

SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO POR RISPERIDONA

Meregildo Rodríguez Edinson Dante^{1,2}

RESUMEN

Objetivo. El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es la complicación más grave asociada al uso de antipsicóticos. Los casos debidos a neurolépticos atípicos son mucho menos frecuentes y tienen menor mortalidad que los relacionados con neurolépticos típicos. **Resultados.** Se reporta el caso de una mujer de 37 años con antecedente de esquizofrenia –factor de riesgo para SNM– que tras administración de risperidona presentó la tetrada clásica de alteración del estado mental, fiebre, disautonomía, y rigidez generalizada. **Conclusiones.** El diagnóstico de SNM es netamente clínico, para lo cual se requiere un alto índice de sospecha y se recomienda emplear los criterios de Levenson.

Palabras clave: Antipsicótico, Risperidona, Síndrome neuroléptico maligno. (Fuente: DeCS- BIREME).

RISPERIDONE-INDUCED NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME

ABSTRACT

Objective. Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is the most serious complication associated with the use of antipsychotics. NMS due to atypical neuroleptics is much less common and has a lower mortality than cases related to typical neuroleptics. **Results.** I report a 37 year old woman with a history of schizophrenia –risk factor for NMS– that after administration of risperidone presented the classic tetrad of altered mental status, fever, dysautonomia, and generalized rigidity. **Conclusions.** NMS diagnosis is a clinical one; so, a high index of suspicion is required, and it is recommended to use the Levenson criteria.

Keywords: Antipsychotic, Risperidone, Neuroleptic malignant syndrome. (Source: MeSH-NLM).

INTRODUCCIÓN

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) fue descrito por Delay y Deniker en los años 60s en los primeros ensayos clínicos con haloperidol^(1,3). Se presenta en el 0,5-3% de pacientes tratados con neurolépticos típicos⁽²⁾. Los casos de SNM por antipsicóticos atípicos (risperidona, clozapina, olanzapina, quetiapina, y ziprasidona) son mucho más raros (4-7) y tienen menor mortalidad que los casos debidos a antipsicóticos típicos^(4,6). Existen casos de SNM asociados a antieméticos (metoclopramida, prometazina, etc.)⁽⁷⁾. La mayoría de casos de SNM ocurren en adultos, pero se puede presentar a cualquier edad^(3,7). La relación hombre/mujer es de 2/1 (3). Son factores de riesgo para SNM: enfermedad orgánica cerebral, retardo mental, esquizofrenia, trastorno afectivo bipolar, tratamiento con litio sólo o combinado con antipsicóticos^(5,7). La edad no se considera un factor de riesgo⁽⁷⁾.

La risperidona, un derivado benzisoxazol, produce bloqueo de los receptores (5-HT)₂ de serotonina y D₂ de dopamina.

La patogenia del SNM no se conoce completamente. Se ha propuesto 2 mecanismos para la rigidez muscular: central (bloqueo dopaminérgico), y periférico (alteración de la recaptación de calcio por el retículo sarcoplásmico). La hipertermia se debe al antagonismo del receptor D₂, que bloquea las vías de pérdida de calor en el hipotálamo anterior o incrementa la producción de calor secundario a rigidez extra-piramidal^(5,7). A dosis bajas no se espera que la risperidona cause SNM^(2,3). La sobredosis y el uso prolongado de risperidona incrementan el riesgo de SNM, pero también ocurren reacciones idiosincráticas dosis independiente^(1,3,7). Generalmente, el SNM no recurre cuando se reinstala la misma droga 4 semanas o más después de la recuperación de un episodio de SNM, por lo que se considera que el bloqueo súbito de los receptores D₂ es un factor contribuyente⁽⁶⁾. Se ha identificado también una alteración congénita del metabolismo hepático de la serotonina^(2,3,5,6,10).

¹ Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional Lambayeque. Chiclayo, Perú.

² Médico Internista

En pacientes tratados con risperidona, el 66% de casos de SNM se presentan dentro de la primera semana, y casi la totalidad de casos dentro de los primeros 30 días de tratamiento⁽²⁾. El riesgo de SNM es mayor durante los primeros 2 días y después de un incremento de la dosis⁽³⁾; pero puede aparecer en cualquier momento del tratamiento, incluso después de una sola dosis^(3,5).

