



Reporte de caso

Sospecha fallida de síndrome neuroléptico maligno en una paciente con esquizofrenia

Failed suspicion of neuroleptic malignant syndrome in a patient with schizophrenia

Alvaro Vallejos N. MD^a
Giovanny Armando Argoty MD^b
Laura Melissa Rodríguez MD^b

^a Psicofarmacología Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

^b Psiquiatría. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

RESUMEN

Introducción: el estado mental alterado es un término general que se utiliza para describir varios trastornos del funcionamiento mental, que pueden variar desde una ligera confusión hasta el coma. En general no es un diagnóstico, por el contrario hace referencia a un grupo de síntomas neurológicos variables e inespecíficos que requieren una mayor determinación de las causas. Dentro de estas se deben considerar en el adulto mayor los efectos adversos e interacciones medicamentosas. Los pacientes con antecedente de esquizofrenia requieren tratamiento de por vida aunque los síntomas desaparezcan, por ello los medicamentos antipsicóticos deben tenerse en cuenta por sus potenciales efectos asociados. El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es uno de estos efectos adversos con riesgo de mortalidad. **Presentación del caso:** se presenta el caso de una paciente de 78 años que ingresó al servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel por alteración del estado de conciencia, con antecedentes de esquizofrenia y múltiples comorbilidades, que representan un reto en el abordaje inicial en el servicio de urgencias; los paraclínicos tomados mostraron elevación de la CPK.

Palabras clave: delirium, síndrome neuroléptico maligno, esquizofrenia, antipsicóticos, creatinin quinasa.

© 2023 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: abril 24 de 2020
Fecha aceptado: agosto 8 de 2022

Autor para correspondencia:
Dr. Alvaro Vallejos:
avallej@fucsalud.edu.co

DOI
10.31260/RepertMedCir.01217372.1019

ABSTRACT

Introduction: Altered mental status (AMS) is a general term used to describe various disorders that affect mental function. AMS ranges from mild confusion to coma. Normally, it is not a diagnosis, instead it refers to a group of variable and nonspecific neurological symptoms which require further determination of the causes. Drugs adverse effects and interactions must be taken into account in the elderly. Schizophrenia patients require lifelong treatment even if their symptoms disappear, therefore antipsychotic drugs should be considered due to their potential side effects. Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is one of these life-threatening adverse reactions. **Case presentation:** a case is presented in a 78-year-old female patient, with a history of schizophrenia and multiple comorbidities, admitted to a tertiary hospital emergency room for altered consciousness which posed a challenge for the emergency initial approach; laboratory workup revealed elevated CPK levels.

Keywords: delirium, neuroleptic malignant syndrome, schizophrenia, antipsychotics, creatinine kinase.

© 2023 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

Una de las principales causas de consulta al servicio de urgencias en pacientes mayores es la alteración del estado mental¹, que puede variar desde una ligera confusión hasta el coma, haciendo referencia a un grupo de síntomas neurológicos variables e inespecíficos que requieren estudio etiológico.² Dentro de la variedad a considerar en el paciente anciano se pueden enumerar hipoxia, encefalopatía, infecciones, trauma, déficit nutricional, accidente cerebrovascular, alteraciones electrolíticas, convulsiones y los efectos adversos e interacciones medicamentosas.³ Esta última causa se puede catalogar en el contexto de polifarmacia, la cual es común en los adultos mayores y con frecuencia contribuye a la alteración del estado de conciencia. Se ha reportado que cerca de 31% de los casos presentan una combinación de medicamentos que pueden conducir al menos a una interacción farmacológica potencialmente adversa.⁴

Los medicamentos más comunes asociados con la alteración del estado de conciencia en este grupo poblacional son aquellos con acción anticolinérgica o con efecto psicoactivo.⁴ Una causa de vital importancia que debe descartarse en un paciente con manejo psicofarmacológico es el SNM, que se asocia con hallazgos alterados de laboratorio como leucocitosis y niveles altos de creatina quinasa (CK).⁵ La elevación de CPK puede indicar daño muscular severo y suele acompañarse de dolor, debilidad muscular y fatiga, aunque en algunas ocasiones es asintomático y solo se puede identificar por medio de pruebas de laboratorio.⁶ A continuación, se describe una paciente con alteración del estado de conciencia que ingresó al servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel. Entre los diagnósticos diferenciales se incluyó el riesgo potencial de desarrollo del SNM.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de 78 años que consultó al servicio de urgencias en mayo del 2019 por cuadro clínico de 3 días de evolución de alteración del estado de conciencia, referidos por familiares como “cambios del comportamiento y pérdida de contacto con el medio”. Refieren además picos febriles no cuantificados y desde hacía 24 horas debilidad en miembros inferiores. Como antecedentes patológicos se reportó esquizofrenia, cáncer urotelial de alto grado, hipertensión arterial, hipotiroidismo y diabetes mellitus tipo 2, en manejo farmacológico (**tabla 1**).

