

Reporte de caso

Síndrome neuroléptico maligno secundario a dosis bajas de quetiapina: a propósito de un caso

Guillermo Dager Pérez¹, Diana Durán Luna², Luis Tirado Ortega³, María Nordmann Ricardo⁴

1. Departamento de Medicina, Psiquiatra, Centro de Rehabilitación El Faro, Cartagena-Colombia.
2. Facultad de Ciencias de la Salud, Programa de Psiquiatría, Universidad de Cartagena, Cartagena Colombia.
3. Departamento de Medicina, Medicina General, Centro de Rehabilitación El Faro, Cartagena-Colombia.
4. Grupo de investigación GINUMED, Corporación Universitaria Rafael Núñez, Cartagena-Colombia.

Correspondencia: guillo.dagerp@gmail.com

Resumen

Introducción: Aunque el síndrome neuroléptico maligno (SNM) está históricamente asociado con los antipsicóticos clásicos o «típicos», también es un efecto adverso potencial de los atípicos. El NMS es una reacción adversa a fármacos infradiagnosticada, de curso potencialmente fatal pero reversible, cuya identificación oportuna exige un alto índice de sospecha.

Objetivo: Presentar un caso clínico de síndrome neuroléptico maligno cuya presentación llama la atención, por ser poco frecuente en la práctica clínica habitual.

Método: Reporte de caso y revisión de la literatura.

Resultado: Se presenta el caso de un paciente masculino de 17 años, internado en clínica de rehabilitación por trastorno mental y del comportamiento debido al consumo de sustancias psicoactivas y trastorno afectivo bipolar. Se encontraba en tratamiento con quetiapina. A los 4 meses de iniciado este medicamento presentó una sintomatología consistente en alteración del estado de consciencia, rigidez muscular, hipotensión, taquicardia y diaforesis. En los paraclínicos se evidenciaron niveles elevados de CPK. Se realizaron medidas de tratamiento convencional, como suspensión del antipsicótico, líquidos endovenosos y tratamiento de soporte.

Conclusiones: El personal sanitario debe estar consciente de que el tratamiento con antipsicóticos atípicos tipo quetiapina puede causar síndrome neuroléptico maligno aún a dosis estables y sin cambios recientes o una titulación de la dosis.

Palabras Clave: síndrome neuroléptico maligno, quetiapina.

Summary

Introduction: Although neuroleptic malignant syndrome (NMS) is historically associated with classical or "typical" antipsychotics, it is also a potential adverse effect of atypical antipsychotics. NMS is an underdiagnosed drug reaction that has a potentially fatal but reversible course, and its timely identification requires a high index of suspicion.

Objective: To present a clinical case of neuroleptic malignant syndrome with an unusual presentation that is infrequent in routine clinical practice.

Method: Case report and literature review.

Results: We present the case of a 17-year-old male patient admitted to a rehabilitation clinic for mental and behavioral disorders due to psychoactive substance use and bipolar affective disorder. He was being treated with quetiapine. Four months after starting this medication, he presented with symptoms including altered consciousness, muscle rigidity, hypotension, tachycardia, and diaphoresis. Paraclinical tests showed elevated levels of creatine phosphokinase (CPK). Conventional treatment measures were taken, such as discontinuation of the antipsychotic, intravenous fluids, and supportive care.

Conclusions: Healthcare professionals should be aware that treatment with atypical antipsychotics such as quetiapine can cause neuroleptic malignant syndrome, even at stable doses and without recent changes or dose titration.

Keywords: neuroleptic malignant syndrome, quetiapine.

Introducción

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es una condición infrecuente en la actualidad, descrita por primera vez en 1960 por Jean Delay y cols. luego de la aparición de los primeros neurolépticos para el tratamiento psiquiátrico, caracterizado por fiebre, rigidez muscular, inestabilidad mental y desregulación del sistema nervioso autónomo. Este síndrome aún constituye un reto para los médicos puesto que puede ser confundido con el síndrome serotoninérgico, hipertermia maligna, catatonia letal aguda, entre otros (1,2).

