

PROBABLE SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO INDUCIDO POR RISPERIDONA: REPORTE DE UN CASO

Jorge Marko A Benitez-Peche ^{1a}

RESUMEN

Se relaciona al síndrome neuroléptico maligno (SNM), una condición neurológica de elevada mortalidad, con el uso de fármacos bloqueadores de receptores de dopamina junto a factores de riesgo como la esquizofrenia. Se presenta el caso de un paciente, hombre de 17 años, con diagnóstico de esquizofrenia, inicia tratamiento con risperidona, enseguida desarrolla los síntomas característicos de SNM. El diagnóstico suele ser dificultoso. Se aplican criterios diagnósticos para determinar la imputabilidad del fármaco sospechoso y la suspensión previa del fármaco como estrategia primaria de tratamiento y evitar un desenlace fatal.

Palabras clave: Síndrome neuroléptico maligno, risperidona (Fuente: DeCS-BIREME)

NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME RISPERIDONE: A CASE REPORT

ABSTRACT

It is related to the neuroleptic malignant syndrome (NMS), a neurological condition of high mortality, with the use of drugs blocking dopamine receptors together with risk factors such as schizophrenia. We present the case of a patient, a 17-year-old man diagnosed with schizophrenia, who started treatment with risperidone, and then developed the characteristic symptoms of NMS. The diagnosis is usually difficult. Diagnostic criteria are applied to determine the imputability of the suspect drug and the previous suspension of the drug as a primary treatment strategy and avoid a fatal outcome.

Keywords: Neuroleptic malignant syndrome, risperidone (Source: MeSH-NLM)

¹Químico Farmacéutico

²Hospital Regional Lambayeque

Correspondencia: Benitez Peche Jorge Marko

Correo: alessbenitez@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La risperidona es un fármaco perteneciente al grupo farmacoterapéutico de los antipsicóticos y químicamente un derivado benzisoxazol, con acción antagonista altamente selectiva de los receptores 5-HT_{2A} serotoninérgicos y antagonista más débil de los receptores D₂ dopaminérgicos. En la ficha técnica del fármaco se describe el síndrome neuroléptico maligno como una reacción adversa medicamentosa del sistema nervioso de frecuencia rara.

El síndrome neuroléptico maligno (SNM), está definida como una emergencia neurológica asociada a una mortalidad latente. Es una condición atribuida al uso de fármacos antipsicóticos "típicos" de alta potencia como las butirofenonas (haloperidol); sin embargo, hay reportes que incluyen a los de baja potencia y los atípicos "atípicos" tales como risperidona, clozapina, quetiapina, etc. ^(1,2). Se suman a esta lista como causantes de SNM los antieméticos metoclopramida y prometazina. Los fármacos antiparkinsonianos también han sido implicados de manera inversa con relación a su administración, es decir, se ha observado SNM al ser retirados durante el curso de la terapia implantada ⁽³⁾.

Se estima que la incidencia de SNM es de 0,01% a 0,02% entre quienes usan un antipsicótico ⁽³⁾, incluso algunos autores consideran que la incidencia puede llegar hasta el 3% ⁽¹⁾ y afecta principalmente a los hombres. Históricamente se registran informes de casos desde el año 1956 con la clorpromazina y para el año 1960 con el haloperidol. El SNM se caracteriza por la tetrada de síntomas: Rigor, temblor, fiebre, disminución del estado de alerta y disfunción autonómica; se añade leucocitosis y niveles elevados de creatinina cinasa (CK) como hallazgos alterados de laboratorio ⁽⁴⁾.

Se reporta el siguiente caso por la presentación inusual del SNM con el uso de risperidona y la importancia de su detección temprana.

REPORTE DE CASO

Paciente varón de 17 años, consumidor de marihuana hasta hace 2 años y de terokal hasta hace 6 meses, ingresa por emergencia el 26-5-2018 por síndrome febril, trastorno del sensorio y catatónico. Una semana anterior a su ingreso es llevado a consultorio médico privado por presentar agresividad, alucinaciones y delirio de persecución; allí se le indica clonazepam y risperidona bajo el siguiente régimen: Risperidona 0,5 mg mañana y tarde, más 1 mg en la noche, clonazepam 0.6 mg en la mañana, 1,2 mg en la tarde y 2,5 mg en la noche. Luego de cuatro días en tratamiento hace fiebre y según descripción literal de los familiares del paciente, se presentaba quietud extrema y con disminución del habla. Lo trasladan al hospital de la región por presentar fiebre persistente sumada a los demás síntomas. A su ingreso, PA: 80/60 mm Hg, FR: 20 rpm, FC: 174 lpm, T: 39,3 °C, SpO₂: 95%. No responde a estímulos, nuca rígida, caquéxico, hipertonia muscular de miembros inferiores y superiores, signos meníngeos positivos y Escala de Coma Glasgow (ECG): 8.