Tabla 1. Reconciliación medicamentos al ingreso a urgencias

Medicamentos 05/2019	Dosis
Enalapril tabletas 20 mg	20 mg al día
Levotiroxina tabletas 100 mcg	100 mcg al día
Ácido acetilsalicílico tabletas 100 mg	100 mg al día
Risperidona tableta 1 mg	0.5 mg al día
Clozapina tableta 25 mg	12.5 mg en la mañana, 12.5 mg al medio día y 25 mg en la noche
Biperideno tableta 2 mg	2 mg en la mañana

Fuente: los autores.

La última hospitalización en la unidad de salud mental fue hace varios años. Los acompañantes refirieron que la paciente asistió en forma regular a controles médicos y no se le ha modificado la formulación en los últimos meses. Quince días antes de esta hospitalización se practicó cistoscopia, por lo cual recibió manejo con cefalexina 500 mg cada 6

horas por 7 días. Al examen físico presentaba tensión arterial de 120/80 mm Hg, FC 105 lpm y FR 23 rpm, *porte acordé* para entorno hospitalario, uso de bata institucional, febril, deshidrata, obnubilada con desorientación global y disproséxica, contenido del pensamiento no valorable, sensopercepción impresiona no dolorosa. Extremidades con trofismo normal, aumento del tono generalizado, es imposible valorar marcha por alteración del estado de conciencia, no hay signos meníngeos, ROT simétricos ++/+++ , sin signos de focalización neurológica. No se encontraron otros hallazgos en los demás sistemas. Se considera alteración del estado de conciencia y en razón en su contexto clínico se solicitan exámenes de laboratorio, cuyos reportes se anotan en la **tabla 2**.

Tabla 2. Resultado de exámenes paraclínicos

Paraclínicos	may-19
Hemograma	Leucocitos: 17900 neutrófilos: 85%. (15.215) linfocitos: 4% (890) Hb: 13 plaquetas: 219.000
Uroanálisis y Gram	leucocitos: 30-32 xc bacterias escasas. nitritos negativos Gram de orina: normal
Sodio	137 (136-145 mEq/L)
Potasio	3.65 (3,5-5 mEq/L)
Cloro	102 (98-106 mEq/L)
Glucosa	127 (< 140 mg/dL)
Creatinina	0.89 (0,7-1,3 mg/dL)
Nitrógeno ureico	16.9 (8-20 mg/d)
Gases arteriales	pH: 7.49 Pco2 27 PO2 65.9 HCO3 20.5 BE -2.8 %94 Ac Láctico: 1.6
Creatina quinasa	1422 (30-170 U/L)

Fuente: los autores.

Adicionalmente se solicitan estudios imagenológicos, reportados en (**tabla 3**).

Tabla 3. Resultados de imágenes diagnósticas

TAC de cráneo simple	Leucoencefalopatía probablemente microangiopática. Cambios involutivos del parénquima cerebral. Ateromatosis de carótidas cavernosas.
Radiografía de tórax	Infiltrados intersticiales, no consolidaciones pulmonares.
Ultrasonografía de vías urinarias	Engrosamiento difuso de las paredes vesicales, asociado a sedimento urinario que sugiere proceso inflamatorio.

Fuente: los autores.

Se contempla que el estado de conciencia probablemente sea secundario a sepsis de origen urinario, asociado con deshidratación. En ese momento no había signos de bajo gasto, aunque si de extrapiramidalismo asociado con elevación de CPK, por lo cual era necesario considerar como diagnóstico diferencial el síndrome neuroléptico maligno.

La paciente fue valorada por un equipo interdisciplinario integrado por psiquiatría, medicina interna, toxicología, unidad de cuidados intensivos y neurología, concluyendo que a pesar de existir algunos síntomas y signos sospechosos de SNM tales como CPK elevada, signos extrapiramidales y picos febriles intermitentes, se determinó como baja la probabilidad de dicho diagnóstico debido a la escasa afinidad de los APA (Antipsicóticos atípicos) por receptores D2, optimizando el manejo antibiótico y el aporte hídrico, con seguimiento de CPK. Se ordenó además suspender manejo antipsicótico y toma de hemocultivos, los cuales posteriormente reportaron aislamiento de *P. mirabilis*.

