

Síndrome neuroléptico maligno y síndrome serotoninérgico: a propósito de dos casos

Sr. Director:

Cada vez es más frecuente utilizar para tratar patologías neuropsiquiátricas la asociación de fármacos neurolépticos (NL) y de inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS). La introducción de uno de ellos cuando el paciente está tratado con un fármaco del otro grupo desencadena en ocasiones cuadros de distinta gravedad ya descritos en la literatura ¹⁻³.

Se describen dos casos clínicos de pacientes recientemente ingresados en nuestro hospital en los que la asociación de fármacos NL con ISRS desencadenó un cuadro de fiebre elevada, rigidez, leucocitosis y elevación de la creatinfosfocinasa (CPK). Dichas alteraciones se producen tanto en el síndrome neuroléptico maligno (SNM) como en el síndrome serotoninérgico (SS), lo que dificulta el diagnóstico diferencial entre ambos procesos ^{4,6}.

El primer caso se trata de un varón de 34 años con historia de esquizofrenia paranoide, en tratamiento de forma crónica con clozapina (100 mg/8 h), 7 días previos a su ingreso se añadió venlafaxina (150 mg/24 h), desarrollando a las 24 horas rigidez generalizada, hiperreflexia, inhibición psicomotriz, ausencia de respuesta a estímulos verbales y dolorosos, mutismo y diaforesis. Durante su ingreso presentó picos febriles de más de 40° C, hipertensión arterial y taquipnea, con la persistencia de los síntomas anteriores. Se realizaron tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM) craneal, electroencefalograma y punción lumbar, descartándose patología a nivel de sistema nervioso central. En la analítica: 15.500 leucocitos, con pico de CPK de 3.300. La radiografía de tórax y la ecografía abdominal fueron normales; hemocultivos estériles. Con la sospecha de SNM, probablemente desencadenado por la asociación de venlafaxina a clozapina, se suspendieron ambos fármacos y se inició tratamiento de soporte y bromocriptina, con lo que el paciente mejoró paulatinamente, siendo dado de alta en su situación basal.

El segundo caso se trata de un varón de 27 años con parálisis cerebral posparto, en tratamiento durante 6 años con fluoxetina por síndrome depresivo. Ingresó con insuficiencia respiratoria secundaria a infección de vías respiratorias, con picos

de fiebre asociados a importante agitación psicomotriz, por lo que se le administraron repetidas dosis de haloperidol sin ser efectivo. Mejoró con antibióticos de su infección e insuficiencia respiratoria, persistiendo la agitación, con mioclonías e hiperreflexia, desconectado con el medio, con fiebre elevada, diaforesis, sialorrea e hipertensión. En la analítica: 11.500 leucocitos, con pico de CPK de 79.000. Se realizaron TC craneal, electroencefalograma y punción lumbar, sin hallar patología. Radiografía de tórax y eco abdominal: normales. Hemocultivos y urocultivos estériles. Con la sospecha de SS por la asociación de haloperidol a fluoxetina se suspendieron ambos fármacos y se inició tratamiento con medidas de soporte y benzodiacepinas, con lo que el paciente evolucionó favorablemente. El SS y el SNM se describen de forma separada fundamentalmente debido a las diferencias en su fisiopatología. El SS se produce por la sobreestimulación de los receptores 5-HT1A y 5-HT2 a nivel central y periférico. El SNM es una reacción idiosincrásica que se desencadena por el bloqueo dopaminérgico a nivel del sistema nervioso central (SNC).

Existen varias hipótesis que podrían explicar la aparición de estos síndromes tras la asociación de un ISRS y un NL que incluyen la potencialización por algún ISRS de la inhibición dopaminérgica o afectación a la vía de la glucuronización de algún NL ^{7,8}. En la práctica clínica el diagnóstico diferencial entre ambas entidades es difícil debido al solapamiento de síntomas y datos analíticos, sobre todo si el proceso se desencadena después de la asociación de un NL y un ISRS. Algunos autores consideran que puede tratarse de un mismo proceso con distintas manifestaciones clínicas ^{5,9}.

