



Capítulo 55/94

Tratado de psiquiatría clínica  
Massachusetts General Hospital  
2017 - 2018

**ENFERMEDADES POTENCIALMENTE  
MORTALES EN PSIQUIATRÍA: CATATONÍA,  
SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO Y  
SÍNDROME SEROTONINÉRGICO**

*Trabajamos para su tranquilidad...*

# Enfermedades potencialmente mortales en psiquiatría: catatonía, síndrome neuroléptico maligno y síndrome serotoninérgico

*Gregory L. Fricchione, MD*

*Scott R. Beach, MD*

*Jeff C. Huffman, MD*

*George Bush, MD, MMSc*

*Theodore A. Stern, MD*

Puntos clave

Contexto

- La catatonía, el síndrome neuroléptico maligno (SNM) y el síndrome serotoninérgico (SS) son enfermedades neuropsiquiátricas con manifestaciones motoras, conductuales y sistémicas destacadas.
- La catatonía es un síndrome con múltiples etiologías médicas, neurológicas y psiquiátricas, y el diagnóstico requiere un abordaje sistemático.
- El SNM es una forma de catatonía maligna.
- El SS, causado por un exceso de serotonina, comparte muchas características en común con la catatonía y el SNM.

Historia

- La catatonía fue descrita por primera vez en 1847 por Karl Kahlbaum.

Retos para la investigación y la clínica

- No existe un acuerdo universal sobre el número de signos necesarios para hacer el diagnóstico de catatonía; según la Bush-Francis Catatonia Rating Scale, se requieren solo dos características, mientras que según el DSM-5 deben cumplirse tres.
- Los pacientes con catatonía pueden presentar signos y síntomas muy variables, y muchos clínicos tienen una idea muy limitada de cómo puede presentarse el síndrome.
- Se han terminado muy pocos estudios de neuroimagen en pacientes con catatonía, y la fisiopatología subyacente del trastorno sigue estando poco clara.

Apuntes prácticos

- La exploración de los pacientes que presentan un trastorno del estado de ánimo debe incluir siempre la evaluación de las características catatónicas.
- Los pacientes con encefalitis pueden ser especialmente sensibles a desarrollar catatonía.
- Aunque la catatonía estuporosa es el subtipo más frecuente, muchos pacientes presentan una catatonía excitada que puede comprender actividad motora excesiva y un aumento de la producción del habla.
- La manía delirante es un síndrome que implica rasgos maníacos, desorientación y catatonía, y suele requerir tratamiento urgente.

- Probablemente, la catatonía refleja una alteración del circuito ganglios basales-tálamo-cortical.
- El loracepam y la terapia electroconvulsiva (TEC) son tratamientos importantes para los estados catatónicos.
- Los neurolépticos pueden empeorar la catatonía o predisponer a los pacientes al desarrollo de una catatonía maligna llamada SNM y deben utilizarse con extrema precaución.
- Los factores de riesgo para el SNM comprenden la exposición a neurolépticos muy potentes, antecedentes de catatonía o SNM, agitación, deshidratación, agotamiento, hierro sérico bajo, trastornos de los ganglios basales y síndrome de abstinencia de alcohol o de sedantes.
- Generalmente, el SNM es autolimitado una vez que se suspenden los neurolépticos y se instituyen medidas de apoyo, aunque la mortalidad es de aproximadamente el 10%.
- El loracepam puede ser eficaz para el SNM, pero la TEC es el tratamiento definitivo; volver a probar los neurolépticos en un paciente que tiene SNM sigue siendo controvertido.
- El SS suele ser autolimitado una vez que se suspenden los serotoninérgicos que lo han causado y se inician las medidas de apoyo.

## Perspectiva general

Los síndromes que se describen en este capítulo implican una mezcla compleja de manifestaciones motoras, conductuales y sistémicas causadas por mecanismos que no se conocen bien. Lo que está claro es que los neurotransmisores, como la dopamina (DA), el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) y el glutamato (GLU), tienen mucha importancia en la catatonía y el síndrome neuroléptico maligno (SNM), y la serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]) es crucial para el desarrollo del síndrome serotoninérgico (SS).

A medida que han proliferado los fármacos con efectos potentes sobre la modulación de las monoaminas, el diagnóstico y el manejo de estos trastornos complejos se ha vuelto aún más importante; sin duda, algunos de los signos, síntomas y tratamientos de estos síndromes se superponen.