Exámenes de laboratorio al ingreso, leucocitos: 26 230 x mm³, abastados: 6%, hemoglobina: 17,5 g/dl, plaquetas: 469 000 x mm³, urea: 181 mg/dl, creatinina 2,51 mg/dl, TGO: 196 U/L, TGP: 164 U/L y glucosa: 161 g/dl.

Se plantean los siguientes diagnósticos, síndrome febril, esquizofrenia paranoide, meningoencefalitis, síndrome hemorrágico e injuria renal aguda. Inicia terapia farmacológica a base de ceftriaxona, metoclopramida, omeprazol, vancomicina, metamizol, hidrocortisona, levofloxacino e hidratación con solución fisiológica por vía endovenosa (EV).

El tercer día de ingreso hospitalario se plantea el diagnóstico probable de SNM, el paciente se presenta agitado y tembloroso, signos meníngeos negativos. Los valores de CK se encuentran en 15 188 U/L (Valores normales < 195 U/L). Se administra bromocriptina 2,5 mg cada seis horas por sonda nasogástrica. Se suspenden la metoclopramida, levofloxacino y vancomicina, el haloperidol se suspende de las indicaciones que se encontraba bajo recomendación por razones necesarias, aunque no llegó a administrarse. Ante la presencia de hemorragia digestiva alta se administra omeprazol EV a dosis elevadas con resolución favorable.

Al noveno día de hospitalización los valores de CK bajan a 3 420 U/L y ECG: 10. La injuria renal en resolución, con valores de urea: 30 mg/dl y creatinina: 0,62 mg/dl. También se observa disminución de plaquetas a 258 000 x mm³, como de la frecuencia cardíaca (a 96 lpm) y de la temperatura corporal (a 37° C).

La evolución es favorable, con SNM en resolución y valores de CK disminuyendo a 289 U/L y la ECG: 12. El día dieciocho de hospitalización presenta tos, vómito de color verdoso y alza térmica (38,7°C), se sospecha neumonía por aspiración y se instaura tratamiento con antibacterianos con evolución favorable, junto con paracetamol y metamizol para control de alza térmica. Dos días posteriores remiten la tos y vómitos.

Los valores de CK: 106 U/L y disminución de alza térmica permiten darle de alta el día veintitrés de hospitalización. Con resolución del SNM y diagnóstico de psicosis aguda a ser tratada de manera ambulatoria por psiquiatría.

DISCUSIÓN

El mecanismo preciso de la etiología del SNM se desconoce, pero se cree que el antagonismo del receptor de dopamina D₂ causa la hipertermia al bloquear las vías de pérdida de calor en el hipotálamo anterior. Una hipótesis alternativa propone que los antipsicóticos son directamente tóxicos para el tejido muscular. Se ha propuesto también un modelo adicional el cual plantea la hiperactividad del sistema nervioso simpático desregulado, que se manifiesta con aumento del tono muscular, metabolismo y actividad vasomotora y sudomotora no regulada ⁽¹⁾.

El diagnóstico de SNM se enfoca en la detección de consumo previo de antagonistas de la dopamina coligado a la presentación del síndrome clínico típico ⁽¹⁾, rigidez muscular grave, hipertermia y disfunción autonómica según refiere el Manual Estadístico de Trastornos Mentales en su 5° edición (DSM-V). La presentación atípica se desarrolla sin rigidez muscular o hipertermia, pudiendo ser leves, aparecer en el tiempo o no presentarse definitivamente. El inicio del síndrome suele ser temprano al inicio de la administración del fármaco antipsicótico y poco común después de los 30 días de iniciado el tratamiento ^(3,5).

Existen otros criterios diagnósticos para el SNM, además del DSM-V, los cuales son los criterios de Levenson, Nierenberg y el método Delphi. Todos ellos mencionan el uso o exposición

a un antagonista de la dopamina; Nierenberg y el método Delphi consideran además la abstinencia de un agonista de dopamina como causa precipitante. En la tabla 1 se muestra las características de los tres criterios.

