

Daiana Peña*, Kevin O'Hara, Vicente Romero
y María Ángeles García-Alhambra

Servicio de Geriátría, Hospital General Universitario Gregorio
Marañón, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: daipen07@yahoo.com (D. Peña).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2015.12.014>

Síndrome neuroléptico maligno asociado a quetiapina tras retirada de olanzapina y donepezilo, con EEG con diagnóstico diferencial para enfermedad de Creutzfeldt-Jakob



Neuroleptic malignant syndrome associated with quetiapine after withdrawal of olanzapine and donepezil, with EEG differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease

Introducción

Aunque el síndrome neuroléptico maligno (NMS) está históricamente asociado con los antipsicóticos clásicos o «típicos», también es un efecto adverso potencial de los atípicos¹.

El NMS es una reacción adversa a fármacos infradiagnosticada, de curso potencialmente fatal pero reversible, cuya identificación oportuna exige un alto índice de sospecha. La administración concomitante de inhibidores de la acetilcolinesterasa puede representar un factor de riesgo no reconocido para su desarrollo².

Presentamos un caso de NMS con EEG compatible con encefalopatía generalizada y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) (primer caso documentado).

Caso clínico

Varón de 84 años que ingresa en nuestra Unidad Geriátrica de Agudos por obnubilación de 72 h de evolución, febrícula, sin disnea, tos ni expectoración. Dado el bajo nivel de conciencia, se había suspendido olanzapina y clonacepam. Inicia en domicilio amoxicilina/clavulánico 875/125 mg durante 48 h, persistiendo fiebre de 38 °C, con bajas ingestas orales, por lo que se decide ingreso.

Como antecedentes médicos, cabe mencionar bronquitis crónica con oxigenoterapia domiciliaria y diagnóstico de probable demencia por cuerpos de Lewy (DCL). Último ingreso hace 3 meses por reagudización de EPOC e infección urinaria.

Tratamiento habitual: donepezilo 10 mg/24 h, olanzapina 2,5 mg/12 h (prescrito hacía 8 semanas), clonazepam 0,125 mg, bromuro de tiotropio 18 mcg: 1 inh/día, tamsulosina 0,4 mg.

Situación basal del paciente:

- Funcional: dependencia parcial. Alteración de la marcha, con ayuda de una persona, rigidez, bradicinesia y temblor postural leve. Índice de Barthel: 49/100.
- Mental: alteración de la memoria de 4 años de evolución, con afectación semántica, disfunción ejecutiva, apraxia motora de las actividades básicas de la vida diaria. Inquietud psicomotriz con episódicas alucinaciones visuales. GDS: 6.
- Social: vive con esposa y cuidadora privada.

Al ingreso, presenta aceptable estado general, saturación de oxígeno basal de 90%; está eupneico en reposo, con tendencia a la obnubilación, pero responde preguntas sencillas. Resto, sin alteraciones significativas. En analítica urgente destacan leucocitos normales sin desviación izquierda, PCR: 160; creatinina: 1,82; urea: 87; CPK: 166; pH: 7,38; pCO₂: 66. La radiografía de tórax presenta imagen de atelectasia en lóbulo inferior derecho. Se diagnostica de

cuadro infeccioso respiratorio, insuficiencia renal aguda prerrenal e insuficiencia respiratoria mixta. Se suspende tratamiento con donepezilo. Por inquietud nocturna se administran 25 mg de quetiapina, que se pauta a 12,5 mg de forma fija en las cenas.

A las 72 h del ingreso, deterioro del estado general, obnubilación, taquicardia a 110 lpm, tensión 180/90, diaforesis, picos febriles; está eupneico, con saturación del 96% con gafas nasales, con aumento de rigidez axial, mioclonías de predominio en miembro superior izquierdo y temblor de actitud en miembros superiores. Se suspende quetiapina. Se mantiene sueroterapia y tratamiento con benzodiacepinas condicionado a inquietud psicomotriz. A las 24 h, por persistencia de bajo nivel de conciencia, se realiza un EEG que muestra actividad bioeléctrica cerebral de base desincronizada, con presencia de abundantes ondas de carácter trifásico y distribución generalizada, junto con descargas generalizadas de puntas de gran persistencia. Se recomienda descartar encefalopatía metabólica así como posible ECJ.

