

# REPORTE DE CASO

## Síndrome neuroléptico maligno *like* Neuroleptic malignant-like syndrome

Amado Denis<sup>1</sup>, Raquel Vera<sup>2</sup>, Aldo Recalde<sup>2</sup>, Aline Paats<sup>2</sup>, Alexandre Esteche<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Jefe de Sala y Tutor Docente del Servicio de Clínica Médica. Instituto de Previsión Social, Hospital Central. Asunción, Paraguay.

<sup>2</sup>Posgrado en Medicina Interna. Universidad Católica Nuestra Señora de la Asunción. Instituto de Previsión Social, Hospital Central. Asunción, Paraguay.

### RESUMEN

El síndrome neuroléptico maligno *like* o crisis acinéctica es una rara y potencialmente letal complicación del abandono de medicación de los pacientes con enfermedad de Parkinson. Se presenta el caso clínico de un paciente de sexo masculino de 52 años de edad, con antecedente de enfermedad de Parkinson de 10 años de evolución que se encuentra en tratamiento con levodopa-carbidopa. Acude a consultar por disminución del estado de conciencia y rigidez muscular generalizada, relacionado con el abandono de medicación 7 días antes del inicio de los síntomas.

Palabras claves: síndrome neuroléptico maligno, enfermedad de Parkinson, receptores dopaminérgicos, dopaminérgicos

### ABSTRACT

Neuroleptic malignant-like syndrome or akinetic crisis is a rare and potentially lethal complication of the withdrawal of medication of patients with Parkinson's disease. We present the clinical case of 52-year man with 10-year history of Parkinson's disease who is being treated with levodopa-carbidopa. He consults for decreased level of consciousness and general muscular rigidity, related to the withdrawal of the medication 7 days before the onset of symptoms.

Keywords: neuroleptic malignant syndrome, Parkinson's disease, dopaminergic receptors, dopaminergic drugs

### INTRODUCCIÓN

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es una complicación rara, pero potencialmente letal, de la utilización de medicamentos antipsicóticos. Es el resultado de una compleja interacción entre la medicación neuroléptica y alguna clase de susceptibilidad<sup>(1)</sup>. El mecanismo fisiopatológico probablemente se deba al bloqueo de receptores de dopamina a nivel de sistema nervioso central. Esto se ha respaldado en evidencias tales como la asociación con los medicamentos cuyo mecanismo de acción es el bloqueo de receptores dopaminérgicos en el sistema nervioso central, la mayor incidencia entre más fuerte sea la

---

*Autor correspondiente:*

*Dra. Raquel Vera*

*Correo electrónico: raquelvera\_@hotmail.com*

*Dirección: Genaro Romero c/Río Tebicuary. Asunción, Paraguay*

*Teléfono: +595.976431817*

*Artículo recibido: 5 junio 2017*

*Artículo aceptado: 12 julio 2017*

afinidad del fármaco al receptor, y la presencia de síntomas similares al SNM en pacientes con lesiones en las vías dopaminérgicas<sup>(1,2)</sup>. Un cuadro similar al SNM ocurre en pacientes con enfermedad de Parkinson principalmente asociado a la discontinuación abrupta o la reducción de la dosis habitual durante el tratamiento con levodopa<sup>(3)</sup>.

Esto se ha denominado síndrome neuroléptico maligno *like* (SNM-L). Se describió por vez primera en 1981 y es caracterizado por hipertermia, rigidez muscular e inestabilidad autonómica que se desarrolla entre 18 hs y 7 días después de suspendida la droga, con una mortalidad de hasta el 4%<sup>(4)</sup>. Entre los datos de laboratorio que ayudan al diagnóstico, está la creatinincinasa total elevada, leucocitosis y mioglobinuria<sup>(5)</sup>.

El SNM-L es una urgencia neurológica, con un alto porcentaje de mortalidad y morbilidad. Se relaciona con el bloqueo de receptores dopaminérgicos o a la disminución de los precursores dopaminérgicos a nivel central<sup>(5)</sup>. Se caracteriza por un cuadro clínico distintivo de cambios en el estado mental, rigidez, fiebre y disautonomía<sup>(6)</sup>. La mortalidad es resultado de las manifestaciones de las alteraciones autonómicas de la enfermedad y de las complicaciones sistémicas<sup>(7)</sup>.