## Catatonía

### Definición

El síndrome catatónico comprende una constelación de signos y síntomas motores y conductuales que suelen estar relacionados con lesiones neuromédicas. Las enfermedades cerebrales estructurales, los trastornos cerebrales intrínsecos (p. ej., epilepsia, trastornos tóxico-metabólicos, enfermedades infecciosas), los trastornos sistémicos que afectan al cerebro y los trastornos psiquiátricos idiopáticos (como la psicosis afectiva y esquizofrénica) se han asociado a la catatonía. En 1847, Karl Kahlbaum fue el primero en nombrar y definir la catatonía, y publicó una monografía en la que describía a 21 pacientes con un trastorno psiquiátrico grave.<sup>1</sup>

Kahlbaum creía que los pacientes con catatonía pasaban por varias fases de la enfermedad: una etapa corta de inmovilidad (con flexibilidad y postura céreas), una segunda etapa de estupor o melancolía, una tercera etapa de manía (con habla apresurada, hiperactividad y

conducta hipertímica) y, finalmente, después de ciclos repetidos de estupor y excitación, una etapa de demencia.<sup>1</sup>

Kraepelin<sup>2</sup> incluyó la catatonía en el grupo de trastornos psicóticos que causan deterioro denominado «demencia precoz». Bleuler<sup>3</sup> adoptó el punto de vista de Kraepelin de incluir la catatonía bajo el epígrafe de las psicosis idiopáticas graves con deterioro, al que rebautizó como «las esquizofrenias». Es curioso que, aunque Kraepelin y Bleuler parecían entender que los síntomas catatónicos podrían surgir como parte de un trastorno del estado de ánimo o podrían ser el resultado de etiologías neurológicas, tóxico-metabólicas e infecciosas, persistieron en clasificarlos de manera exclusiva con las psicosis destructivas graves.

Debido a su influencia, la catatonía estuvo muy relacionada con la esquizofrenia hasta los años noventa, y hasta hace poco solo podía diagnosticarse en el contexto de la esquizofrenia. Gracias en gran parte a la labor de Fink y Taylor,<sup>4</sup> el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV), 4.<sup>a</sup> Ed., fue el primero en incluir criterios para los trastornos del estado de ánimo con rasgos catatónicos y para el trastorno catatónico secundario a un trastorno médico general, así como para el tipo catatónico de la esquizofrenia.<sup>5</sup> En cierta medida, debido a la presión ejercida por los investigadores de la catatonía, en el DSM-5 la catatonía se subdivide ahora en catatonía asociada a otro trastorno mental, trastorno catatónico debido a otra afección médica y catatonía no especificada.<sup>6,7</sup> El subtipo catatónico de la esquizofrenia se ha eliminado.

En el DSM-5, la catatonía, ya sea consecuencia de una afección médica o de un trastorno mental, se diagnostica cuando el cuadro clínico comprende al menos tres de las siguientes 12 características: catalepsia, flexibilidad cérea, estupor, agitación, mutismo, negativismo (que se caracteriza por una resistencia aparentemente sin motivación a cumplir cualquier instrucción o por el mantenimiento de una postura rígida cuando alguien intenta mover al paciente), adopción de una postura, manierismo, estereotipia, muecas y ecolalia o ecopraxia.

## **Epidemiología y factores de riesgo**

La catatonía es un síndrome no específico asociado a diversas etiologías.<sup>8</sup> La tasa de catatonía en la población psiquiátrica general varía de acuerdo con el diseño del estudio y los criterios de diagnóstico. Los estudios prospectivos en pacientes hospitalizados con episodios psicóticos agudos sitúan la incidencia de la catatonía en el rango del 7 al 17%.<sup>9</sup> En los pacientes con trastornos del estado de ánimo, las tasas varían entre el 13 y el 31%. La catatonía aparece con frecuencia en los que tienen trastorno bipolar, y algunos señalan que el 20% de los pacientes maníacos muestran al menos un signo de catatonía.<sup>9</sup> Algunos sostienen que la incidencia de catatonía ha disminuido en la esquizofrenia, pero las variaciones del diagnóstico y el diseño del estudio hacen esta interpretación problemática. Los pacientes con trastornos del espectro autista y trastornos del desarrollo parecen tener más riesgo de desarrollar catatonía.<sup>10</sup> Los trastornos de la personalidad o el trastorno de conversión se han mencionado como la etiología en una minoría de casos de catatonía.