TC de cráneo: atrofia, sin borramiento de surcos ni desviación de estructuras de la línea media ni colecciones hemáticas. Para completar estudio, el día 13 de ingreso se realiza punción lumbar, aparentemente no traumática y con buen ritmo de caída. Bioquímica de líquido cefalorraquídeo: células: 5; mononucleares: no procede; polinucleares: no procede; hematíes: 35; glucosa: 77; proteínas: 0,32; proteína 14-3-3: negativa.

Llaman la atención, a los 5 días de ingreso, cifras de CPK de 651 (que alcanzaron un valor de 1.050), fracción MB normal, PCR 40, creatinina: 1,92.

En los últimos 4 días de ingreso, se aprecia mejoría progresiva del nivel de conciencia, manteniéndose afebril, con corrección de la taquicardia, disminución de la rigidez y mioclonías, con creatinina: 2,11 y CPK: 46, con alta a su domicilio. Tres meses después, el paciente se encuentra estable, con creatinina 1,3 mg/dl, buen nivel de conciencia y mejoría de la funcionalidad.

Discusión

Aunque los criterios diagnósticos para NMS son muy específicos (tabla 1), este síndrome puede tener múltiples presentaciones clínicas. Las alteraciones del estado mental pueden ir desde la confusión hasta la obnubilación y el coma³. La rigidez muscular puede variar desde hipertonia hasta rigidez franca en «tubo de plomo», opistótonos, distonía, blefaroespasmo, trismus y crisis oculogiras³. La disfunción autonómica puede variar desde leve taquicardia e hipertensión hasta el colapso cardiovascular fulminante. La fiebre siempre se ha considerado característica clásica de NMS. Algunos han señalado que las variantes de NMS, en las que los pacientes cumplen con la mayoría de los criterios de diagnóstico, pero no con todos, son parte de un espectro de trastornos o *formas frustradas*.

Las evidencias obtenidas de las bases de datos indican que la frecuencia de NMS es del 0,01-0,02% en individuos tratados con antipsicóticos⁴.

Cuando evaluamos pacientes con posible NMS, otras condiciones clínicas deben ser consideradas y descartadas. Dado que nuestro paciente estaba recibiendo un antipsicótico desde hacía semanas, este fue suspendido al inicio de los síntomas, y se intro-

Tabla 1
Criterios diagnósticos para NMS según el DSM 5

- A. Desarrollo de severa rigidez muscular y temperaturas elevadas ($>38^{\circ}\text{C}$ en 2 mediciones) asociadas a sudoración profusa, con relación al uso de antagonistas de la dopamina durante las 72 h anteriores al cuadro
- B. Generalmente se observan:
1. Disfagia
 2. Temblor, mioclonía, distonía, trismo, sialorrea
 3. Incontinencia urinaria y palidez
 4. Cambios en el nivel de conciencia (desde confusión hasta coma)
 5. Taquipnea (frecuencia $>50\%$ por encima del valor basal)
 6. Taquicardia (velocidad $>25\%$ por encima del valor basal)
 7. Aumento de la presión arterial (sistólica o diastólica $\geq 25\%$ por encima del valor basal, o fluctuación: cambio diastólico ≥ 20 mmHg o cambio sistólico ≥ 25 mmHg en 24 h)
 8. Evidencia por laboratorio de rabdomiólisis (CPK elevada al menos 4 veces el límite superior de la normalidad)
- C. Los síntomas de los criterios A y B no se deben a otras sustancias (fenciclidina entre otras) o a una condición neurológica o médica general (encefalitis virales, entre otras)
- D. Los síntomas de los criterios A y B no corresponden a un trastorno mental (alteración del humor con características catatónicas, entre otras)

Fuente: basada en American Psychiatric Association⁴.

dujo un nuevo neuroléptico 2 días antes del empeoramiento de dichos síntomas, sospechamos que la interacción acumulativa entre fármacos fue la causa de sus síntomas. El EEG descartó estatus epiléptico, y se sospechó como primera opción una encefalopatía metabólica con diagnóstico diferencial para ECJ, la cual se desestimó por ausencia de demencia rápidamente progresiva, proteína 14-3-3 negativa y resolución satisfactoria del cuadro tras suspensión farmacológica. Se descartó tetania. Según el resultado del líquido cefalorraquídeo cabe la posibilidad de una posible encefalitis vírica, la cual se encontraría en fase de recuperación tras más de 2 semanas de evolución del cuadro clínico en el momento de la punción. No existía antecedente de consumo de agentes serotoninérgicos primarios.

