475>

Resumen

Describimos la presentación clínica y dificultades diagnósticas de un caso de síndrome neuroléptico maligno en un hospital general. El paciente fue un varón de 18 años con diagnóstico de retraso mental grave e historia de convulsiones que recibía tratamiento irregular con risperidona y fenitoína. Tras presentar irritabilidad, agresividad y agitación psicomotriz acude a hospital psiquiátrico en donde le indican incremento de dosis de risperidona. Posteriormente por persistencia de agresividad, acude a hospital psiquiátrico en donde se indicó haloperidol, midazolam y levomepromazina, a los pocos días presentó distonía oro mandibular, alza térmica y distonía generalizada con dificultad para la deglución de alimentos, motivo por el cual acudió a hospital general y fue diagnosticado de síndrome neuroléptico maligno. El paciente recibió tratamiento con bromocriptina y diazepam durante hospitalización y tuvo evolución favorable de síntomas neuropsiquiátricos. El síndrome neuroléptico maligno es un evento adverso raro y fatal. Está asociado al uso de psicotrópicos, especialmente antipsicóticos.

Palabras clave: Síndrome Neuroléptico Maligno; Informes de Casos; Antipsicóticos (fuente: DeCS BIREME)

Abstract

We describe the clinical presentation and diagnostic difficulties of a case of Neuroleptic Malignant Syndrome in a general hospital. The patient was an 18-year-old male with severe mental retardation and a history of seizures who received irregular treatment with risperidone and phenytoin. After presenting irritability, aggressiveness, and psychomotor agitation, he went to a psychiatric hospital where received an increase in the dose of risperidone. Subsequently, due to persistence of aggressiveness, he went to a psychiatric hospital where haloperidol, midazolam and levomepromazine were indicated, after few days developed oromandibular dystonia, temperature rise and generalized dystonia with difficulty swallowing food, which is why he went to hospital general and was diagnosed with Neuroleptic Malignant Syndrome. Patient received treatment with bromocriptine and diazepam during hospitalization with favorable evolution of neuropsychiatric symptoms. Neuroleptic Malignant Syndrome is a rare and fatal adverse event. It is associated with the use of psychotropics, especially antipsychotics.

Keywords: Neuroleptic Malignant Syndrome; Case Reports, Antipsychotic Agents (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es un evento adverso raro y fatal a ciertos medicamentos, sobre todo por el uso de antipsicóticos, anteriormente llamados neurolépticos. Estos están asociados al bloqueo de receptores dopaminérgicos a nivel de ganglios basales e hipotálamo, así como desregulación simpática⁽¹⁾. El SNM ha sido relacionado principalmente con el haloperidol, sin embargo, series de casos han reportado rabdomiolisis con el uso de olanzapina, risperidona, paliperidona, quetiapina, clozapina, aripiprazol y metoclopramida.

El SNM tiene una incidencia estimada entre el 0,01 % y 0,02 % en pacientes tratados con antipsicóticos⁽²⁾. Sus signos y síntomas principales son hipertermia, inestabilidad autonómica, rigidez muscular y alteración de la conciencia⁽³⁾. El SNM se desarrolla en las primeras 4 semanas desde el inicio de la administración de un antipsicótico, pero se reporta que dos tercios de estos pueden desarrollar síntomas en la primera. Pueden aparecer complicaciones como falla renal mioglobulínica, falla renal y respiratoria, neumonía aspirativa, embolismo pulmonar, coagulación intravascular diseminada y secuelas persistentes causadas por hipoxia e hipertermia prolongada^(4,5).

La descripción del presente caso es importante debido a la escasez de reportes en nuestro país, así como por su baja incidencia en el mundo; por lo que las experiencias de diagnóstico y tratamiento ajustadas a nuestra realidad podrían servir de referencia a otros clínicos y equipos de tratamiento. A continuación, presentamos el caso de un joven con SNM abordado en un hospital general durante la época de pandemia de COVID-19.

REPORTE DE CASO

Varón de 18 años, con diagnóstico de retraso mental grave con dependencia parcial, además, tuvo historia de convulsiones a los 5 años tratado con fenitoína por 2 años. En los últimos años, su tratamiento fue risperidona 1 mg al día de forma irregular en un centro de salud mental comunitario.