Los factores de riesgo comprenden antecedentes de catatonía; síntomas extrapiramidales (SEP); un trastorno del estado de ánimo con retraso psicomotor o excitación (delirio maníaco); enfermedad infecciosa perinatal; epilepsia o migraña; enfermedad frontal, de los ganglios basales, del tronco del encéfalo o cerebelosa; deshidratación; hiponatremia; pérdida de peso; fármacos que reducen el umbral convulsivo, bloquean la DA, reducen el GABA<sub>A</sub> o

aumentan la serotonina; uso a largo plazo de benzodiazepinas o antiparkinsonianos con retirada reciente o disminución de la dosis; y concentración sérica de hierro baja.<sup>8,11-14</sup>

Las etiologías «orgánicas» neuromédicas representan del 4 al 46% de los casos en diversas series, lo que subraya la necesidad de un trabajo diagnóstico completo cuando hay signos catatónicos presentes. Aunque la nosología actual no permite el diagnóstico de la catatonía en el contexto del delirium, la experiencia clínica indica que el delirium suele estar presente en los pacientes con catatonía. En un reciente análisis de cohortes retrospectivo, la encefalitis fue el diagnóstico más frecuente asociado a la catatonía causada por una afección médica.<sup>15</sup>

La ausencia de antecedentes psiquiátricos y los antecedentes de convulsiones predijeron una etiología médica primaria, en oposición a una etiología psiquiátrica primaria. La catatonía es idiopática en el 4-46% de los casos, según varias series de casos.<sup>8</sup>

Recientemente se ha prestado atención a los casos de encefalitis límbica que clásicamente son responsables de las presentaciones catatónicas. Estos pueden ser secundarios a causas paraneoplásicas o inmunitarias.<sup>16,17</sup> El inicio agudo o subagudo (por lo general menos de 12 semanas), los antecedentes de un tumor, una infección o una enfermedad autoinmune, junto con la ausencia de antecedentes psiquiátricos y la evidencia de inflamación o infección del sistema nervioso central (SNC) (pleocitosis del líquido cefalorraquídeo [LCR], aumento de proteínas, cultivo positivo, resonancia magnética y tomografía por emisión de positrones) son útiles para considerar las numerosas etiologías paraneoplásicas, autoinmunes e infecciosas. Los títulos de autoanticuerpos séricos también están disponibles y pueden ser útiles para determinar la etiología. El tratamiento se dirige a la enfermedad causal y comprende la extirpación quirúrgica de un teratoma ovárico o testicular u otros tumores dañinos y terapia antiinflamatoria (como fármacos, IgG intravenosa [i.v.] y plasmaféresis). Sin embargo, el uso de loracepam y la terapia electroconvulsiva (TEC) no deben descuidarse como tratamientos potenciales en los casos con catatonía.

## Subtipos

Se han descrito varios subtipos de catatonía. La catatonía retardada, o catatonía estuporosa, se caracteriza por una ralentización psicomotora, mientras que la excitación catatónica se caracteriza por hiperactividad. Estas presentaciones pueden alternarse durante el curso de un episodio catatónico. Cuando se asocia a fiebre e inestabilidad autónoma se clasifica como catatonía mortal o maligna. Se estima que la catatonía maligna no tratada es mortal en el 10-20% de los casos.<sup>11,18</sup>

Kraepelin identificó una catatonía «periódica» (que se inicia en la adolescencia) caracterizada por excitación intermitente, seguida de estupor catatónico y un curso de remisiones y recidivas.<sup>19</sup> En los años treinta se describió este trastorno con más detalle, y se diferencia por la aparición rápida de un delirio maníaco, altas temperaturas, estupor catatónico y una mortalidad de más del 50%. Generalmente, en la era preneuroléptica los casos comenzaban con 8 días de excitación motora intensa e ininterrumpida, y tres de cada cuatro pacientes morían.<sup>18</sup> En los casos posteriores, el 60% de los pacientes que recibieron neurolépticos murieron. Los enfermos afectados solían ser excéntricos y violentos, se negaban a comer y mostraban mutismo intermitente, mantenimiento de posturas, catalepsia y rigidez que alternaban con excitación. Cuando estaban hiperactivos, eran febriles, diaforéticos y taquicárdicos. A esta fase le seguía el agotamiento, caracterizado por estupor y altas temperaturas. Una vez que aparecían el estupor y la rigidez, los pacientes no podían

diferenciarse clínicamente de los que tenían SNM.<sup>20</sup> La catatonía periódica se ha asociado a diversas etiologías neuromédicas y psiquiátricas.