Es preciso destacar que el SNM es una reacción idiosincrática, impredecible que puede aparecer en distintas situaciones, al inicio del tratamiento con antipsicóticos o al aumentar sus dosis, también puede aparecer como resultado del uso de dos antipsicóticos al mismo tiempo, por la interrupción abrupta en el tratamiento o por el uso concomitante con

otros medicamentos como el carbonato de litio, sin embargo una única dosis de antipsicóticos puede causar SNM y un antipsicótico que ocasionó el SNM en un paciente puede no ocasionarlo tiempo después cuando es tratado con este (3).

El síndrome neuroléptico maligno puede ser explicado por diferentes mecanismos. Al parecer existe un bloqueo en las vías dopaminérgicas especialmente en los receptores D2. Su antagonismo a nivel de las vías nigroestriada, hipotálamica, y mesolímbicas/cortical probablemente explicarían la rigidez, hipertermia, y la inestabilidad autonómica, respectivamente, visto comúnmente en los pacientes con SNM (2). Otro mecanismo propuesto ha sido el de un sistema musculoesquelético predispuesto similar a lo ocurrido en la fisiopatología de la hipertermia maligna, sugiriendo que los antipsicóticos podrían inducir una alteración en la disponibilidad del calcio de las células musculares (2,3).

El diagnóstico del SMN se ha basado en el cumplimiento de los criterios clínicos y bioquímicos propuestos por el DSM-5, e igualmente son aceptados los criterios de Levenson.

Actualmente el tratamiento más adecuado es la interrupción de los antipsicóticos o agente causal, en caso de que este ocurra por una interrupción abrupta de ellos se debe reiniciar la administración de los agentes dopaminérgicos. Cuando ocurre por cambio de un agonista a otro, se deberá recurrir a un “lavado de receptores” que consiste en la suspensión del medicamento durante al menos 24 horas para la instauración del otro. Algunos medicamentos que han sido utilizados son la bromocriptina, agonista dopaminérgico de elección y relajantes musculares como el dantrolene (3).

A pesar que existe mucha evidencia y casos clínicos reportados de síndrome neuroléptico maligno con antipsicóticos atípicos, entre ellos la quetiapina, este caso tiene varios elementos que lo hace particular e interesante, como el hecho de que es en un paciente que tomaba dosis bajas de quetiapina y por un tiempo prolongado (4 meses), por lo que sería una presentación tardía, además aunque hay algunos estudios reportados con quetiapina a bajas dosis todos eran en pacientes añosos y con mayor comorbilidades. Y por último el hecho de que en este paciente hubo predominio de síntomas extrapiramidales sobre los autonómicos, en disonancia con otros casos reportados en lo que predominan los síntomas autonómicos y de presentación

atípica por la actividad anti-serotonérgica de los atípicos.

A continuación, se describe el caso clínico de un paciente masculino joven quien recibe dosis bajas de un antipsicótico atípico y genera un SNM.

Caso clínico

Paciente masculino de 17 años quien se encontraba hospitalizado en una clínica de rehabilitación para el consumo de sustancias psicoactivas en la ciudad de Cartagena (Colombia) por un cuadro clínico de aproximadamente 3 años de evolución consistente en consumo de Marihuana, benzodiazepinas y ocasionalmente LSD, asociado a cambios en su conducta como irritabilidad, hetero agresividad y coprolalia. Igualmente cursaba con ideas delirantes de tipo persecutorio, alteraciones del sueño y del apetito, así como también conductas de calle y deserción escolar motivo por el cual se decide ingresar para su rehabilitación.

Durante la fase de desintoxicación se inició manejo farmacológico con ácido valproico tabletas de 250mg cada 8 horas, levomepromazina tabletas de 25mg media en la mañana y una tableta en la noche y clozapina de 25mg media tableta cada 12 horas, sin embargo, durante su estancia persistía con distorsiones cognitivas acerca del consumo, conducta hostil y desafiante motivo por el cual se le adiciona al tratamiento Haloperidol tableta de 5mg cada 12 horas y se baja dosis de levomepromazina tableta de 25mg una vez al día. Sin embargo, por presencia de cuadros de hipotensión ortostática se decidió sus-

pende Haloperidol presentando mejoría de los síntomas. A los 22 días de estancia hospitalaria, paciente persistía con alteraciones del afecto, motivo por el cual se decidió iniciar quetiapina de 100 mg una vez al día y se aumenta dosis de ácido valproico. A los 23 días de tratamiento se suspendió la clozapina y se continuaron el resto de los medicamentos antes mencionados. Cumplía los criterios para un cuadro de hipomanía por lo que se le adicionó el diagnóstico de trastorno afectivo bipolar y continua bajo el manejo con quetiapina.