La madre refirió que dos semanas antes del ingreso a nuestro hospital, acudió a hospital psiquiátrico por presentar irritabilidad, agresividad y agitación psicomotriz sin motivo aparente y le indicaron tratamiento con risperidona 4 mg al día, carbamazepina 400 mg al día y clonazepam 4 mg al día con lo cual disminuyeron los síntomas. Después de 5 días presentó un nuevo episodio de agresividad, siendo trasladado a un hospital psiquiátrico en donde le administraron haloperidol 10 mg más midazolam 5 mg ambos por vía endovenosa, además recibió carbamazepina 400 mg al día por vía oral, clonazepam 4 mg al día por vía oral y levomepromazina 200 mg al día por vía oral. La agresividad remitió al paso de los días, sin embargo, presentó distonía oro mandibular, alza térmica hasta 39,5 °C, se agregó distonía generalizada y dificultad para la deglución de los alimentos, motivos por los cuales fue trasladado al Hospital de Emergencias Villa El Salvador en donde fue hospitalizado en el área de Medicina Interna.

El paciente lució caquéctico, en la evaluación mental con respecto al lenguaje emitía sonidos incomprensibles, el pensamiento y percepción no fue evaluable, no obedecía órdenes y presentaba afectación de funciones cognitivas. En la evaluación neurológica estuvo quejumbroso con emisión de sonidos incomprensibles, no obedecía órdenes simples, su escala de Glasgow fue 10 de 15, con rigidez de nuca, reflejos osteotendinosos exaltados y rigidez generalizada. La evaluación del resto de sistemas como cardiovascular y gastrointestinal estaban conservados. En la tomografía cerebral se evidenció edema leve. La muestra de punción lumbar de líquido cefalorraquídeo (LCR) no presentó alteraciones. La prueba GenXpert de LCR y bacilo alcohol resistente (bronquial y cefalorraquídeo) fueron negativos.

Inicialmente se consideró un diagnóstico de meningitis aguda y se inició el tratamiento con 1 g cada 12 horas de vancomicina, 2 g cada 12 horas de ceftriaxona, 300 mg/Kg cada 8 horas de aciclovir, 8 mg cada 8 horas de dexametasona, 100 mg cada 8 horas de fenitoína y manitol. Al día siguiente, se agregó 2 g cada 4 horas de ampicilina por 4 días que luego termina-

ría suspendiéndose debido al descarte de etiología infecciosa.

Se realizaron una serie de exámenes de laboratorio como hemograma completo, transaminasa glutámica oxalacética (TGO), transaminasa glutámico-pirúvica (TGP), fosfatasa alcalina, gamma glutamil transpeptidasa (GGTP), electrolitos séricos, urea, creatinina, ferritina, troponina, ácido úrico, y serología para VIH que resultaron sin alteraciones. El examen de orina no tuvo alteraciones. La prueba antigénica para COVID-19 fue negativa. La radiografía y tomografía de abdomen no tuvieron alteraciones. Para el descarte de infección se solicitaron otros estudios como hemocultivo, urocultivo, coprocultivo y cultivo de secreción bronquial que resultaron negativos. Se realizó ecografía cardiaca sin hallazgos de endocarditis.

Al continuar con los estudios microbiológicos se aisló *Pseudomonas aeruginosa* con resistencia a múltiples antimicrobianos, por lo que se inició tratamiento parenteral con Colistina a dosis de 300 mg y posterior administración de 5 mg/kg cada 12 horas (mediante infusión de 45 minutos) por 10 días. También se encontró BK en heces, y se inició el tratamiento de la tuberculosis (isoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida) con aprobación del Servicio de Neumología (según norma técnica sanitaria). La fiebre continuó y la posibilidad de infección por *Pseudomonas aeruginosa* o tuberculosis fue descartada posteriormente por el Servicio de Infectología debido a la ausencia de criterios clínicos y falta de respuesta terapéutica.