La fase excitada del síndrome que Kraepelin denominó catatonía periódica parece similar en muchos aspectos al fenómeno que actualmente se denomina «manía delirante». La manía delirante se ha descrito como un estado hiperactivo terrible con aparición aguda de desorientación, insomnio, amnesia, confabulación, cambios de la percepción alarmantes, conducta excéntrica, agitación, ecofenómenos, divagación y habla a menudo incoherente, con fuga de ideas, que a veces alterna con períodos cortos de mutismo, negativismo y automaticidad.<sup>21</sup>

## Características clínicas y diagnóstico

Los signos y síntomas de la catatonía se resumen en la [tabla 55-1](#) (Bush-Francis Catatonia Rating Scale). La catatonía puede estar causada por una serie de síndromes (cuadros [55-1](#) a [55-4](#)).<sup>22</sup> Por supuesto, hay que intentar identificar la etiología y tratarla, si es posible.

Tabla 55-1

Bush-Francis Catatonia Rating Scale modificada\*

La catatonía puede diagnosticarse por la presencia de 2 o más de los primeros 14 signos que se enumeran a continuación.	
1. Excitación	Hiperactividad extrema e inquietud motora constante que aparentemente no es intencionada. No debe atribuirse a la acatisia o la agitación dirigida a un objetivo
2. Inmovilidad/estupor	Hipoactividad extrema, inmovilidad y mínima respuesta a los estímulos
3. Mutismo	Ausencia de respuesta verbal o respuesta mínima
4. Mirada fija	Mirada fija, poca o ninguna exploración visual del entorno y disminución del parpadeo
5. Mantenimiento de la postura/catalepsia	Mantenimiento espontáneo de las posturas, incluidas las mundanas (p. ej., estar sentado o de pie durante largos períodos sin reaccionar)
6. Muecas	Mantenimiento de expresiones faciales extrañas
7. Ecopraxia/ecolalia	Imitación de los movimientos/la voz de la persona que hace la exploración
8. Estereotipia	Actividad motora repetitiva, no dirigida a un objetivo (p. ej., jugar con los dedos o tocarse, acariciarse o frotarse repetidamente a uno mismo); el acto no es intrínsecamente anormal, pero se repite con frecuencia
9. Manierismo	Movimientos intencionados, extraños (p. ej., saltar o caminar de puntillas, saludar a los transeúntes o exagerar sobremanera

La catatonía puede diagnosticarse por la presencia de 2 o más de los primeros 14 signos que se enumeran a continuación.

		movimientos cotidianos); el acto en sí es inherentemente anormal
10. Verbigeración		Repetición de frases (como un disco rayado)
11. Rigidez		Mantenimiento de una postura rígida a pesar de los esfuerzos para ser movido; debe excluirse si hay rigidez en rueda dentada o temblor
12. Negativismo		Resistencia aparentemente sin motivo a cumplir las instrucciones o a los intentos de mover/explorar al paciente. Conducta contraria; hace exactamente lo contrario de la instrucción
13. Flexibilidad cérea		Cuando se intenta cambiar de postura al paciente, ofrece resistencia inicial antes de permitir el cambio de postura, similar a lo que ocurre cuando se doble una vela
14. Retirada		Negación a comer, beber o establecer contacto visual
15. Impulsividad		Conductas inapropiadas repentinas (p. ej., correr por un pasillo, gritar o quitarse la ropa) sin provocación; después, no da explicaciones o solo explicaciones superficiales
16. Obediencia automática		Cooperación exagerada con las instrucciones que da la persona que hace la exploración o continuación espontánea del movimiento solicitado
17. Mitgehen (acompañamiento)		Levanta el brazo como una «lámpara de Anglepoise» en respuesta a una ligera presión de los dedos, a pesar de las instrucciones en sentido contrario
18. Gegenhalten (resistencia)		Resistencia al movimiento pasivo proporcional a la fuerza del estímulo; parece automática en lugar de intencionada
19. Ambitendencia		Aspecto de estar «atrapado» en un movimiento indeciso, vacilante
20. Reflejo de presión		Por exploración neurológica
21. Perseverancia		Vuelve repetidamente al mismo tema o persiste en el movimiento
22. Combatividad		Generalmente, agresividad no dirigida, con ninguna o solo una explicación superficial después
23. Anomalías autónomas		Anomalías de la temperatura, la presión arterial, el pulso o la frecuencia respiratoria, y diaforesis

Tomado de Bush G, Fink M, Petrides G, et al. Catatonia I. Rating scale and standardized examination, Acta Psychiatr Scand 93:129–136, 1996.

