

## Cartas al Director

### Síndrome neuroléptico maligno asociado a antidepresivos tricíclicos

Sr. Director:

El síndrome neuroléptico maligno es el más raro de los trastornos del movimiento inducidos por fármacos en pacientes tratados con antipsicóticos o antidepresivos después de la administración de la primera dosis o durante el tratamiento regular, y a cuya aparición contribuye una serie de factores predisponentes<sup>1,2</sup>. Se caracteriza por la tríada de hipertermia, rigidez muscular de origen extrapiramidal y confusión mental<sup>1,2</sup>, y se estima que se desarrolla entre el 0,07-2,4% de pacientes expuestos a neurolépticos<sup>3</sup>. Se trata de una reacción adversa grave de carácter idiosincrásico y potencialmente fatal, con una mortalidad asociada en torno al 15-22%<sup>3</sup>. El mecanismo de aparición es consecuencia del antagonismo sobre receptores dopaminérgicos a nivel del sistema nervioso central, y secundariamente, por el incremento central de serotonina y noradrenalina<sup>4,5</sup>, creando un desequilibrio de dopamina y un estado hipodopaminérgico responsable de la rigidez muscular, temblores extrapiramidales e hipertermia. La forma de presentación y el curso de este síndrome son ampliamente variables, desde un inicio tormentoso y potencialmente letal, a un cuadro relativamente benigno. El diagnóstico supone un reto, puesto que otras muchas situaciones médicas pueden generar síntomas similares.

En este trabajo se describe el caso de un probable síndrome neuroléptico maligno asociado al tratamiento crónico con antidepresivos tricíclicos, y que fue tratado con agonistas dopaminérgicos y dantroleno.

#### Descripción del caso

Varón de 74 años con antecedentes de síndrome depresivo crónico, hipernefrosis, miocardiopatía dilatada y fibrilación auricular, EPOC y hernia de hiato, y en tratamiento crónico con antidepresivos tricíclicos (clomipramina 37,5 mg al día por vía oral desde hacía 10 años y nortriptilina/diazepam 12,5/2,5 mg al día por vía oral desde hacía 2 años). El paciente acude a urgencias porque 3 días antes comenzó con cuadro confusional, rigidez generalizada y anuria. Las primeras pruebas analíticas revelan una elevación de creatinofosfoquinasa, mioglobinemia, leucocitosis y fallo renal agudo (creatinina sérica 1,9 mg/dl, urea 84 mg/dl). Descartados cuadros tóxicos por antidepresivos tricíclicos, y valorados cuadros paraneoplásicos o metabólicos, se sospecha de un parkinsonismo farmacológico y posible infección urinaria, ante lo cual, se suspende el tratamiento con antidepresivos, y se decide el ingreso en medicina interna. A su llegada a planta sigue consciente, pero desarrolla fiebre y está

desorientado, normotenso, taquicárdico con rigidez generalizada, mutismo y temblores. Dados los antecedentes de tratamiento crónico con antidepresivos, se asume el diagnóstico sindrómico de probable síndrome maligno por antidepresivos con sepsis, rabdomiólisis y fallo renal secundarios. Al segundo día del ingreso se inicia tratamiento con agonistas dopaminérgicos (bromocriptina 2,5 mg cada 8 horas por vía oral), dantroleno sódico por vía intravenosa (bolo de 1,5 mg/kg, seguido de una perfusión de 1 mg/kg cada 6 horas) y diazepam 5 mg cada 6 horas por vía oral, junto con hidratación, oxigenoterapia y antibioterapia intravenosa de amplio espectro. El paciente experimenta una mejoría inicial con desaparición de la fiebre, mejora el nivel de consciencia, el grado de rigidez y la función renal, pero manifiesta taquiapnea y abundantes secreciones. Los resultados analíticos más relevantes durante el ingreso se expresan en la tabla I. Al tercer día del ingreso entra en parada cardiorrespiratoria y fallece.

**Tabla I.** Evolución de datos bioquímicos durante el ingreso hospitalario

	Día 1			Día 2		Día 3
Tª (°C)	36,4	37,2	ND	38	38	37,6
CPK (U/l)	254	455	288	242	506	ND
Proteína C reactiva (mg/l)	30	ND	ND	173	218	147
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /mcl)	12,19	14,79	13,46	16,23	15,66	13,17
P. sanguínea (mmHg)	117/72	111/67	ND	120/60	ND	119/76
Mioglobina (ng/ml)	1.092	326	181	ND	ND	ND

ND: no disponible.