El paciente a los 4 meses del tratamiento psicofarmacológico con quetiapina presentó un cuadro clínico de aproximadamente 1 hora de evolución consistente en desorientación en tiempo, espacio y persona asociado a nistagmos, diaforesis y distonías que posteriormente genera rigidez completa en extremidades y poca respuesta al estímulo doloroso;

pupilas midriáticas normo reactivas a la luz, alteración del patrón respiratorio consistente en taquipnea. Se procedió a la monitorización de las constantes vitales: Frecuencia Cardíaca 110 LPM; Frecuencia Respiratoria 22 RPM, saturando 96% oxígeno ambiente y cifras tensionales de 90/50 mmHg. Se tomó la temperatura corporal la cual estaba dentro de los rangos de la normalidad.

Se procedió a canalizar dos vías periféricas se inició fluidoterapia con solución salina 1000cc a chorro y 500cc a normogoteo más la aplicación de 1 ampolla de midazolam de 5mg intramuscular. Igualmente se ordenó la suspensión de todo el tratamiento psicofarmacológico. Se tomaron paraclínicos de control (Tabla 1): Hemograma, Función renal, Función Hepática, CPK, ionograma, parcial de orina y niveles de carbamazepina en sangre para descartar toxicidad de esta.

Tabla 1. Paraclínicos de ingreso y control del paciente

Valores de paraclínicos			
Parámetro	De ingreso	De control	Valores de referencia
Hematología			
Hemoglobina	14.6 g/dl.	14.30 g/dl.	13 – 16 g/dl.
Hematocrito	41.20%	42.60%	39 – 50 %
Leucocitos	9640 mm ³	9240 mm ³	4000 – 10500 mm ³
Plaquetas	194000 mm ³	210000 mm ³	150000 - 400000
Enzimas hepáticas			
ALT	27	-	0 – 41 UI/L.
AST	52	-	0 – 40 UI/L.
Química sanguínea			
Creatinina	0.80 mg/dl.	0.90 mg/dl.	0.67 – 1.17 mg/dl.
Nitrógeno ureico	8.3mg/dl.	7.0 mg/dl.	7 – 21 mg/dl.
CPK	1617 U/L	664 U/L	0 – 190 U/L.
Electrolitos séricos			
Sodio	140 Meq/L	140 Meq/L	135 – 145 Meq/L
Potasio	4.1 Meq/L	4.9 Meq/L	3.5 – 5 Meq/L
Cloro	101 Meq/L	99 Meq/L	95 – 115 Meq/L

ALT: alanina aminotransferasa. AST: aspartato aminotransferasa. CPK: creatinfosfoquisana

Al segundo día presentó mejoría paulatina del estado de consciencia, con recuperación de la movilidad en extremidades, mejor respuesta a la estimulación superficial y profunda, buen patrón respiratorio y adecuado estado neurológico. Se recibieron los paraclínicos con reportes de Hemograma: Hemoglobina: 14.6; Hematocrito: 34.8%; Leucocitos: 6800; Neutrófilos: 64.7%; Linfocitos: 21.7%; Monocitos: 8.6%; Eosinófilos: 4.8%; Plaquetas: 194000. Ionograma: Sodio: 140 meq/l; Potasio: 4.1 Meq/l; Cloro: 101 meq/l. Función renal: Creatinina 0.8 mg/dl y Nitrógeno Ureico 8.3 mg/dl. Función Hepática: GOT 52 UI/L; GPT 27 UI/L. Niveles de carbamazepina en sangre: 9.05 Ug/Ml; CPK total 1617 U/L y Parcial de orina dentro del rango de la normalidad. Por lo que al recibirse exámenes cumple dos criterios mayores y 4 criterios menores de Levenson por lo que se hace diagnóstico de Síndrome Neuroléptico Maligno.