\* La Bush-Francis Catatonia Rating Scale (BF-CRS) completa de 23 elementos mide la gravedad de 23 signos en un continuo de 0-3 para cada signo. Los primeros 14 signos se combinan para formar el Bush-Francis Catatonia Screening Instrument (BF-CSI), que mide solo la presencia o ausencia de estos primeros 14 signos y se utiliza para detectar casos. Las definiciones de los elementos en las dos escalas son las mismas.

#### Cuadro 55-1 Etiologías psiquiátricas primarias del síndrome catatónico\*

- Psicosis aguda
- Trastorno de conversión
- Trastornos disociativos
- Trastornos del estado de ánimo
- Trastorno obsesivo-compulsivo
- Trastorno de la personalidad
- Esquizofrenia

---

\* La mayoría de las enfermedades médicas frecuentes asociadas al trastorno catatónico proceden de la revisión de la bibliografía realizada por Carroll BT, Anfinson TJ, Kennedy JC, et al. Catatonic disorder due to general medical conditions, J Neuropsychiatry Clin Neurosci 6:122–133, 1994.

Tomado de Philbrick KL, Rummans TA: Malignant catatonia, J Neuropsychiatry Clin Neurosci 6:1–13, 1994.

#### Cuadro 55-2 Etiologías neurológicas del síndrome catatónico\*

##### Cerebrovasculares

- Aneurismas arteriales
- Malformaciones arteriovenosas
- Trombosis arterial y venosa
- Infartos parietales bilaterales
- Infarto del lóbulo temporal
- Hemorragia subaracnoidea
- Hematoma subdural
- Hemorragia del tercer ventrículo
- Infartos hemorrágicos

##### Otras causas del sistema nervioso central

- Mutismo acinético
- Degeneración alcohólica y encefalopatía de Wernicke



- Degeneración cerebelosa
- Anoxia cerebral
- Degeneración cerebromacular
- Traumatismo craneal cerrado
- Atrofia del lóbulo frontal
- Hidrocefalia
- Lesiones del tálamo y el globo pálido
- Narcolepsia
- Parkinsonismo
- Encefalitis límbicas y estados postencefalíticos
- Trastornos convulsivos
- Intervenciones quirúrgicas
- Esclerosis tuberosa

#### Neoplasias

- Angioma
- Tumores del lóbulo frontal
- Gliomas
- Carcinoma de Langerhans
- Encefalitis límbica paraneoplásica
- Pinealoma difuso periventricular

---

\* La mayoría de las enfermedades médicas frecuentes asociadas al trastorno catatónico proceden de la revisión de la bibliografía realizada por Carroll BT, Anfinson TJ, Kennedy JC, et al. Catatonic disorder due to general medical conditions, J Neuropsychiatry Clin Neurosci 6:122–133, 1994.

#### Cuadro 55-3 Etiologías médicas del síndrome catatónico\*

##### Envenenamiento

- Gas de carbón
- Fluoruros orgánicos
- Envenenamiento por tetraetilo de plomo

##### Infecciones

- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
- Meningoencefalitis bacteriana
- Sepsis bacteriana
- Paresia general
- Paludismo
- Mononucleosis
- Panencefalitis esclerosante subaguda
- Sífilis terciaria

- Tuberculosis
- Fiebre tifoidea
- Encefalitis víricas (especialmente herpes)
- Hepatitis vírica

#### Causas médicas metabólicas y otras

- Porfiria aguda intermitente
- Enfermedad de Addison
- Enfermedad de Cushing
- Cetoacidosis diabética
- Glomerulonefritis
- Disfunción hepática
- Coproporfiria hereditaria
- Homocistinuria
- Hiperparatiroidismo

#### Estado hiperadrenérgico idiopático

- Esclerosis múltiple
- Pelagra
- Idiopático
- Peripuerperal
- Lupus eritematoso sistémico
- Púrpura trombocitopénica
- Uremia

---

\* La mayoría de las enfermedades médicas frecuentes asociadas al trastorno catatónico proceden de la revisión de la bibliografía realizada por Carroll BT, Anfinson TJ, Kennedy JC, et al. Catatonic disorder due to general medical conditions, J Neuropsychiatry Clin Neurosci 6:122–133, 1994.