Por otro lado, surgieron alteraciones hidroelectrolíticas como hipopotasemia e hipernatremia, incremento significativo de los valores de creatinofosfoquinasa (CPK por sus siglas en inglés) y lactato deshidrogenasa (LDH), así como hipertonia de los 4 miembros y reflejo rotuliano incrementado. Además, se realizó interconsulta al Servicio de Psiquiatría quienes realizaron una ampliación de la historia clínica del uso de psicofármacos durante las últimas semanas. Tras estos datos se diagnosticó síndrome neuroléptico maligno siguiendo los criterios diagnósticos del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-5) (Tabla 1).

Se inició tratamiento con 2,5 mg cada 6 horas de bromocriptina, 10 mg cada 12 horas de diazepam y cuatro días después la fiebre disminuyó y bajaron los niveles del CPK y LDH (Tabla 2). También fueron suspendidos los antibióticos, el paciente recuperó paulatinamente movilidad de extremidades. La fenitoína y diazepam fueron retirados al no presentar ninguna convulsión durante la hospitalización. Se realizó resonancia magnética cerebral sin hallazgos patológicos. Finalmente, tras 39 días de internamiento, fue dado de alta al recuperar la movilización de las extremidades y evidenciar mayor nivel de conciencia. Al alta estuvo postrado con sonda nasogástrica para asegurar alimentación, y con indicación de 2,5 mg cada 8 horas de bromocriptina y programación de controles por consulta ambulatoria en los servicios de psiquiatría e infectología.

DISCUSIÓN

El SNM es una condición rara y potencialmente mortal de reacción adversa farmacológica, principalmente vinculada al uso de antipsicóticos. Según el DSM-5 está caracterizado principalmente por síntomas neurológicos como criterios mayores y hallazgos de laboratorio (6).

Describimos un paciente con una condición mental orgánica grave que presenta alteraciones conductuales recurrentes que requieren de tratamiento farmacológico, especialmente antipsicóticos. Debido a la historia natural de la enfermedad estos pacientes tienden a complicarse con recaídas de agresividad y agitación psicomotriz. Frente a dichas recaídas el paciente recibió dosis mayores de risperidona en combinación con neurolépticos como levomepromazina, dicha combinación farmacológica ocurrió previo al inicio de los síntomas del SNM.

En diversos reportes de caso y revisiones del tema, se considera que los factores que pueden llevar a esta complicación son desconocidos, pero muchos coinciden en que los antecedentes de trastornos psicóticos y exposición a antipsicóticos típicos y atípicos pueden sumar a este desenlace. En una revisión de SNM en niños y adolescentes (6) se reporta que los varones son los más afectados, y que el periodo de aparición de los síntomas fueron de 11 y 13 días después de la exposición a antipsicóticos típicos y atípicos, respectivamente. En nuestro paciente los síntomas aparecieron después de 2 semanas de recibir dosis de risperidona, levomepromazina y haloperidol.

A propósito de un caso, Dykstra et al. propone que el paso inicial y fundamental para el tratamiento del SNM es la suspensión de psicotrópicos y prestar atención a la temperatura corporal, a la frecuencia cardíaca y respiratoria, y realizar un monitoreo de la función renal (7). En pacientes con SNM por uso de risperidona, el 64% tuvo síntomas como rigidez muscular, taquicardia, alteración de conciencia y elevación de CPK en los primeros 14 días de uso (8). También se ha descrito en pacientes jóvenes complicaciones pancreáticas y dermatológicas (9). En Perú, se han reportado casos de SNM por uso de ziprazidona (10) y risperidona (11,12); un factor común también presente en nuestro caso fue el antecedente de una condición mental grave y haber estado expuesto a antipsicóticos anteriormente.

Por otro lado, nuestro paciente recibió bromocriptina y diazepam como parte del tratamiento principal para el manejo de SNM. Muchos expertos abogan por la farmacoterapia con agentes dopaminérgicos. La bromocriptina y la amantadina pueden revertir el parkinsonismo, reducir el tiempo de recuperación y reducir

las tasas de mortalidad a la mitad cuando se usan solas o en combinación con otros tratamientos. La bromocriptina generalmente se inicia con una dosis de 2,5 mg, 2 o 3 veces al día y se aumenta a una dosis diaria total de 45 mg si es necesario (13). En una revisión sistemática de una serie de 405 casos que recibieron tratamiento para el SNM, el índice de mortalidad asociado al uso de dantroleno, bromocriptina o terapia electroconvulsiva fue significativamente más bajo en comparación al tratamiento sintomático o de soporte, la supervivencia en el primer grupo fue del 90% (14). Se considera también el uso de benzodiazepinas para el tratamiento de rigidez muscular, acatisia y agitación psicomotriz debido al efecto indirecto en la recuperación clínica por incremento de actividad dopaminérgica (15).

