



Síndrome neuroléptico maligno inducido por risperidona y facilitado por sepsis de origen urinario: clínica y fisiopatología.

Malignant neuroleptic syndrome induced by risperidone and facilitated by sepsis of urinary origin: clinical aspects and physiopathology.

Omar H. Muñoz^{1, 2, a, b}, Ledmar J. Vargas-Rodríguez^{2, c}, Hernando A. Benavidez-Jiménez^{3, c}, Ana C. Vega-Sepúlveda^{1, b, d}

RESUMEN

La risperidona es un antagonista selectivo monoaminérgico, con una elevada afinidad por receptores dopaminérgicos, que puede producir síndrome neuroléptico maligno (SNM), considerado una emergencia médica con alto riesgo de muerte. Tiene una incidencia de hasta el 3% y su mortalidad está entre el 10 y 20%. Se reporta el caso de una paciente de 56 años, que reunía los criterios clínicos del SNM, inducido por el uso de risperidona y facilitado por una sepsis de origen urinario. El tratamiento se condujo con un agente agonista dopaminérgico y cambio del antipsicótico, procedimientos que resultaron en una adecuada evolución clínica. El SNM es una entidad de baja prevalencia, para la cual existen criterios diagnósticos con especificidad y sensibilidad mayor del 90%, por lo que debe diferenciarse claramente de otras patologías. Se discute el mecanismo mediante el cual la infección urinaria facilitaría la ocurrencia de esta enfermedad. El diagnóstico precoz mejora la respuesta al manejo adecuado que se establezca en cada caso.

PALABRAS CLAVE: Síndrome neuroléptico maligno; sepsis; infección urinaria; risperidona; antipsicótico.

SUMMARY

Risperidone is a selective monoaminergic antagonist with a high affinity for dopamine receptors that can cause neuroleptic malignant syndrome (NMS), considered a life-threatening medical emergency. It has an incidence of up to 3% and its mortality is between 10 and 20%. The case of a 56-year-old female who met the clinical criteria of NMS, induced by the use of risperidone and facilitated by a sepsis of urinary origin, is reported. It was managed with a dopamine agonist and the change of antipsychotic, which resulted in a favorable clinical course. The NMS is a low-prevalence entity whose diagnosis has specificity and sensitivity greater than 90%, reason for which must be clearly differentiated from other pathologies. The mechanism by which urinary infection could facilitate the occurrence of this disease is discussed. Early diagnosis improves the response to an adequate management to be established in each case.

KEYWORDS: Neuroleptic malignant syndrome; sepsis; tract urinary; infection, risperidone; antipsychotic agents.

¹ Hospital San Rafael. Tunja, Colombia

² Universidad de Boyacá. Tunja, Colombia.

³ Universidad de ciencias aplicadas y ambientales (UDCA). Bogotá, Colombia.

^a Médico Psiquiatra; ^b Docente; ^c Estudiante 12avo semestre; ^d Médico Internista

INTRODUCCIÓN

Las vías dopaminérgicas hiperactivas contribuyen a las manifestaciones de los trastornos psicóticos, por lo tanto, el bloqueo de los receptores dopaminérgicos (D2) mejoran los síntomas de la enfermedad (1,2). La risperidona es un antagonista selectivo monoaminérgico con una elevada afinidad a los receptores serotoninérgicos y dopaminérgicos; Sin embargo este medicamento puede producir distintas reacciones adversas que se explican por sus propiedades farmacológicas (1), los más importantes a tener en cuenta son los síntomas extrapiramidales, tales como, la discinesia tardía, las distonías, la acatisia y el síndrome neuroléptico maligno (SNM), de este último se han reportado cuatro (4) casos relacionados con este medicamento (2-5).