Las manifestaciones clínicas del SNN se pueden agrupar en la tetrada clásica: 1) alteraciones del estado mental [deterioro de conciencia (confusión, estupor, coma), deterioro cognitivo, delirio, psicosis, signos catatónicos, mutismo, afasia], 2) rigidez muscular/signos extrapiramidales [hipertonía, tremor, opistótonos, trismus, corea, aquinesias, disquinesias, distonía, disartria, disfagia], 3) fiebre/hipertermia/hiperpirexia, y 4) disautonomía [diaforesis, taquicardia, taquipnea, presión arterial lábil, incontinencia urinaria]^(1,6,7). Se pueden presentar otras alteraciones como elevación de CPK sérica, rhabdomiólisis, leucocitosis, e hiponatremia^(1,3).

El diagnóstico es clínico, y se recomienda el uso de los criterios de Levenson^(3,4,7) (Tabla 01). Un grupo de consenso internacional publicó el año 2011 criterios para el diagnóstico de SNM. Sin embargo, estos criterios aún no están validados para su aplicación en la práctica clínica⁽⁸⁾. El diagnóstico diferencial del SNM incluye: masas e infecciones del sistema nervioso central, sepsis, feocromocitoma, hipertermia maligna, intoxicación por fósforo orgánico, rhabdomiólisis, síndrome serotoninérgico, y catatonia maligna^(3,7,9).

Tabla 1. Criterios de Levenson para el Diagnóstico de Síndrome Neuroléptico Maligno

Criterios Mayores	
1.	Fiebre
2.	Rigidez y otros signos/síntomas extra-piramidales
3.	Nivel elevado de Creatina Fosfoquinasa (CPK)
Criterios Menores	
1.	Taquicardia
2.	Presión Arterial Anormal
3.	Taquipnea
4.	Alteración del estado mental
5.	Diaforesis
6.	Leucocitosis
Para el diagnóstico se requiere 3 criterios mayores; o 2 mayores y 4 menores.	

La mortalidad por SNM actualmente se estima en 10-20%^(3,7). Dado que el SNM es potencialmente letal, se debe iniciar tratamiento inmediatamente.

La intervención terapéutica más importante es suspender el antipsicótico. El tratamiento es principalmente de soporte: hidratación, control de la fiebre, protección de vía aérea, aliviar la rigidez, y prevenir complicaciones (falla respiratoria, rhabdomiólisis, y falla renal). Respecto al uso de fármacos, la evidencia es limitada y las recomendaciones se derivan de reportes de casos y experiencia clínica; por tanto, la eficacia es incierta^(6,7). Dado que los receptores dopaminérgicos centrales están bloqueados, teóricamente, el tratamiento de elección sería revertir el estado hipodopaminérgico^(1,6). Se ha usado bromocriptina, dantroleno, y con menor frecuencia amantidina, levodopa, apomorfina, carbamazepina, y benzodiazepinas. La bromocriptina (agonista dopaminérgico central) y dantroleno (desacoplador de la fosforilación oxidativa y relajante muscular esquelético) mejoran la rigidez

muscular, la hipertermia secundaria a rhabdomiólisis, y la disautonomía^(6,7). Generalmente, la clínica de agitación y disautonomía desaparecen en las primeras 24 horas de suspendido el fármaco, al igual que la hiponatremia^(6,7). La CPK se normaliza en 48 horas^(1,9).

REPORTE DE CASO:

Mujer de 37 años, con antecedente de esquizofrenia paranoide en tratamiento con diazepam y biperideno. El 07/08/15 ingresa a hospital público tras ingesta de 100 tabletas de diazepam de 10mg, le realizan lavado gástrico y luego es dada de alta. El 09/08/15 es reingresada inconsciente, y presenta parada cardiorrespiratoria de la que se recupera. El 10/08/15 presenta cuadro clínico-radiológico de neumonía basal derecha. El 12/08/15 es transferida a emergencia de nuestro hospital. *Examen Clínico.* PA 110/64 mmHg, FC 92 lpm, FR 29 rpm, SatO₂ 87%, FiO₂ 100%; mal estado general, intubada y asistida con Ambú; murmullo vesicular disminuido en base del hemitórax derecho; RCR, no soplos; Escala de Coma Glasgow (ECG): 4, pupilas miadriáticas, isocóricas, hiporreactivas a la luz, fuerza y tono muscular disminuido.