Tomado de Philbrick KL, Rummans TA. Malignant catatonia, J Neuropsychiatry Clin Neurosci 6:1–13, 1994.

#### Cuadro 55-4 Etiologías del síndrome catatónico relacionadas con fármacos\*

- Neurolépticos
- No neurolépticos
- Alcohol
- Antidepresivos (tricíclicos, inhibidores de la monoaminoxidasa y otros)
- Anticonvulsivos (p. ej., carbamacepina, primidona)
- Ácido acetilsalicílico
- Disulfiram
- Metoclopramida
- Agotadores de dopamina (p. ej., tetrabenacina)

- Abstinencia de la dopamina (p. ej., levodopa)
- Alucinógenos (p. ej., mescalina, fenciclidina y dietilamida del ácido lisérgico)
- Carbonato de litio
- Morfina
- Abstinencia de hipnótico-sedantes
- Esteroides
- Estimulantes
- Anfetaminas, metilfenidato y, posiblemente, cocaína

---

\* La mayoría de las enfermedades médicas frecuentes asociadas al trastorno catatónico proceden de la revisión de la bibliografía realizada por Carroll BT, Anfinson TJ, Kennedy JC, et al. Catatonic disorder due to general medical conditions, *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 6:122–133, 1994.

Tomado de Philbrick KL, Rummans TA. Malignant catatonia, *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 6:1–13, 1994.

Afortunadamente, aunque ninguna prueba puede confirmar el diagnóstico de catatonía, algunos estudios (p. ej., electroencefalograma [EEG], neuroimagen del cerebro, pruebas optocinéticas y calóricas) pueden ayudar a identificar la etiología. Los antecedentes personales y familiares de enfermedades psiquiátricas son importantes, aunque no diagnósticos.

El número específico y la naturaleza de los signos y síntomas necesarios para hacer un diagnóstico de catatonía siguen siendo controvertidos. Algunos autores<sup>23</sup> han afirmado que incluso una característica cardinal transmite tanta confianza clínica como la presencia de siete u ocho características, y han señalado que la evidencia no apoya una relación entre el número de rasgos catatónicos, el diagnóstico y la respuesta al tratamiento. Fink y Taylor<sup>4</sup> consideraban que un mínimo de dos síntomas clásicos era suficiente para diagnosticar el síndrome y, más recientemente, Bush et al.<sup>24</sup> desarrollaron una escala de calificación y directrices para el diagnóstico de la catatonía. Descubrieron que dos o más signos identificaban a todos sus pacientes con catatonía ([cuadro 55-5](#); v. también [tabla 55-1](#)). El DSM-5 ahora requiere la presencia de tres o más signos catatónicos.

#### Cuadro 55-5 Exploración normalizada para la catatonía

El método que se describe aquí se utiliza para completar los 23 elementos de la Bush-Francis Catatonia Rating Scale (BFCRS) y los 14 elementos del Bush-Francis Catatonia Screening Instrument (BFCSI). Las definiciones de los elementos en las dos escalas son las mismas. El BFCSI solo mide la presencia o ausencia de los primeros 14 signos

Las puntuaciones se basan únicamente en las conductas observadas durante la exploración, con la excepción de los elementos de «retirada» y «anomalía autónoma», que pueden basarse en la conducta observada directamente o en documentación gráfica

Como regla general, solo deben calificarse los elementos que están claramente presentes. Si el examinador tiene dudas sobre la presencia de un elemento, debe calificarlo con «0»

Técnica

1. Observación del paciente mientras se intenta entablar una conversación
2. El examinador rasca la cabeza del paciente de una manera exagerada
3. Debe explorarse el brazo por si hay rigidez en rueda dentada. Se intenta volver a colocar el brazo y se pide al paciente que «mantenga el brazo suelto». Se mueve el brazo con fuerzas alternativas más y menos intensas
4. Se pide al paciente que extienda el brazo. Se coloca un dedo debajo de la mano del paciente y se intenta levantarla despacio después de decirle «no me deje levantarle el brazo»
5. El examinador extiende la mano diciendo: «No mueva mi mano»
6. El examinador se mete la mano en el bolsillo y dice: «Saque la lengua, voy a pinchársela con un alfiler»
7. Se comprueba si hay reflejo de prensión
8. Se comprueban los informes de las 24 h previas, la ingesta oral, las constantes vitales y cualquier incidencia
9. Se observa al paciente indirectamente, al menos durante un breve período cada día, en relación con lo siguiente:

Nivel de actividad	Flexibilidad cérea
Movimientos anómalos	Gegenhalten (resistencia)
Habla anómala	Mitgehen (acompañamiento)
Ecopraxia	Ambitendencia
Rigidez	Obediencia automática
Negativismo	Reflejo de prensión

Tomado de Bush G, Fink M, Petrides G, et al. Catatonia. I. Rating scale and standardized examination. *Acta Psychiatr Scand* 93(2):129–136, 1996.