Tras 14 días de manejo con ampicilina/sulbactam e hidratación acorde con el peso y talla, la evolución clínica de la paciente se torna favorable con reducción progresiva de CPK (**figura 1**). Se da de alta por mejoría de cuadro clínico, a su egreso se encuentra paciente consiente, alerta, orientada globalmente, se relaciona con el examinador sin reactivación de elementos psicóticos ni evidencia de signos extrapiramidales.

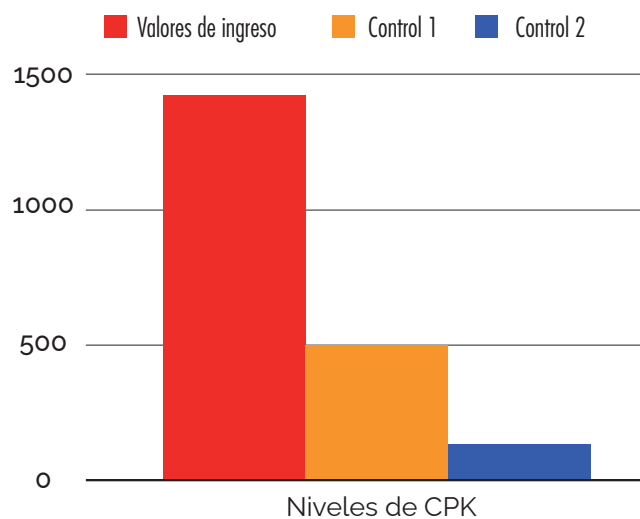


Figura 1. Niveles de CPK: rojo: CPK de ingreso: 1422 U/L; amarillo: primer control de CPK: 506 U/L; azul: segundo control de CPK: 146 U/L. Fuente: los autores.

Se evaluó la causalidad de la reacción adversa con el algoritmo de la Organización Mundial de la Salud, en el cual evidenció que este evento se categorizó como **Improbable**, debido a que se manifestó sin una secuencia temporal clara con la administración del medicamento, así como por el hecho de que el evento puede ser explicado en forma plausible por la enfermedad concurrente o por otros fármacos o sustancias.

DISCUSIÓN

Los cambios agudos del estado mental pueden presentarse durante un periodo de horas o días y suelen corresponder a disfunción cerebral aguda, siendo por lo regular secundarios a delirium, estupor o coma. Por tanto, el término “estado mental alterado” es poco preciso e integra diferentes sinónimos como confusión, desorientación o letargo.¹ Estados que son precipitados por enfermedades subyacentes, dentro de las cuales se deben considerar hipoxia, encefalopatía, infecciones, trauma, déficit nutricional, accidente cerebrovascular, alteraciones electrolíticas, convulsiones e interacciones medicamentosas.³ En relación con estas últimas es importante recordar que los pacientes mayores que acuden al servicio de urgencias toman en promedio 4.2 medicamentos por día, condición que incrementa el riesgo de alteración del estado mental en el adulto mayor.^{3,7}

En cuanto al síndrome neuroléptico maligno (SNM), se define como una condición neurológica de emergencia asociada con una mortalidad latente, que se atribuye al uso de antipsicóticos típicos y atípicos.^{5,8} También suele presentarse con el uso de otros medicamentos como antieméticos (metoclopramida y prometazina).⁵

El SNM tiene baja incidencia de aproximadamente 0,01% a 0,02% entre quienes usan antipsicóticos⁵, sin embargo se presenta un mayor riesgo con el uso de antipsicótico típicos en comparación al de antipsicóticos atípicos. Las características clínicas incluyen: hipertermia, síntomas motores, estado mental alterado e inestabilidad autonómica, siendo la hipertermia y los síntomas motores los principales marcadores clínicos.⁸

La fisiopatología de la elevación de CPK inducida por antipsicóticos no es clara, una acción central sobre los receptores de dopamina en el cuerpo estriado puede jugar un papel importante. Pero, esta categoría parece no ser aplicable a los antipsicóticos atípicos, los cuales tienen una afinidad menor por los receptores D2 comparados con los típicos.^{6,9}

En pacientes que reciben manejo antipsicótico asociado con alteración del estado de conciencia, no debe dejarse de considerar el diagnóstico de SNM incluyendo su variante atípica, como el caso reportado por Quebedo y col. (2017) que estaba asociado con clozapina presentando alteración del estado de conciencia, disautonomía y elevación de CPK, y que a pesar de la ausencia de hipertermia se consideró como SNM atípico.⁸