Nuestro primer caso, que cumple estrictamente los criterios de Sternbach para el diagnóstico de SS, no desarrolló, sin embargo, síntomas muy característicos como la agitación, hiperreflexia, mioclonías, diarrea etc., catalogándose de SNM con buena respuesta al tratamiento con bromocriptina ¹⁰.

El segundo caso presentó los síntomas más característicos del SS, sin cumplir los criterios de Sternbach, por la asociación reciente al tratamiento de haloperidol. A pesar de ello no se instauró tratamiento con bromocriptina ni dantroleno, obteniéndose remisión clínica únicamente con benzodiacepinas. Las diferencias entre ambos síndromes y los dos casos clínicos se señalan en la tabla 1.

TABLA 1
Diagnóstico diferencial entre SNM, SS y los dos casos clínicos

Condición	Medicación	Tiempo para desarrollar síndrome	Signos vitales	Pupilas	Mucosas	Piel	Reflejos	Tono muscular	Estado mental	CPK	Leucocitos
*SS	Proserotoninérgico	< 12 horas	Hipertensión, taquicardia, taquipnea, fiebre	Midriasis	Sialorrea	Diaforesis	Hiperreflexia clonus	Aumentado	Agitado	Elevado	Elevado
*SNM	Antagonista dopaminérgico	1-3 días	Hipertensión, taquicardia, taquipnea, fiebre	Normal	Sialorrea	Diaforesis	Bradirreflexia	Aumentado	Estuporoso, mutismo, coma	Muy elevado	Elevado
CASO 1	Asociación proserotoninérgico + Antagonista dopaminérgico	3 días	Hipertensión, taquicardia, taquipnea, fiebre	Normal	Normal	Diaforesis	Bradirreflexia	Aumentado	Estuporoso, mutismo	13.000	15.000
CASO 2	Asociación proserotoninérgico + Antagonista dopaminérgico	24 horas	Hipertensión, taquicardia, taquipnea, fiebre	Normal	Sialorrea	Diaforesis	Bradirreflexia	Aumentado	Agitado	79.000	13.000

CPK: creatinfosfocinasa; SNM: síndrome neuroléptico maligno; SS: síndrome serotoninérgico.

La adicción de un NL con un ISRS o viceversa puede desencadenar síndromes graves, en ocasiones clínicamente indistinguibles entre un SS y un SNM.

Afortunadamente, lo más importante es que tienen en común el tratamiento inicial que consiste en suspender de forma precoz ambos fármacos e iniciar tratamiento de soporte.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carbone JR. The neuroleptic malignant and serotonin syndromes. *Emerg Med Clin North Am.* 2000;18:317-25.
2. Cassidy EM, O'Kearne V. Neuroleptic malignant syndrome after venlafaxina. *Lancet.* 2000;355:2164-5.
3. Tsai HC, Kuo PH, Yang PC. Fever, conscious disturbance, and muscle rigidity in a 68-year-old man with depressive disorder. *Chest.* 2003;124:1598-601.
4. Gruber MP. Diagnosing Neuroleptic Malignant Syndrome. *Chest.* 2004;125:1960-1.
5. Kontaxakis VP, Havaki-Kontaxaki BJ, Christodoulou NG, Paplos KG, Christodoulou GN. Olanzapine-associated neuroleptic malignant syndrome: is there an overlap with the serotonin syndrome? *Ann Gen Hosp Psychiatry.* 2003;29:2(1):10.
6. Martin TG. Serotonin syndrome. *Ann Emerg Med.* 1996;28:520-6.
7. Boyer EW, Shannon M. The Serotonin Syndrome. *N Engl J Med.* 2005;325:1112-20.
8. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry.* 1991;148:705-13.
9. Bhanushali MJ, Tuite PJ. The evaluation and management of patients with neuroleptic malignant syndrome. *Neurol Clin N Am.* 2004;22:389-411.
10. Mason PJ, Morris VA, Balczak TJ. Serotonin syndrome. Presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2000;79:201-9.

M. J. Bruscas Alijarde^a, L. de Benito Cerdón^a, D. García Mateos^b, M. Ruiz Clemente^a y M. J. Hervás Laguna^a
^aServicio de Medicina Interna. ^bMedicina de Familia.
Hospital Virgen de la Luz. Cuenca.