## Fisiopatología

Se cree que la catatonia refleja una alteración de las vías ganglios basales-tálamo-corticales (que comprenden el circuito motor [rigidez], el circuito cingulado anterior/orbitofrontal medial [mutismo acinético y tal vez hipertermia y disautonomía a través de conexiones hipotalámicas laterales] y el circuito orbitofrontal lateral [conductas de imitación y repetitivas]) (fig. 55-1).<sup>25-27</sup> Estas alteraciones pueden conducir a un estado relativo de hipodopaminergia en estos circuitos debido a la disminución del flujo en el haz del prosencéfalo medial, la vía nigroestriada y la vía tuberoinfundibular. La actividad de la DA en el cuerpo estriado dorsal, el estriado ventral y la corteza paralímbica disminuye, quizás debido a la disminución de la inhibición de GABA<sub>A</sub> y GABA<sub>B</sub> en las interneuronas de la sustancia negra (SN) y el área tegmentaria ventral (ATV). Esto explicaría la mejoría cuando se utilizan benzodiazepinas, ya que la activación de GABA<sub>A</sub> podría desinhibir indirectamente la actividad de las células DA.<sup>28,29</sup> La idea de las alteraciones de la función de GABA<sub>A</sub> también se apoya en la observación de que los pacientes con catatonia toleran dosis altas de benzodiazepinas sin sedación. Otra explicación posible de la fisiopatología implica la disminución de la inhibición de GABA<sub>A</sub> en las vías corticoestriadas frontales que produce cambios del N-metil-D-aspartato (NMDA) en el cuerpo estriado dorsal, e indirectamente en la SN y el ATV.<sup>29</sup> Se ha observado que los receptores GABA<sub>A</sub> disminuyen en la corteza

sensitivomotora izquierda de los pacientes con catatonía. Cualquier proceso patológico que afecte a los ganglios basales, el tálamo o la corteza paralímbica o frontal puede alterar los circuitos ganglios basales-tálamo-corticales, causando la fenomenología de la catatonía.<sup>25</sup>

Figura 55-1 Circuitos de los ganglios basales talamocorticales y catatonía: una vía candidata. Fink y Taylor<sup>11</sup> han propuesto un modelo de epilepsia de la catatonía, teniendo en cuenta la superposición de síntomas entre la catatonía y ciertos tipos de convulsiones. Señalan que pueden producirse descargas eléctricas en los lóbulos frontales y el sistema límbico anterior. Los hallazgos del EEG en la catatonía a veces incluyen una ralentización difusa del fondo y un patrón de arritmia similar al observado en el estado epiléptico no convulsivo. Esta teoría también podría explicar por qué las benzodiazepinas, los anticonvulsivos y la TEC son tratamientos eficaces, ya que también se utilizan para tratar las convulsiones. La investigación sobre el flujo sanguíneo cerebral regional ha demostrado la asimetría de los ganglios basales (con hiperperfusión izquierda), hipoperfusión en el área temporal medial izquierda y disminución de la perfusión en la corteza parietal derecha. En varios casos estudiados con resonancia magnética funcional (RMf), la corteza orbitofrontal parece estar alterada durante las tareas de memoria de trabajo y en la activación emocional-motora.<sup>30</sup>

## Manejo y tratamiento

La catatonía se acompaña de morbilidad y mortalidad significativas debido a complicaciones sistémicas ([cuadro 55-6](#)). Además, muchas de las enfermedades físicas responsables de la catatonía pueden ser peligrosas. Por tanto, el diagnóstico y el tratamiento oportunos son esenciales. Si se descubre una enfermedad neurológica o médica, está indicado su tratamiento específico. En el [cuadro 55-7](#) se revisan los principios del manejo de la catatonía.