Laboratorio. Hemograma: leucocitos 12 340 /mm³, segmentados 91%, abastionados 0%, eosinófilos 0%, linfocitos 5%, hemoglobina 10.2 g/dL, plaquetas 218 000 /mm³, TGO 175 U/L, TGP 85 U/L, bilirrubina total 0.26 mg/dl, glucosa 121 mg/dL, urea 31 mg/dL, creatinina 0.54 mg/dL, fosfatasa alcalina 171 U/L, GGT 28 U/L, benzodiazepinas en orina: "positiva"; examen de orina: leucocitos 1-2 x campo, hematíes 2-4x campo.

Diagnósticos de ingreso: 1) coma, 2) intoxicación por benzodiazepinas, 3) insuficiencia respiratoria aguda, 4) neumonía aspirativa, 5) intento suicida, 6) esquizofrenia paranoide. *Indicación:* ceftriaxone, clindamicina, flumazenilo, y ventilación mecánica. *Evolución.* El 19/08/15 presenta mejoría clínica, estabilidad hemodinámica, afebril, ECG 10 puntos; es extubada. El 25/08/15 presenta un pico de fiebre (38.5 °C), y se recibe cultivo de secreción bronquial positivo para *P. aeruginosa*, se inicia meropenem, amikacina, risperidona 2mg VO c/12h, y biperideno 2mg VO c/24h.

El 27/08/15 presenta fiebre persistente, hipertensión (175/85 mmHg), taquipnea (28 rpm), y taquicardia (150 lpm), y deterioro de conciencia con periodos de agitación psicomotriz marcada. El 29/08/15 se reciben resultados de cultivos (orina, secreción bronquial, hemocultivos) negativos; hemograma normal; ecografía abdominal, TAC de tórax y senos paranasales normales. El 31/08/15 persisten los síntomas, y se evidencia rubicundez facial, diaforesis, hipertonia, espasticidad muscular generalizada, y "rigidez de nuca". Se plantea punción lumbar que no se realiza. El 02/09/15 se agrega vancomicina y dexametasona, y se suspende amikacina.

El 03/09/15 se plantea SNM, se suspende risperidona y dexametasona. Se realiza CPK total 224 (normal <195 U/L); TSH, T4 libre, serología para VIH, gases arteriales y electrolitos normales.

El 05/09/15 la paciente se encuentra afebril, despierta, y más orientada, pero persiste cierta espasticidad. El 07/09/15 se reinicia risperidona. El 08/09/15 se suspende risperidona, vancomicina, y meropenem. El 10/09/15 se reinicia risperidona. El 12/09/15 se reinicia la fiebre (38,6 °C). El 13/09/15 se suspende definitivamente risperidona. La paciente persiste febril hasta el 15/09/15. El 18/09/15 es dada de alta con franca mejoría clínica y con resolución casi completa de la sintomatología.

DISCUSIÓN

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⁽³⁾. Al ser el diagnóstico netamente clínico, se requiere un alto índice de sospecha^(4,7). Según algunos autores, incluso si se plantea la posibilidad de SNM dentro del diagnóstico diferencial, es aún menos frecuente que se le diagnostique correctamente^(7,9). Esto se debe a que, en el SNM al igual en otras entidades clínicas para las cuales no existe una prueba diagnóstica confirmatoria, el diagnóstico se suele pasar por alto al no aplicarse los criterios diagnósticos recomendados^(4,7).