Al tercer día de su estancia en el servicio de observación paciente cursó con un cuadro de alteración del estado de consciencia con pupilas midriáticas normoreactivas a la luz y presentación de alucinaciones visuales complejas con signos vitales dentro del rango de la normalidad y resolución espontánea del cuadro presentado. Se recibieron los paraclínicos de control a las 24 horas posteriores a los iniciales: Hemograma: Hemoglobina: 14.30; Hematocrito: 42.60%; leucocitos: 9240; Linfocitos: 27.9%; Neutrófilos: 50.20%; plaquetas: 210000; Función Renal: Creatinina: 0.90 mg/dl; Nitrógeno Ureico: 7.0mg/dl. CPK total: 664 U/L.

A las 48 horas el paciente se mantuvo estable, sin irregularidades de los signos vitales ni de la esfera mental. Por lo tanto, se procedió a dar alta del servicio de observación. Se dio de alta con tratamiento de mantenimiento consistente en Valcote tabletas de 250 mg VO tres veces al día; clonidina tableta de 0.150 mg VO tres veces al día y alprazolam tableta de 0.5 mg VO dos tabletas en la noche. No se reinició el tratamiento con quetiapina.

Discusión

El Síndrome Neuroléptico maligno es una alteración aguda de la termorregulación y el control neuromotor, complicación grave secundaria al uso de antipsicóticos (6). Se debe acompañar de dos o más de los siguientes síntomas: diaforesis, disfagia, temblor, incontinencia, cambios en la consciencia, mutismo, taquicardia, aumento de la presión arterial, leucocitosis, elevación de creatinofosfoquinasa (CPK), siempre en compañía del uso de la medicación (7).

Nuestro paciente cumplió dos criterios mayores dados por rigidez muscular y elevación de CPK, y cuatro criterios menores dados por taquicardia, alteración del estado de consciencia, alteración de la presión arterial y diaforesis.

Ha ocurrido un aumento significativo de la literatura relacionada con presentaciones atípicas del SNM dicho síndrome debido a APSG principalmente sin presencia de hipertermia y/o rigidez muscular (4,8). Dicha presentación atípica se debe a que los APSG bloquean los receptores serotoninérgicos 5HT y adrenérgicos que

conducen a una escasa o nula actividad anti dopaminérgica a nivel central, por lo que predominan los síntomas autonómicos sobre los extrapiramidales (5, 9).

Los 20 reportes de caso de Detweiler y Sullivan, 19 de 20 estudios de caso no lograron individualizar sin duda la quetiapina como la medicación responsable de los síntomas del SNM informados. Debido a falta de pruebas por síntomas similares al SNM producidos por afecciones médicas y otros medicamentos. La combinación de variables médicas y farmacológicas en los 19 casos contribuye a un complejo rompecabezas de variables cuando se trata de juzgar el papel de la quetiapina como elemento clave para contribuir a los síntomas de tipo SNM (9).

En nuestro informe el paciente no presentó hipertermia, criterio principal requerido por el DSM-5 para el diagnóstico de SNM, sin embargo, en poblaciones pediátricas y adolescentes tanto la rigidez como la hipertermia no suelen estar presentes, mientras que las cifras elevadas de CPK han estado en la gran mayoría de casos registrados (10). Los registros de casos de SNM inducido por quetiapina involucran población adulta mayor mientras que en nuestro caso se trata de un paciente adolescente con un trastorno afectivo bipolar asociado (11).

Por otro lado, Farver y colaboradores nos menciona que el tiempo de desenlace de la sintomatología es menor a 14 días luego del inicio del tratamiento con quetiapina (12) mientras que en nuestro caso fue posterior a una exposición pro-

longada (aproximadamente 4 meses). Se han descrito numerosos casos de SNM bajo el uso de antipsicóticos típicos en niños que resultaron en la muerte, mientras que, bajo el uso de antipsicóticos atípicos tuvieron una recuperación completa (10).