El SNM es considerada una urgencia que potencialmente amenaza la vida, se produce por el empleo de neurolepticos y otras drogas (reserpina, levodopa, bromocriptina, metoclopramida, anfetaminas, entre otros) con acción sobre la vía dopaminérgica (5). Su incidencia varía según los autores entre un 0,02 a 3%, la mortalidad actualmente ha disminuido entre 10 a 20% (6).

Fisiopatológicamente se caracteriza por presentar reducción de la actividad del receptor de dopamina, conllevando en el núcleo estriado un efecto desinhibido sobre el sistema colinérgico (7) y se ha visto asociado a algunos factores como la deshidratación, trastornos cerebrales orgánicos, alteraciones febriles, procesos sépticos, trastornos neurológicos crónicos, la

hiperactividad simpático adrenal y el alcoholismo (8). El objetivo del manuscrito fue presentar un caso clínico de una entidad clínica inusual, facilitada por un proceso séptico con el fin de describir los mecanismos fisiopatológicos.

Reporte de caso

Mujer de 56 años, procedente de área rural, quien asistió en compañía de su hermana al servicio de urgencias por presentar cuadro de 24 horas de evolución consistente en fiebre no cuantificada, cefalea tensional de intensidad moderada, dificultad para moverse secundario a rigidez muscular generalizada y episodio de incontinencia con orina fétida.

Refería antecedente de trastorno afectivo bipolar (TAB) con síntomas psicóticos por lo que una semana antes se había iniciado manejo con risperidona 2 mg cada 12 horas y ácido valproico 250 mg cada 12 horas. Al examen físico los signos vitales con frecuencia cardíaca 120 lpm, presión arterial 125/82 mmHg, frecuencia respiratoria 23 rpm con saturación de 90%, temperatura 39,1°, se tornaba diaforética, somnolienta, con dificultad para caminar por rigidez muscular generalizada, signo de rueda dentada, temblor fino lingual y de manos. Se suspendió la risperidona, se instauró tratamiento con líquidos endovenosos, midazolam 2 mg cada 12 horas intramuscular, bromocriptina 2,5 mg cada 8 horas y se solicitaron paraclínicos (tabla 1).

Según los por criterios de Levinson se consideró que la paciente cursaba con SNM inducido por

Tabla 1. Evolución de paraclínicos.

Paraclínico	Ingreso	Control (día 10)	Referencia
Leucocitos	18.800/mm ³	8.200/mm ³	Hasta 10.000/mm ³
Neutrófilos	70%	55%	Hasta 55%
Hemoglobina	15 g/dl	16 g/dl	10 a 16 g/dl
Plaquetas	272.000/mm ³	265.000/mm ³	150.000 – 450.000/mm ³
Proteína C reactiva	10,5 mg/dl	0,06 mg/dl	< 1 mg/dl
Creatinfosfoquinasa	12.277 UI/L	220 UI/L	< 94 UI/L
Creatinina	1,2 mg/dl	0,9 mg/dl	0,9 mg/dl
Aminotransferasas	32 UI/L	30 UI/L	< 50 UI/L
Uroanálisis	Nitritos positivos	Negativo	Negativo
	Bacteriuria	Negativo	Negativo
Sodio	146 mEq/l	143 mEq/l	135 a 145 mEq/l
Potasio	3,9 mEq/l	3,85 mEq/l	3,5 a 5 mEq/l

Tabla 2. Criterios diagnósticos de SNM (Tomado y adaptado de las referencias 6 y 11).