Tabla 01: Criterios Diagnósticos para el Síndrome Neuroléptico Maligno (6-8)

Levenson	Nierenberg	Método Delphi	Score
Esencial	Esencial	Exposición a antagonista dopamina o retirada de agonista de dopamina en las 72 h. precedentes	20
Uso reciente de antipsicótico	Uso reciente de antipsicótico o dopaminérgico	Hipertermia (> 38°C) \rightarrow $_$ 2 veces	18
	Suspensión de agonista dopaminérgico	Rigidez	17
Mayor	Mayor	Alteración del estado mental o fluctuación de conciencia	13
CK>1000 U/L	Fiebre (> 38°C)		
Fiebre	Rigidez muscular		
Rigidez muscular	CK>_ 3 VN		
	Inestabilidad autonómica(>2): diaforesis, hiper/hipotensión, taquicardia Conciencia alterada	‡	
Menor	Menor	↑ CK (>4 VN)	10
EMA	Inestabilidad autonómica	SNS labilidad, >_ 2 de:	10
PS anormal	Distres respiratorio(taquipnea, hipoxia, falla respiratoria)	PS elevada (PSS ó PSD >25% encima de la línea base)	
Diaforesis	SEPs	Fluctuación de PS (Δ PSS >_ 25% ó Δ PSD >_ 20%)	
Leucocitosis	Leucocitosis	Diaforesis	
Taquipnea		Incontinencia urinaria	
Taquicardia		Hipermetabolismo, definido como:	5
Requerido	Requerido	↑FC (>_ 25% línea base)	
Esencial y	Esencial y	↑FR (>_ 50% línea base)	
3 mayores ó	4 mayores ó	Estudio diagnóstico negativo para otras causas: Infección, tóxicos, metabólico o neurológico	7
2 mayores y 4 menores	3 mayores y 3 menores		

FC: Frecuencia cardiaca; FR: Frecuencia respiratoria; EMA: Estado mental alterado; CK: Creatin cinasa; PS: Presión sanguínea; PSD: Presión sanguínea diastólica; PSS: Presión sanguínea sistólica; SEPs: Síntomas extrapiramidales; SNS: Sistema nervioso simpático; VN: Valor normal

El tratamiento basado en la suspensión inmediata de los agentes causales sospechosos, es la estrategia más importante. Seguida de los cuidados de apoyo fundamentales que consisten en la hidratación intravenosa, reducción de la fiebre y terapia preventiva. La instauración de la terapia farmacológica se relaciona solamente con informes de casos y experiencia clínica, con eficacia discutible. Estos pueden ser dantroleno, bromocriptina, amantadina y diazepam (1,3).

La terapia electroconvulsiva se utiliza cuando no hay respuesta a los tratamientos instaurados o para el tratamiento psicotrónico no farmacológico (1).

Uno de los factores de riesgo asociado al desarrollo de SNM son los trastornos psiquiátricos (1). El diagnóstico de SNM es difícil de distinguir dentro de una variedad de afecciones médicas, psiquiátricas e inclusive síndromes inducidos por fármacos (2,3). Es por ello que se requieren estudios de imágenes cerebrales y punción lumbar a fin de excluir enfermedades cerebrales estructurales e infecciosas respectivamente (1,6,7). Estos estudios no se realizaron por razones aparentemente de costos, pero dada la alta sospecha clínica de SNM y teniendo en cuenta los criterios diagnósticos de Levenson, Nierenberg y el método Delphi, orientan el diagnóstico hacia dicho síndrome. Sin embargo, a pesar de los criterios diagnósticos positivos, se menciona que el SNM es más un diagnóstico de exclusión, por ello los diagnósticos diferenciales son de suma importancia (4).

Para los criterios diagnósticos de Levenson y Nierenberg se cumple en ambos el criterio esencial de exposición a un dopaminérgico. Con tres criterios mayores tales como fiebre, CK >1000 U/L y rigidez muscular más tres criterios menores como el estado mental alterado, taquicardia y leucocitosis para Levenson. Y cuatro criterios mayores de Nierenberg siendo estos la fiebre, rigidez muscular, CK > incluso muy superior a tres veces el valor normal (15 188 U/L), inestabilidad autonómica (taquicardia) y conciencia alterada. Estos criterios esenciales, mayores y menores resultan importantes para definir el diagnóstico. Utilizando el método Delphi nos muestra un puntaje de 78 para este caso, el cual es sólo indicativo de que su cercanía a 100 aumenta la probabilidad diagnóstica (3,8). Los signos meníngeos presentes al ingreso por emergencia se descartaron al tercer día de hospitalización, esto creó confusión para el diagnóstico temprano de SNM.