El tratamiento del SNM se resume en cuatro ítems que son: disminución de factores de riesgo, diagnóstico temprano, suspensión de la medicación neuroléptica y hospitalización en cuidado Intensivo.

La estrategia más importante es la suspensión inmediata de los fármacos sospechosos posiblemente causales, seguido de las medidas de soporte básicas, hidratación intravenosa, manejo de la temperatura, y signos vitales.

el inicio de una terapia farmacológica puede evaluarse en los casos más severos y existen varias opciones de tratamiento como son las benzodiazepinas preferiblemente lorazepam o diazepam; bromocriptina, amantadina, dantrolene o terapia electroconvulsiva, esta se utiliza cuando no hay respuesta a ningún tratamiento instaurado (11).

Acorde con Christodoulou la primera conducta que se tomó en los 20 pacientes de los reportes de caso fue suspender inmediatamente la quetiapina. Después de los días siguientes, la rigidez mejoró progresivamente y, gradualmente, 2 días después, su estado mental mejoró y su fiebre disminuyó. El estado general y los cambios en los resultados de labora-

torio continuaron y la semana siguiente, la hospitalización terminó. Durante un examen de seguimiento 1 mes después, la rigidez muscular se había retirado totalmente (4).

Conclusión

El síndrome neuroléptico maligno es un cuadro heterogéneo. El personal de la salud debe estar al tanto de los posibles casos presentados por las nuevas generaciones de antipsicóticos con el objeto de ofrecer un diagnóstico oportuno y tratamiento certero.

Referencias

1. Tse L, Barr A, Scarapicchia V, Vila-Rodriguez F. Neuroleptic Malignant Syndrome: A Review from a Clinically Oriented Perspective. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2015;13(3):395–406.
2. Pileggi DJ, Cook AM. Neuroleptic Malignant Syndrome: Focus on Treatment and Rechallenge. *Ann Pharmacother*. 2016;50(11):973–81.
3. Vargas A, Gómez-Restrepo C. Síndrome neuroléptico maligno. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2007;36(1).
4. Christodoulou C, Margaritis D, Makris G, Kavatha D, Efstathiou V, Papageorgiou C, et al. Quetiapine and Clarithromycin-Induced Neuroleptic Malignant Syndrome: Clinical Neuropharmacology. 2015;38(1):36-7.
5. Aquilina N, Bugeja V. Forced Diuresis and Expedient Blood Pressure Control in the Management of Quetiapine Induced Neuroleptic Malignant Syndrome: A Case Report.
6. Vázquez Estévez R, Morillo Blanco ML, Molina Castillo JJ, Rubio Merino MI, Arenas García JA. Síndrome neuroléptico maligno: dificultades en el diagnóstico diferencial. *Psiquiatr Bio*. 2016;23(3):122–4.
7. Humberto Barahona Espinal, Tito. (2012). Síndrome Neuroléptico Maligno: un diagnóstico de exclusión. Etiologías, características y mecanismos patogénicos.
8. Huang MW, Yang TT, Ten PR, Su PW, Wu BJ, Chan CH, et al. Effects of paliperidone extended release on the symptoms and functioning of schizophrenia. *BMC Clin Pharmacol* [Internet]. 2012;12(1):1.
9. Detweiler MB, Sullivan K, Sharma TR, Kim KY, Detweiler JG. Case reports of neuroleptic malignant syndrome in context of quetiapine use. *Psychiatr Q*. 2013;84(4):523–41.
10. León-Amenero D, Huarcaya-Victoria J. Neuroleptic Malignant Syndrome in Children and Adolescents: Systematic Review of Case Reports. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2020;19(4):415–22.
11. Trollor JN, Chen X, Sachdev PS. Neuroleptic Malignant Syndrome Associated with Atypical Antipsychotic Drugs. 2009;23(June 2008):477–92.
12. Farver DK. Neuroleptic malignant syndrome induced by atypical antipsychotics. *Expert Opin Drug Saf*. 2003;2(1):21–35.