En este caso, el diagnóstico de SNM resultó particularmente difícil por varias razones. Primero: desde su ingreso a nuestro hospital, la paciente presentaba una infección respiratoria comprobada. Segundo: pese a que la paciente tuvo una buena evolución clínica, la presencia de fiebre y el aislamiento de *Pseudomona* generó confusión, realizándose rotación de antibióticos, al sospecharse neumonía nosocomial. Para complicar más el caso, el reinicio de la fiebre y la administración de risperidona ocurrieron el mismo día. Sin embargo, llamó la atención el hecho que la paciente mostrara deterioro pese al tratamiento antibiótico recibido, la ausencia de gérmenes en nuevos cultivos, y no detectarse un foco infeccioso en estudio de imágenes. Todo esto obligó a considerar otras causas que explicaran el cuadro clínico de la paciente, incluyendo las etiologías no infecciosas. Tercero: a pesar de ser sumamente infrecuente la asociación de SNM con neurolépticos atípicos^(1,3,5,7,10), se planteó esta posibilidad; opinión que no fue compartida por otros miembros del *staff*; lo cual se evidencia en los cambios frecuentes en la indicación de risperidona: se inició/reinició en 3 visitas médicas y se suspendió en otras 3.

En el caso expuesto, el diagnóstico de SNM por risperidona está sustentado plenamente. Primero, la paciente tiene como factor de riesgo el antecedente de esquizofrenia. Segundo, el cuadro clínico se inicia/reinicia aproximadamente 2 días después de la administración de risperidona. Tercero, cumple con los criterios de Levenson (2 criterios mayores y 5 menores). Cabe mencionar que, si bien el valor de la CPK no alcanzó los niveles que usualmente se presentan en el SNM –típicamente más de 1 000 IU/L^(6,7) esto probablemente es debido a que el examen se realizó recién al décimo día de tratamiento con risperidona. Según Védie la elevación de la CPK ocurre muy precozmente, y disminuye rápidamente alrededor del séptimo día⁽⁹⁾. Cuarto, apoya también el diagnóstico de SNM el cese de la fiebre 48 horas después de

la suspensión de risperidona. Quinto, la posibilidad de fiebre por antibióticos queda excluida porque la fiebre persistió aproximadamente 1 semana después del retiro de los mismos, hasta 2 días después de la suspensión de risperidona.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Epelde Gonzalo F. Síndrome neuroléptico maligno e hiponatremia relacionados con una intoxicación por risperidona. *An Med Interna (Madrid)* 2002; 19(1): 62.
2. Venkatasubramanian G, Yogananda BH, Gangadhar BN. Risperidone-Induced Neuroleptic Malignant Syndrome: A Case Report. *Indian Journal of Psychiatry* 2000; 42(1): 101-103.
3. Sema Saltik, Saziye Senem Basgul. Neuroleptic Malignant Syndrome Due to Risperidone Overdose in a Child: A Case Report. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2012; 22(1): 75-78.
4. Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1985; 142(10): 1137-45.
5. Johnson D, Philip AZ, Joseph DJ, and Varghese R. Risperidone-Induced Neuroleptic Malignant Syndrome in Neurodegenerative Disease: A Case Report. *Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry* 2007; 9(3): 237-238.
6. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S, Burgoyne K, Sidhom T. Neuroleptic Malignant Syndrome and Atypical Antipsychotic Drugs. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(4): 464-70.
7. Eelco FM Wijdicks. Neuroleptic malignant syndrome. In: *UpToDate*, Aminoff Mj (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA. (Accessed on January 22, 2016.)
8. Gurrera RJ, Caroff SN, Cohen A, Carroll BT, DeRoos F, Francis A. An international consensus study of neuroleptic malignant syndrome diagnostic criteria using the Delphi method. *J Clin Psychiatry* 2011; 72(9): 1222-8.
9. Védie C, Poinso F, Hemmi F, Rivet B. Major symptoms and differential diagnosis of neuroleptic malignant syndrome: three case reports. *Eur Psychiatry* 2000; 15: 334-7.
- 10 Ochi S, Kawasoe K, Abe M, Fukuhara R, Sonobe K, Kawabe K, Ueno S. A case study: neuroleptic malignant syndrome with risperidone and CYP2D6 gene variation. *General Hospital Psychiatry* 33 (2011) 640.e1-640.e2.

Revisión de pares:

Recibido: 04/05/16

Aceptado: 24/06/16