Uno de los fármacos incluidos en la terapia del paciente, la metoclopramida, un antagonista de los receptores D2, se ha relacionado con casos aislados de SNM, en adultos a dosis única (9). Es así, ocurrió una exposición involuntaria a un riesgo adicional con la administración de este fármaco. Pero por temporalidad de inicio de los síntomas antes de su aplicación, la imputabilidad no recae en la metoclopramida sino sobre la risperidona por exposición previa.

Otro de los fármacos, el haloperidol, si bien es cierto no se administró se mantuvo expectante para resolver algún cuadro de agitación en el paciente. Es también un antipsicótico bloqueador de receptores de dopamina. El riesgo fue potencial para el desarrollo de SNM. La asociación con un caso de muerte por la administración de haloperidol y el desarrollo de SNM a dosis baja se reporta en la literatura (10).

La bromocriptina se implantó como terapia para restaurar la dopamina agotada, pero sus efectos secundarios como la psicosis aguda, mareo, fatiga y náusea pueden dificultar en este caso el control del cuadro psicótico inicial por el que se le prescribió la risperidona (3,6).

Considerando los factores de riesgo como los trastornos psiquiátricos que contribuye a aumentar el riesgo para el SNM y reconociendo los signos clásicos que identifican a este síndrome, se debe suspender el fármaco sospechoso como estrategia de primer orden y evitar la administración de otros fármacos que generen el bloqueo de receptores dopaminérgicos.

En conclusión, la posibilidad de SNM está presente cuando se usan bloqueadores de dopamina en pacientes con cuadros psiquiátricos, aunque es rara su presentación, sin embargo el

riesgo de mortalidad es latente. Este es un caso probable de SNM, que si bien no se realizaron los exámenes auxiliares para descartar otras patologías los criterios diagnósticos orientan al SNM. La suspensión inmediata del fármaco causante y la no exposición a otros fármacos bloqueadores de dopamina es la estrategia fundamental ante la sospecha de SNM, sumado al manejo sintomático del cuadro.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Eelco FM Wijdicks, MD. Neuroleptic malignant syndrome. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA:UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accesed on November 15, 2018)
2. Verma K, Jayadeva V, Serrano R, Sivashanker K. Diagnostic, Treatment, and System Challenges in the Management of Recurrent Neuroleptic Malignant Syndrome on a General Medical Service, Case Reports in Psychiatry. 2018 Jun 11; 2018:4016087.
3. Vickery PB, Meadowcraft L, Vickery SB. Early detection of an atypical presentation of neuroleptic malignant syndrome: A case report. Ment Health Clin. 2018; 7(3):137-142.
4. Wystub N, Heymel S, Fritzenwanger M, Schulze PC, Pfeifer R. Prolonged neuroleptic malignant syndrome after Haloperidol injection. Med Klin Intensivmed Notfmed. 2018 Apr; 113(3):212-216.
5. Picard LS, Linsay S, Strawn JR, Kaneria RM, Patel NC, Keck PE. Atypical Neuroleptic Malignant Syndrome: Diagnostic Controversies and Considerations. Pharmacotherapy 2008; 28(4):530-535
6. Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry 1985;142:1137-45.
7. Nierenberg D, Disch M, Manheimer E, Patterson J, Ross J, Sivistri G, et al. Facilitating prompt diagnosis and treatment of the neuroleptic malignant syndrome. Clin Pharmacol Ther 1991;50:580-6.
8. 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; 72 9: 1222- 8
9. Kocyigit SE, Soysal P, Isik AT. Neuroleptic malignant syndrome associated with only one dose of metoclopramide in an older adult. Geriatr Gerontol Int 2017; 17(8):1232-1233.
10. Zou D, Shao Y, Qin Z, Zhang J, Liu N, Liz Z et al. Death due to fulminant neuroleptic malignant syndrome induced by low doses of haloperidol: A rare case. J Forensic Leg Med 2014 May; 24:12-14.

Revisión de pares: Recibido: 20/12/2018 Aceptado: 26/12/2018