La variante atípica del SNM sigue siendo controversial y no hay evidencia suficiente que lo soporte. Además se cree que se trata de una sobreposición de síntomas y efectos adversos de los antipsicóticos atípicos y SNM maligno. Sin embargo, en varios casos se ha encontrado que los antipsicóticos atípicos suelen estar más asociados con la presentación de SNM atípico, sin presencia de síntomas cardinales como hipertermia.¹⁰

En el caso de la paciente en discusión le fueron suspendidos los antipsicóticos con los cuales venía siendo manejada (risperidona y clozapina), dado el riesgo de que fueran la causa del cuadro clínico de ingreso.¹¹ La presentación atípica del SNM dificulta el diagnóstico. Cuando no hay rigidez muscular, leucocitosis ni inestabilidad autonómica no puede excluirse como en el caso reportado.¹²

CONCLUSIONES

En los casos de estado mental alterado debe investigarse la causa e idealmente contar con un equipo interdisciplinario de valoración para brindar la mejor alternativa diagnóstica y terapéutica. Las interacciones medicamentosas deben ser consideradas una potencial causa de alteración de estado de conciencia como una reacción adversa, dado el riesgo de polifarmacia en el paciente adulto mayor. La presentación atípica del SNM debe tenerse en cuenta como un diagnóstico diferencial en quienes presenten la sintomatología descrita.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no presentan ningún conflicto de interés en la publicación de este artículo.

FINANCIACIÓN

La financiación estuvo a cargo de los autores.

REFERENCIAS

1. M1. Han JH, Wilber ST. Altered mental status in older patients in the emergency department. *Clinics in geriatric medicine*. 2013;29(1):101-36. doi: 10.1016/j.cger.2012.09.005
2. Pinson R. Altered mental status due to psychiatric causes. 2018 [cited 2020]. Available from: <https://acphospitalist.org/archives/2017/02/coding-altered-mental-status-part-1.htm>.
3. Cimino-Fiallos N. 9 Causes of Altered Mental Status in the Elderly 2019 [cited 2020]. Available from: <https://reference.medscape.com/slideshow/altered-mental-status-elderly-6010546>.
4. Rosen T, Connors S, Clark S, Halpern A, Stern ME, DeWald J, et al. Assessment and management of delirium in older adults in the emergency department: literature review to inform development of a novel clinical protocol. *Adv Emerg Nurs J*. 2015;37(3):183-196. doi: 10.1097/TME.000000000000066
5. Benítez Peche J. Probable síndrome neuroléptico maligno inducido por risperidona: Reporte de un caso. *Rev Exp Med: REM*. 2018;4(4):149-152.

6. Meng X-D, Cao X, Li T, Li J-P. Creatine kinase (CK) and its association with aggressive behavior in patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2018;197:478-83. doi: 10.1016/j.schres.2018.02.025
7. Hampton LM, Daubresse M, Chang H-Y, Alexander GC, Budnitz DS. Emergency department visits by adults for psychiatric medication adverse events. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(9):1006-14. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.436
8. Quebedo-Florez L, Granada-Romero J, Camargo-Arenas JF. Atypical neuroleptic malignant syndrome associated with use of clozapine. *Case Reports in Emergency Medicine*. 2017;2017. <https://doi.org/10.1155/2017/2174379>
9. Devarajan S, Dursun SM. Antipsychotic drugs, serum creatine kinase (CPK) and possible mechanisms. *Psychopharmacology*. 2000;152(1):122. doi: 10.1007/s002130000539
10. Picard LS, Lindsay S, Strawn JR, Kaneria RM, Patel NC, Keck Jr PE. Atypical neuroleptic malignant syndrome: diagnostic controversies and considerations. *Pharmacotherapy*. 2008;28(4):530-5. doi: 10.1592/phco.28.4.530
11. Laoutidis ZG, Kioulos KT. Antipsychotic-induced elevation of creatine kinase: a systematic review of the literature and recommendations for the clinical practice. *Psychopharmacology*. 2014;231(22):4255-70. doi: 10.1007/s00213-014-3764-2
12. Cherry S, Siskind D, Spivak V, Wysoczanski D, Halangoda P. Fever, confusion, acute kidney injury: is this atypical neuroleptic malignant syndrome following polypharmacy with clozapine and risperidone?. *Australasian Psychiatry*. 2016;24(6):602-3. doi: 10.1177/1039856216649768