La imputabilidad de que el síndrome neuroléptico maligno fuera producido por antidepresivos tricíclicos fue evaluada mediante el algoritmo modificado de Karch-Lasagna utilizado por el Sistema Español de Farmacovigilancia, clasificando la reacción adversa como probable. Posteriormente, fue notificada al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid mediante el sistema de la tarjeta amarilla.

#### Discusión

El síndrome neuroléptico maligno, a pesar de su baja incidencia, reviste gran importancia clínica dada su elevada gravedad, y a que puede desencadenarse durante la primera semana

de tratamiento o con el tratamiento previo de neurolépticos, como es el caso que nos ocupa. En nuestro país, el número de casos notificados y registrados en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) fue de 9 casos hasta el 24 de abril de 2005. De ellos, 7 estaban asociados a la combinación de antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos en general, y 2 a la combinación de antidepresivos y benzodiacepinas. Entre los antidepresivos tricíclicos notificados como fármacos sospechosos figuran clomipramina (3 casos), imipramina (3 casos), amitriptilina (2 casos), maprotilina (2 casos), mirtazapina (2 casos) y nortriptilina (1 caso). Nuestro caso se encuentra dentro de las notificaciones de sospecha de síndrome neuroléptico maligno por antidepresivos tricíclicos y benzodiacepinas. Hasta la fecha, no se ha notificado ningún caso de síndrome neuroléptico maligno asociado al tratamiento con antidepresivos tricíclicos como único fármaco sospechoso, en todos los casos fue en combinación con otros fármacos. Además, no hay una evidencia sólida de que la utilización de antidepresivos tricíclicos solos sean los causantes del síndrome, ya que frecuentemente se premedican o asocian a neurolépticos o benzodiacepinas<sup>6,7</sup>. Este hecho refuerza la hipótesis de que este síndrome se produce además por un incremento central de serotonina y noradrenalina, que origina un desequilibrio de dopamina y un estado hipodopaminérgico<sup>4,5</sup>.

En nuestro caso son varias las evidencias que indican de un probable síndrome neuroléptico maligno asociado a antidepresivos. En primer lugar, se cumplieron tres de los criterios mayores diagnósticos de Levenson<sup>2</sup> (fiebre de al menos 37,5 °C, rigidez muscular y elevación de CPK) y otros criterios menores de disfunción autonómica (taquicardia, taquiapnea, tensión arterial anormal, alteración de la conciencia, diaforesis y leucocitosis). En segundo lugar, el diagnóstico diferencial<sup>1</sup> descartó la hipertermia maligna por agentes anestésicos, y el síndrome serotoninérgico por antidepresivos inhibidores selectivos de la

recaptación de serotonina. Por último, el estudio de imputabilidad entre el fármaco sospechoso y el hecho clínico observado estableció la relación causal como probable.

La clomipramina<sup>5</sup> y nortriptilina<sup>8</sup>, al comportarse como débiles antagonistas dopaminérgicos e inhibidores de la recaptación de serotonina, parecen ser los factores desencadenantes de este síndrome.

P. Toro-Chico, I. Gil Navarro, M. Pérez Encinas

*Servicio de Farmacia. Fundación Hospital Alcorcón. Madrid*

### Bibliografía

1. Adnet P, Lestavel P, Krivosic-Horber R. Neuroleptic malignant syndrome. *Br J Anaesth* 2000; 85: 129-35.
2. Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 1137-45.
3. Ananth J, Aduri K, Parameswaran S, Gunatilake S. Neuroleptic malignant syndrome: risk factors, pathophysiology and treatment. *Acta Neuropsychiatrica* 2004; 16: 219-28.
4. Ronald J, Gurrera MD. Sympathoadrenal hyperactivity and the etiology of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 169-80.
5. Haddow AM, Harris D, Wilson M, Logie H. Clomipramine induced neuroleptic malignant syndrome and pyrexia of unknown origin. *BMJ* 2004; 329: 1333-5.
6. Assion HJ, Heinemann F, Laux G. Neuroleptic malignant syndrome under treatment with antidepressants? A critical review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 248: 231-9.
7. Baca L, Martinelli L. Neuroleptic malignant syndrome: a unique association with a tricyclic antidepressant. *Neurology* 1990; 40: 1797-8.
8. June R, Yunus M, Gossman W. Neuroleptic malignant syndrome associated with nortriptyline. *Am J Emerg Med* 1999; 17: 736-7.