Es ampliamente conocida la asociación de NMS y olanzapina. Se han publicado casos de NMS secundario a toma de olanzapina y donepezilo⁵. La quetiapina es un neuroléptico atípico, raramente asociado con NMS en ausencia de otros agentes contribuyentes⁶. La escala de probabilidad Naranjo para reacciones adversas a medicamentos indica una relación segura entre el desarrollo de NMS de nuestro paciente y la quetiapina⁷. Creemos que una variante de NMS se desarrolló por la toma de olanzapina, precipitada por la combinación con un inhibidor de acetilcolinesterasa, y que dicha variante progresó a NMS clásico con la introducción de quetiapina.

En pacientes con enfermedad de Parkinson con trastornos cognitivos, o en pacientes con DCL, se han observado exacerbaciones de parkinsonismo y temblor durante el tratamiento con inhibidores de la colinesterasa en dosis normales. Los trastornos fueron reversibles con la retirada del inhibidor, sin observar diferencias significativas entre anticolinesterásicos⁸. Factores de riesgo para un NMS son los desórdenes extrapiramidales (enfermedad de Parkinson, DCL, corea de Huntington)⁹. Según el DSM-5, el NMS no es específico de ningún diagnóstico neuropsiquiátrico. En nuestro paciente es

posible que un aumento en los niveles de acetilcolina llevara a un desequilibrio del balance acetilcolina-dopamina en su ya deteriorado sistema dopaminérgico.

El trazado típico del EEG en la ECJ es una actividad delta sinusoidal con grafoelementos escarpados difásicos o trifásicos, de voltaje elevado, en forma de brotes rítmicos intermitentes (0,7–1,5/s) de predominio frontal, conocidos como *frontal intermittent rhythmic delta activity* (FIRDA). La sensibilidad de esta técnica no es muy alta (42%), sin embargo, tiene una alta especificidad (92%)¹⁰. En el NMS, el EEG muestra un enlentecimiento generalizado⁴.

Como conclusión, diremos que la creciente frecuencia en la prescripción de neurolépticos atípicos exige un mejor reconocimiento de esta reacción adversa grave para permitir la retirada inmediata del fármaco.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Trollor JN, Chen X, Sachdev PS. Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotic drugs. *CNS Drugs*. 2009;23:477–92.
2. Martino G, Capasso M, Nasuti M, Bonanni L, Onofri M, Thomas A. Dopamine transporter single-photon emission computerized tomography supports diagnosis of akinetic crisis of parkinsonism and of neuroleptic malignant syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e649, doi: 10.1097/MD.0000000000000649.
3. Stevens DL, Lee MR, Padua Y. Olanzapine-associated neuroleptic malignant syndrome in a patient receiving concomitant rivastigmine therapy. *Pharmacotherapy*. 2008;28:403–5.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-V. (5th ed.). Washington (DC): American Psychiatric Association; 2013.
5. Warwick TC, Moningi V, Jami P, Lucas K, Molokwu O, Moningi S. Neuroleptic malignant syndrome variant in a patient receiving donepezil and olanzapine. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008;4:170–4.
6. Schattner A, Kitroser E, Cohen JD. Fatal neuroleptic malignant syndrome associated with quetiapine. *Am J Ther*. 2015.
7. Holloway K, Green T. Anexo 5.3 Algoritmo de Naranjo para evaluar la causalidad de una RAM. Comités de farmacoterapia. Guía práctica. Organización Mundial de la salud. 2003.
8. Cholinesterase inhibitors: Tremor and exacerbation of Parkinson's disease. *Prescrire Int*. 2007;16:197–208.
9. Pelonero AL, Levenson JL, Pandurangi AK. Neuroleptic malignant syndrome: A review. *Psychiatr Serv*. 1998;49:1163–72.
10. Gregor Wieser HG, Schindler K, Zumsteg D. EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol*. 2006;117:935–51.

Patricia López Pardo^{a,*}, Concepción Jiménez Rojas^a, Antonio Ortiz Pascual^b y Alberto Socorro García^a

^a Servicio de Geriátría, Hospital Central de la Cruz Roja San José y Santa Adela, Madrid, España

^b Servicio de Neurología, Hospital Central de la Cruz Roja San José y Santa Adela, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: plpardo@hotmail.com (P. López Pardo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jregg.2016.01.005>