Es importante resaltar que previo a la presunción diagnóstica de SNM se consideró el diagnóstico de meningitis aguda, por lo que se indicó antibioterapia. El uso de antimicrobianos de amplio espectro de forma rutinaria a raíz de la pandemia de COVID-19 ha promovido la aparición de cepas de alta resistencia lo cual provoca pobre respuesta terapéutica a antimicrobianos convencionales, lo cual explicaría el fracaso a ceftriaxona y vancomicina brindados de forma inicial por probable meningitis.

En vista de la positividad de baciloscoopia en heces, se decidió iniciar tratamiento empírico para tuberculosis, dicha decisión fue realizada considerando la alta prevalencia en nuestro medio y esperando respuesta y remisión de la fiebre. Sin embargo, la persistencia del cuadro clínico orientó a otra causa, alejando la posibilidad de etiología infecciosa (16).

Pese a emplear Colistina —polimixina usada como tratamiento de último recurso para infecciones por enterobacterias carbapenem resistente— no se apreció

Tabla 1. Valores de creatinfosfoquinasa y lactato deshidrogenasa durante la estancia hospitalaria

Laboratorio	Fecha de toma de muestra (año 2021)						
	02/06	03/06	05/06	11/06	17/06	22/06	25/06
CPK (U/L)	9385	9737	1049	2153	506	537	352
LDH (U/L)	-	920	1049	720	365	-	-

CPK: Creatinfosfoquinasa, LDH: Deshidrogenasa láctica

Tabla N°2. Criterios de síndrome neuroleptico maligno según Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-5)

Criterios clínicos	
Síntomas mayores	1. Rigidez muscular 2. Hipertermia (>38 °C, medido mínimo 2 veces oral) 3. Diaforesis 4. Exposición a antagonistas de dopamina entre las 72 horas antes del inicio de síntomas.
Síntomas menores	Sistema nervioso autónomo: Taquicardia (> 25% de basal), hipertonia (>25% de basal o con fluctuación), sialorrea, incontinencia urinaria, palidez, taquipnea (> 50% de basal), disnea. Estado mental: alteración de conciencia cualitativa (delirium), cuantitativo (estupor, coma). Síntomas motores: temblor, aquinesia, distonía, mioclonía, trismo, disartria, disfagia. Hallazgos de laboratorio: ↑Leucocitos, ↑CPK, ↑Mioglobina, ↑Catecolaminas, ↑Creatinina, ↓Hierro, acidosis metabólica, hipoxia
Criterios de exclusión	Los síntomas descritos no son debido al uso de sustancias u otra condición neurológica ni médica.

CPK: Creatinfosfoquinasa

respuesta clínica favorable, incluso con la ampliación del tratamiento⁽¹⁷⁾. Este escenario alejó la posibilidad de infección activa en el paciente, además, la negatividad de los demás cultivos descartó gram positivos y agentes fúngicos. En vista de estos resultados fue necesario definir otras posibles causas. En pacientes con cuadro de hipertermia persistente, parkinsonismo y antecedente de uso de antipsicóticos debe sugerir causas no infecciosas del cuadro.