LEVENSON	CAROFF
Mayores	Administración de Neurolépticos
Fiebre	Fiebre >38°
Rigidez	Rigidez muscular
Elevación de la CPK	Cinco de los siguientes:
Menores	Cambios en estado mental
Taquicardia	Temblor
Alteración de la tensión arterial	Taquicardia
Alteración de la conciencia	Incontinencia
Diaforesis	Cambios en tensión arterial
Leucocitosis	Acidosis metabólica
	Taquipnea
	CPK elevada
	diaforesis
	Leucocitosis
	Excluir diagnósticos diferenciales

Tabla 3. Tratamiento del síndrome neuroléptico maligno

1. Retirar lo más pronto el fármaco productor.
2. Llevar a cabo las medidas de hidratación, nutrición, disminución de la temperatura, correcciones de alteraciones hidroelectrolíticas, vigilancia y control de signos vitales con adecuado personal en caso de requerir maniobras avanzadas como Intubación orotraqueal (13).
3. La Bromocriptina es la primera elección, se inicia con valores de CPK-MB por encima de 1000 UI/l (14).
4. El Dantrolene es un relajante muscular efectivo, sin exceder los 10 mg/kg, o en bolos de 1 a 10 mg/kg. Se recomienda usarlo, con precaución por casos reportados de hepatitis con dosis altas (mayores a 10 mg/kg/día) (15).
5. La Terapia Electroconvulsiva (TEC), se recomienda en casos graves, refractario al tratamiento médico, esta terapia es un verdadero desafío porque requiere anestesia. La sugerencia es utilizar agentes no despolarizantes para la relajación neuro-muscular durante este tipo de terapia (15).

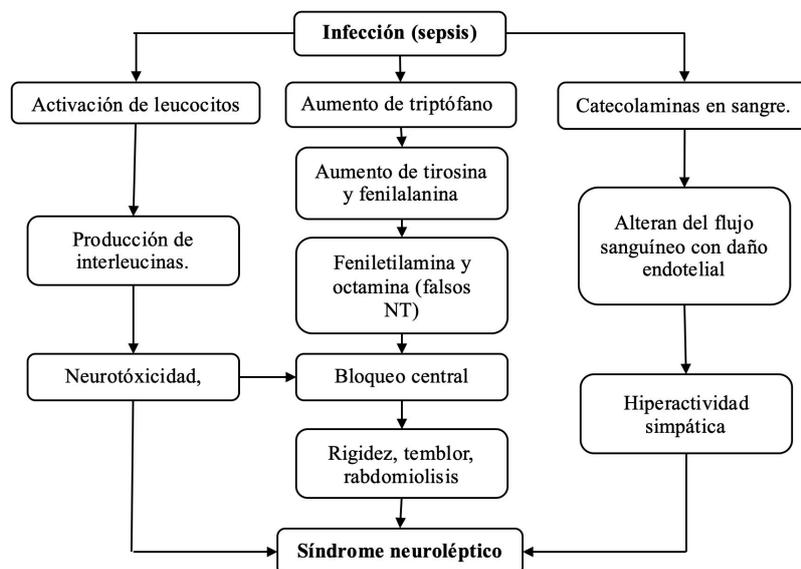


Figura 1. Fisiopatología facilitadora del SNM en un proceso séptico. Realizado por los autores.

antipsicóticos atípicos aparentemente facilitado por una infección urinaria (IU). Se solicitaron 3 hemocultivos y urocultivo, y se inició manejo con cefalexina 500 mg cada 6 horas.

Al 3° día de hospitalización la paciente presentó mejoría clínica, los paraclínicos evidenciaban disminución de los valores de CPK. El urocultivo y el hemocultivo salieron positivos a una infección por *E. Coli* multisensible, por lo cual se sustituyó la cefalexina por cefepime 2 gramos cada 12 horas por 7 días.

El día 10°, la paciente culminaba su tratamiento antibiótico, además, se evidenció mejoría de los paraclínicos, y presentaba evolución clínica favorable por lo que se decidió el retiro gradual de la bromocriptina, continuación del ácido valproico 250 mg cada 8 horas y el ajuste en la dosis del antipsicótico (risperidona) a dosis baja para la respectiva titulación. El día 13° se había resuelto su cuadro de ingreso, tenía una adecuada respuesta al tratamiento intrahospitalario, la CPK, el hemograma y demás paraclínicos estaban dentro de límites normales, por lo que se decidió dar egreso con recomendaciones (uso de los medicamentos y asistencia a urgencias en caso de requerirlo por agudización de su patología psiquiátrica o por signos de alarma relacionados con una recurrencia del SNM) y continuar manejo de manera ambulatoria.