El SNM-L es una reacción aguda, potencialmente mortal e idiosincrática que se puede producir con cualquier medicación que afecte al sistema dopaminérgico central o por suspensión de precursores dopaminérgicos, con una frecuencia estimada de 0,5-1%. Las cuatro manifestaciones clínicas principales son: hipertermia, rigidez muscular severa, disfunción del sistema nervioso autónomo y alteración del nivel de conciencia. Los hallazgos de laboratorio consisten en elevación de los niveles plasmáticos de creatinincinasa y leucocitosis<sup>(8)</sup>. El mecanismo fisiopatológico por el que se produce sigue siendo desconocido. Se ha sugerido que una reducción marcada de la actividad dopaminérgica central como resultado del bloqueo del receptor D2 o por reducción de precursores de la dopamina en la vía nigro estriada, en hipotálamo, en la vía meso límbica y meso cortical, pueden explicar algunos de los síntomas como la rigidez, la hipertermia y alteración del estado mental<sup>(9)</sup>. El diagnóstico es clínico. Cuando un paciente suspendió abruptamente sus medicamentos antiparkinsonianos, presenta fiebre y rigidez muscular, se recomienda determinar los niveles plasmáticos de creatinincinasa, ya que es un marcador útil para la detección precoz del síndrome<sup>(10)</sup>.

## PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente de 52 años de edad, de sexo masculino, procedente de Caraguatay, profesión docente (jubilado), acude a consultar por disminución del estado de conciencia y fiebre. Entre los antecedentes personales es portador de enfermedad de Parkinson de 10 años de evolución en tratamiento con levodopa-carbidopa 250/50: medio comprimido cada 5 horas, amantadina 100 mg: 1 comprimido cada 12 horas, pramipexol 1 mg: 1 comprimido cada 24 hs. Presentaba buen control de la enfermedad, con actividades diarias realizadas sin ningún inconveniente. Niega otras patologías, niega consumo de otros fármacos. Hábitos tóxicos: niega. El cuadro actual inicia aproximadamente 6 días antes del ingreso a Urgencias con rigidez muscular progresiva, generalizada, que dificulta la deambulación llegando a la postración total. Refiere además sensación febril, sin predominio de horario, no graduada, que cede parcialmente con antipiréticos comunes y medios físicos. Presentó disminución importante de la ingesta de alimentos sólidos y líquidos por dificultad para la deglución. Con el transcurrir de los días familiares refieren que el paciente se hallaba confuso en un principio, tornándose luego somnoliento, con hiporreactividad tanto a estímulos verbales como sensitivos. Además, presentó dificultad para respirar y abundantes secreciones traqueales. Niega cefalea, náuseas, vómitos, expectoración y otros síntomas acompañantes.

Paciente ingresó al Servicio de Urgencias de Clínica Médica del Hospital Central del IPS en mal estado general, febril, disneico, hipotenso, por lo que es ingresado a la Unidad de Reanimación donde es intubado y conectado a asistencia respiratoria mecánica. Se le realizó laboratorio de rutina, policultivos, antibioticoterapia empírica con diagnóstico probable de sepsis a punto de partida pulmonar. Permanece en asistencia respiratoria mecánica por tres días, requiriendo vasopresores y expansión de volumen. Paciente continuó presentando picos febriles frecuentes. Se realizó destete con dificultad, permaneciendo 24 horas

más en dicha Unidad y luego es trasladado al área de internados de Clínica Médica.

Ingresa a ese Servicio con los siguientes signos vitales: presión arterial 180/100 mm Hg, pulso 132/min, frecuencia respiratoria 34/min, temperatura 38,5° C. Ectoscopía: paciente masculino, estuporoso, facies febril con movimientos espontáneos de la boca tipo succión, en decúbito dorsal pasivo, con sonda nasogástrica y sonda vesical en permanencia. Examen físico: rales traqueales audibles a distancia, rigidez en rueda dentada de los cuatro miembros, sudoración marcada generalizada, lenguaje abolido, motilidad pasiva muy disminuida por rigidez, lenguaje incomprensible, no presenta signos de Kernig ni Brudzinski.