Finalmente, este reporte de caso mantiene las puertas abiertas a su estudio y complementar la experiencia del tratamiento de cuadros neuropsiquiátricos severos como el SNM en poblaciones de pacientes con trastornos mentales graves como el retardo mental, en donde el uso de antipsicóticos es fundamental⁽¹⁸⁾. Este cuadro clínico es una presentación rara que debe estar presente en el diagnóstico diferencial. Se necesitan más estudios que generen evidencias sólidas frente al abordaje integral del SNM.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Tormoehlen LM, Rusyniak DE. Neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2018; 157:663-75. DOI:10.1016/B978-0-444-64074-1.00039-2
- Graghani A, Cezillo MVB, Oliveira AF, Ferreira LM. Neuroleptic malignant syndrome in trauma patient. *Burns J Int Soc Burn Inj*. 2015; 41(6):1147-51. DOI:10.1016/j.burns.2015.01.015
- Maia A, Cotovio G, Barahona-Corrêa B, Oliveira-Maia AJ. Diagnosis and Treatment of Neuroleptic Malignant Syndrome in the Intensive Care Unit: A Case Report. *Acta Med Port*. 2021; 34(6):464-7. DOI:10.20344/amp.13019
- Velamoor R. Neuroleptic malignant syndrome: A neuro-psychiatric emergency: Recognition, prevention, and management. *Asian J Psychiatry*. 2017; 29:106-9. DOI: 10.1016/j.ajp.2017.05.004
- Gillman PK. Neuroleptic malignant syndrome: mechanisms, interactions, and causality. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2010; 25(12):1780-90. DOI:10.1002/mds.23220
- León-Amenero D, Huarcaya-Victoria J. Síndrome neuroleptico maligno en niños y adolescentes: revisión sistemática de reportes de caso. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2021;50(4): 290-300. DOI: https://doi.org/10.1016/j.rcp.2019.10.003
- Dykstra TJ, Menolascino MJ. Neuroleptic malignant syndrome: case report and review. *J Am Osteo-*

- path Assoc. 1997; 97(6):355-7. DOI: 10.7556/jaoa.1997.97.6.355
- Farver DK. Neuroleptic malignant syndrome induced by atypical antipsychotics. *Expert Opin Drug Saf*. 2003; 2(1):21-35. DOI: 10.1517/14740338.2.1.21
- Belvederi Murri M, Guaglianone A, Bugliani M, Calcagno P, Respino M, Serafini G, et al. Second-generation antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: systematic review and case report analysis. *Drugs RD*. 2015; 15(1):45-62. DOI:10.1007/s40268-014-0078-0
- Huarcaya-Victoria J, Castillo C, Herrera D. Síndrome neuroleptico maligno debido a ziprasidona: reporte de un caso. *Rev Neuropsiquiatr*. 2019; 82(4): 298-303. DOI: http://dx.doi.org/10.20453/rnp.v82i4.3652.
- Meregildo ED. Síndrome Neuroleptico Maligno por Risperidona. *Rev.exp.med [Internet]*. 2016 [citado 20 de septiembre de 2022]; 2(2):73-75. Disponible en: http://rem.hrlamb.gob.pe/index.php/REM/article/view/45
- Benitez-Peche JMA. Probable síndrome neuroleptico maligno inducido por risperidona: Reporte de un caso. *Rev.exp.med. [Internet]*. 2019 [citado 20 de septiembre de 2022];4(4):149-152. Disponible en: https://rem.hrlamb.gob.pe/index.php/REM/article/view/273
- Ware MR, Feller DB, Hall KL. Neuroleptic Malignant Syndrome: Diagnosis and Management. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2018;20(1):17r02185. DOI: 10.4088/PCC.17r02185
- Kuhlwillm L, Schönfeldt-Lecuona C, Gahr M, Conemann BJ, Keller F, Sartorius A. The neuroleptic malignant syndrome-a systematic case series analysis focusing on therapy regimes and outcome. *Acta Psychiatr Scand*. 2020; 142(3):233-41. DOI:10.1111/acps.13215
- Ruth-Sahd LA, Rodrigues D, Shreve E. Neuroleptic malignant syndrome: A case report. *Nursing (Lond)*. 2020;50(4):32-8. DOI: 10.1097/01.NURSE.0000657056.57969.11
- Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C, Mendoza-Ticona A. Tuberculosis en el Perú: Situación epidemiológica, avances y desafíos para su control. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2017; 34(2):299-310. DOI: https://doi.org/10.17843/rpmesp.2017.342.2384
- Park Y, Koo SH. Epidemiology, molecular characteristics, and virulence factors of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with urinary tract infections. *Infect Drug Resist*. 2022;15:141-51. DOI: 10.2147/IDR.S346313
- Bruni O, Angriman M, Melegari MG, Ferri R. Pharmacotherapeutic management of sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(18):2257-2271. DOI:10.1080/14656566.2019.1674283