Un mes después se evalúa en consulta externa, donde se encuentra una paciente con adecuado control clínico de su enfermedad mental

Consideraciones éticas: Basados en la resolución 8430 de 1993, se informó al paciente y familiares respecto al tema, además de firmar el debido consentimiento de autorización, se respetó la identidad, únicamente se reportaron datos sociodemográficos, diagnóstico, tratamientos y evolución.

DISCUSIÓN

El SNM se caracteriza por ser un trastorno agudo de la termorregulación, del control neuromotor y disautonomías (9), el cual se debe diferenciar de otras patologías como la hipertermia maligna, catatonía letal, síndrome colinérgico central, síndrome serotoninérgico, entre otros (10); Por lo que recomienda el uso de los criterios diagnósticos del SNM (tabla 2), que tienen una sensibilidad de 87 a 93% y especificidad cercana al 95% (6,11,12). En el caso presentado se cumplían con los criterios

diagnósticos mayores y algunos menores, indicando así la presencia de síndrome neuroléptico maligno con los criterios de Levenson y los de Caroff.

Fisiopatológicamente los procesos infecciosos funcionan como facilitadores del SNM (figura 1). Durante las septicemias se estimula el eje hipotálamico-hipofisario-adrenal y el sistema nervioso autónomo, aumentando los niveles de catecolaminas séricas, adicionalmente, se estimulan la hormona liberadora de corticotropina con el sistema arginina-vasopresina y el sistema locus ceruleus/sistema noradrenalina (8,13), los cuales se encuentran estrechamente interconectados. La elevación de estas sustancias y otras como los lipopolisacáridos procedentes de la pared bacteriana, que se encuentran aumentadas durante la infección alteran la funcionalidad del endotelio cerebral, permitiendo así la arremetida directa de las catecolaminas que alteran el flujo sanguíneo y producen sintomatología simpática, llegando así a lesionar las neuronas y los astrocitos (estos últimos se encargan de conservar la homeostasia del SNC); al aumentarse el daño neuronal se altera su funcionalidad de neurotransmisión, desempeñando un importante papel en la patogénesis (13,14,15).

Los leucocitos son células a las cuales el cerebro es resistente a su acumulación, pero durante el proceso inflamatorio producen sustancias (IL 1, TNF, IL 6) que activan las células gliales neurotóxicas, liberan neutrófilos en el tejido cerebral, producen edema e inducen la COX-2, aumentando la síntesis de PGE 2, causando fiebre y cambios en el comportamiento; todas estas sustancias además aumentan la permeabilidad de la BHE lo cual genera neurotoxicidad y puede facilitar las disrupciones neuronales, facilitando así el desarrollo del síndrome neuroléptico maligno (15).

En las sepsis existe incremento de los niveles cerebrales de triptófano que es un precursor de serotonina, que conlleva trastornos del sistema reticular activador ascendente (SARA), aumenta la actividad serotoninérgica y disminuye la noradrenérgica, además produce un metabolito (ácido quinolínic) que puede ser sintetizado en los macrófagos, y puede actuar como un neurotransmisor excitatorio sobre los receptores de N-metil-D-aspartato, lo que activa la isoforma neuronal de óxido nítrico sintetasa y otras enzimas calcio dependientes.

Las altas concentraciones de tirosina y fenilalanina en cerebros de pacientes sépticos se ha demostrado causa incremento de sus productos de degradación

entre los que se encuentran b-feniletilamina y octopamina, siendo neurotransmisores falsos en la inhibición del sistema noradrenérgico y dopaminérgico (12), relacionándose finalmente como un estimulador cerebral con inhibición del sistema dopaminérgico induciendo o facilitando la cadena fisiopatológica del SNM.