Los diagnósticos al ingreso fueron encefalopatía de etiología a determinar, síndrome extrapiramidal, neumonía por broncoaspiración, sepsis superada, enfermedad de Parkinson, hipertensión arterial.

Entre los datos laboratoriales destacan hemograma con glóbulos blancos 19.500/mm<sup>3</sup>, neutrófilos 82%, hemoglobina 14,2 g/dL, hematocrito 35,2%, urea 198 mg/dL, creatinina 4,09 mg/dL, perfil hepático en rango, sodio: 158 mEq/L, potasio 4,2 mEq/L, cloro 109 mEq/L, calcio 8,1 mg/dL, calcio iónico 1,5 mmol/L, magnesio 2,1 mg/dL. Orina simple: aspecto turbio, densidad 1020, proteína (+), pH 4, nitritos negativo, sangre en forma de hemoglobina (+++), sedimento: leucocitos 4-5 por campo, hematíes 0-1 por campo, cilindros granulosos 1-3 por campo, cristales de ácido úrico en abundante cantidad. Creatinfosfokinasa total 4000 U/L.

Entre los diagnósticos diferenciales más importantes se encuentran infección del sistema nervioso central, toxicidad por drogas, golpe de calor y otros: tétanos, tetania por hipocalcemia, status convulsivo, tumores del sistema nervioso central, lesiones mesodiencefálicas. Por ello se realiza punción lumbar, con citoquímico y citológico normales, frotis y cultivo para negativo para bacterias, PCR para virus negativo. Su electroencefalograma informa trazado predominantemente lento.

Evolución en Sala: se continúa con antibioticoterapia en forma empírica, hidratación parenteral con suero salino 0,9% y furosemida intravenosa. Paciente se mantiene hipertenso, febril, con mal manejo de secreciones, rigidez muscular marcada.

Se realizó tomografía de cráneo que mostró atrofia cortical y quiste subaracnoideo. La radiografía de tórax no mostró condensación. Se reinterroga a familiares quienes refieren que el paciente abandonó tratamiento aproximadamente 10 días antes del inicio de los síntomas.

Se replantea nuevo diagnóstico de un SNM-L por el antecedente de suspensión brusca de medicación neurológica, fiebre continua, rigidez generalizada, disminución del estado de conciencia, disautonomía.

El Servicio de Neurología apoya ese diagnóstico, se reinicia medicación de base con la misma dosis más antipiréticos a horario y diazepam. Al tercer día de reinicio cede la fiebre, disminuye la espasticidad, mejora manejo de secreciones pulmonares. Paciente permanece 10 días más internado con mejoría casi total de la rigidez, quedando con ligera disartria y bradiquinesia, perfil renal se normaliza, afebril, se normaliza la presión arterial, se logra retirar sonda vesical y sonda nasogástrica y paciente logra reincorporarse.

## DISCUSIÓN

Se presenta el caso de un paciente de 52 años de edad, sexo masculino, cuyo único antecedente patológico de valor es ser conocido portador de enfermedad de Parkinson de 10 años de evolución, tratado con levodopa-carbidopa, amantadina, pramipexol, ingresa por cuadro de rigidez muscular progresiva que lo lleva a la postración, alteración de la conciencia e hiperpirexia, hemodinámicamente inestable, mala mecánica respiratoria por lo cual requirió intubación orotraqueal. En los estudios laboratoriales destaca

leucocitosis, CK-total aumentado, alteración del perfil renal, hipernatremia, mioglobinuria. Al ingreso se instalan medidas de soporte básicos, hidratación, medidas para disminuir la temperatura, se sospecha foco infeccioso pulmonar y se inician antibióticos en forma empírica. Ante este cuadro clínico y los antecedentes patológicos personales se sospecha de la suspensión o cambio de dosis de medicación antiparkinsoniana por lo cual se interroga a familiar, que informa el abandono de la medicación por decisión del paciente.