La efectividad del tratamiento, depende de la rapidez con que se haga el diagnóstico de la complicación (tabla 3).

Al tratarse de un reporte de caso no podemos realizar asociaciones estadísticas, lo cual es una limitante y no nos permite conocer el riesgo que tienen los pacientes con infecciones y uso de neurolépticos de presentar SNM. Esto hace que este manuscrito y sus resultados no sean generalizables.

CONCLUSIONES

Los procesos sépticos pueden disminuir los niveles de dopamina en el cerebro, lo cual facilita la aparición de una entidad de baja prevalencia como lo es el SNM. Este síndrome tiene múltiples causas entre los que se describen el uso de neurolépticos (antipsicóticos). Es importante tener en cuenta que existen criterios diagnósticos clínicos para identificar de forma temprana esta patología y dar un manejo adecuado, permitiendo una evolución favorable para el paciente.

Conflictos de Interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Correspondencia:

Ledmar Jovanny Vargas Rodríguez.
Correo electrónico: lejovalo@gmail.com

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S, Burgoyne K, Sidhom T. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry*. 2014; 65(4): 464–470.
2. Hwang YJ, Dixon SN, Reiss JP, Wald R, Parikh CR, Gandhi S, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk for acute kidney injury and other adverse outcomes in older adults: a population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2014; 161(4):242–8.
3. Tse L, Barr AM, Scarapicchia V, Vila-Rodriguez F. Neuroleptic malignant syndrome: a review from a clinically oriented perspective. *Curr Neuropharmacol*. 2015; 13(3):395–406.
4. Patil BS, Subramanyam AA, Singh SL, Kamath RM. Low serum iron as a possible risk factor for neuroleptic malignant syndrome. *Int J Appl Basic Med Res*. 2014; 4 (2): 117-118.
5. Martínez M, Lozano A, García J. Síndrome neuroléptico maligno. *Act Colomb Cuid Intens*. 2016; 16 (1):38-46.
6. Trollor JN, Chen X, Chitty K, Sachdev PS. Comparison of neuroleptic malignant syndrome induced by first- and second generation antipsychotics. *Br J Psychiatry*. 2012; 201(3): 52-56.
7. Arslankoylu A, Kutuk M, Okuyaz C, Toros F. Neuroleptic malignant syndrome due to risperidone misdiagnosed as status epilepticus. *Pediatric Reports*. 2011; 3(3): 19-21.
8. Sheehan R, Horsfall L, Strydom A, Osborn D, Walters K, Hassiotis A. Movement side effects of antipsychotic drugs in adults with and without intellectual disability: UK population-based cohort study. *BMJ*. 2017; 7 (3): 17-20.
9. Blak BT, Thompson M, Dattani H, Bourke A. Generalisability of the Health Improvement Network (THIN) database: demographics, chronic disease prevalence and mortality rates. *Inform Prim Care*. 2011; 19 (4):251-5.
10. Pampín F, Lozano ML, Galeiras R, Moreira D. Encefalopatía asociada a la sepsis como presentación de una infección urinaria bacteriémica por *Proteus mirabilis*. *Rev Infectio*. 2016; 20(3):169-171.
11. Nisijima K, Shioda K. Temporal changes in serum creatine kinase concentration and degree of muscle rigidity in 24 patients with neuroleptic malignant syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013; 9:853-9.
12. Wysokinski A. Intensive electroconvulsive therapy in drug resistant neuroleptic malignant syndrome - case report. *Psychiatr Danub*. 2012; 24(2):219-22.
13. Colón S, López Y, Brito A. Síndrome Neuroléptico Maligno: reporte de caso. *Revista de Ciencias de la Salud*. 2017; 27 (1): 13-18.
14. Margetic B, Aukst-Margetic B. Neuroleptic malignant syndrome and its controversies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010; 19: 429-435.
15. 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.