Se reinicia medicación a las mismas dosis a las utilizadas en el hogar, junto con relajantes musculares y benzodiacepinas. Paciente presenta mejoría de los síntomas, desaparición de la fiebre y mejoría del estado de conciencia, disminución muy significativa de la rigidez muscular. Se registran varios reportes de casos clínicos similares, cuyo factor común es la mala evolución de la enfermedad y la alta letalidad. Por lo tanto, es de suma importancia mantener una alta sospecha clínica en pacientes portadores de enfermedad de Parkinson que presenta esta sintomatología.

En el SNM-L el diagnóstico precoz es fundamental. Una vez sospechado debe iniciarse un soporte activo con hidratación parenteral, disminución de la temperatura, relajantes musculares y monitorización continua, asociado a una reinstalación inmediata del fármaco dopaminérgico a dosis iguales a la habitual utilizada por ese paciente. Se puede agregar bromocriptina (7,5 a 15 mg/día) y dantroleno para la relajación muscular con una dosis inicial de 2 mg/kg EV e indicación de repetir hasta que los síntomas cedan, pero no hay estudios que avalen la eficacia de ambos.

Las complicaciones causantes de mortalidad y mal pronóstico en estos pacientes son: raabdomiólisis y falla renal aguda concomitante, falla respiratoria aguda secundaria a tromboembolismo pulmonar o a neumonía aspirativa, convulsiones, encefalopatía hipóxica isquémica, infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, falla hepática fulminante y sepsis<sup>(10)</sup>.

En conclusión, debe considerarse un SNM-L en todo paciente afectado con enfermedad de Parkinson que presente un rápido deterioro de sus síntomas, con rigidez e hipertermia en relación al antecedente de una modificación o suspensión reciente de su tratamiento dopaminérgico habitual.

La presentación de este caso clínico es importante por ser una patología grave que requiere de alta sospecha clínica para su diagnóstico y un tratamiento oportuno para evitar su alta mortalidad. Son muchos los pacientes que sufren de enfermedad de Parkinson debido a la mayor expectativa de vida de la población, teniendo la mayoría de ellos como tratamiento levodopa. Estos pacientes ingresan con frecuencia en nuestros hospitales por procesos médicos o quirúrgicos que no tienen que ver con su enfermedad de base y en los que puede temporalmente verse interrumpido su tratamiento con levodopa.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Strawn JR, Keck PE, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 2007 Jun; 164(6):870–6.
2. Smith FA, Wittmann CW, Stern TA. Medical complications of psychiatric treatment. *Crit Care Clin*. 2008 Oct; 24(4):635–656, vii.
3. Sato Y, Honda Y, Asoh T, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Cardiac involvement in malignant syndrome in Parkinson's disease. *Eur Neurol*. 2005; 54(2):88–92.
4. Silva P. Complicaciones Neurológicas Iatrogénicas – Sd. Neuroléptico Maligno y Sd. Serotoninérgico – CETRAM [Internet]. [cited 2017 Jul 5]. Available from: <http://cetram.org/wp/2014/07/29/complicaciones-neurológicas-iatrogenicas-sd-neuroleptico-maligno-y-sd-serotoninergico/>
5. Lee MJ, Lyoo CH, Lee MS. Neuroleptic malignant syndrome in a patient with corticobasal degeneration. *J Mov Disord*. 2011 Oct; 4(2):73–4.
6. Han CL, Ge Y, Meng DW, Zhang JG, Meng FG. Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome after withdrawal of antiparkinsonian drugs and deep brain stimulation surgery. *Chin Neurosurg J [Internet]*. 2017 Dec [cited 2017 Jun 15]; 3(1):1-4. Available from: <http://cnjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41016-016-0067-y>

7. Frucht SJ. Treatment of movement disorder emergencies. *Neurotherapeutics*. 2014 Jan; 11(1):208–12.
8. Jones SL, Hindle JV. Parkinson's disease in the acute hospital. *Clin Med*. 2011 Feb 1; 11(1): 84–8.
9. Govindappa ST, Abbas MM, Hosurkar G, Varma RG, Muthane UB. Parkinsonism hyperpyrexia syndrome following deep brain stimulation. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015 Oct 1; 21(10): 1284–5.
10. DeMaagd G, Philip A. Part 2: Introduction to the pharmacotherapy of Parkinson's disease, with a focus on the use of dopaminergic agents. *Pharm Ther*. 2015 Sep; 40(9): 590–600.