### Cuadro 55-6 Algunas complicaciones médicas asociadas a la catatonía

#### Catatonía simple no maligna

- Aspiración
- Quemaduras
- Caquexia
- Deshidratación y sus secuelas
- Neumonía
- Embolia pulmonar
- Tromboflebitis
- Incontinencia urinaria
- Retención urinaria y sus secuelas

#### Catatonía maligna

- Insuficiencia renal aguda
- Síndrome disneico del adulto
- Parada cardíaca
- Respiración de Cheyne-Stokes

- Muerte
- Coagulación intravascular diseminada
- Disfagia debido a espasmo muscular
- Anomalías electrocardiográficas
- Anomalías de la marcha
- Hemorragia gastrointestinal
- Lesión hepatocelular
- Hipoglucemia (repentina y profunda)
- Pseudoobstrucción intestinal
- Espasmo laríngeo
- Infarto de miocardio
- Aturdimiento miocárdico
- Enterocolitis necrosante
- Parada respiratoria
- Rabdomiólisis y sus secuelas
- Convulsiones
- Sepsis
- Falta de respuesta al dolor

Modificado de Philbrick KL, Rummans TA. Malignant catatonia, J Neuropsychiatry Clin Neurosci 6:1–13, 1994.

#### Cuadro 55-7 Principios del manejo de la catatonía

1. El reconocimiento precoz es importante; una vez que se ha diagnosticado la catatonía, el paciente debe ser observado estrechamente y hay que comprobar sus constantes vitales con frecuencia
2. El cuidado de apoyo es esencial, e implica la hidratación, la nutrición, la movilización, la anticoagulación (para evitar la tromboflebitis) y las precauciones contra la aspiración
3. Hay que suspender los antipsicóticos y otros fármacos, como la metoclopramida, que pueden causar o empeorar la catatonía
4. Deben reiniciarse el GABA<sub>A</sub> o los agonistas de la dopamina que se hayan retirado recientemente, especialmente en pacientes con parkinsonismo
5. Hay que iniciar las medidas de apoyo (p. ej., una manta de refrigeración si hay hipertermia o líquidos parenterales y antihipertensivos o hipotensores si aparece inestabilidad autónoma y si se sospecha de catatonía maligna)
6. Debe mantenerse un alto índice de sospecha para el desarrollo de complicaciones médicas y para los nuevos problemas médicos

Modificado de Philbrick KL, Rummans TA. Malignant catatonia, J Neuropsychiatry Clin Neurosci 6:1–13, 1994.

Se ha descubierto que el loracepam es eficaz en ciertos casos de catatonía causados por una enfermedad médica, y se ha convertido en el tratamiento de primera línea para la catatonía de cualquier etiología. En 1983, Lew y Tollefson<sup>31</sup> (que hicieron un informe sobre la utilidad del diacepam i.v.) y Fricchione et al.<sup>32</sup> (que hicieron un informe sobre el beneficio del loracepam i.v. administrado a pacientes en estados catatónicos inducidos por neurolepticos

[incluido el SNM]) apuntaron hacia el uso de las benzodiazepinas i.v. en la catatonía psiquiátrica primaria. Parece que el loracepam administrado por vía i.v. tiene actividades clínicas que no comparte con otras benzodiazepinas. A pesar de tener una semivida de eliminación más corta que algunas otras benzodiazepinas, la actividad clínica eficaz puede ser más larga porque la distribución tisular es más lenta y extensa.<sup>33</sup> También se ha demostrado que el loracepam tiene una afinidad de unión mayor con el receptor GABA<sub>A</sub>. Por estas razones, el loracepam i.v. también sigue siendo el tratamiento de elección para el estado epiléptico, un trastorno posiblemente relacionado.<sup>34</sup>

En el [cuadro 55-8](#) se describe un algoritmo típico para el uso de loracepam. Generalmente, el loracepam i.v. se inicia con una dosis de prueba de 2 mg (la dosis debe ser menor en las personas de edad avanzada o en los que tienen trastornos respiratorios) y se sigue administrando cada 8 h durante todo el día, la dosis se mantiene en los trastornos respiratorios, pero no en la sedación. Cambiar a las dosis habituales de loracepam o diacepam puede mantener el efecto terapéutico tras la administración i.v. inicial, aunque muchos defienden el uso continuado de la forma i.v. durante al menos las primeras 24-48 h. Si no hay un acceso i.v., el loracepam intramuscular administrado en el deltoides se absorbe con mayor fiabilidad que otras benzodiazepinas. Si la forma parenteral no está disponible o no es factible, se prefiere el loracepam sublingual. El diacepam (10-50 mg/día) y el clonacepam (1-5 mg/día) también se han utilizado con éxito, al igual que el midazolam.<sup>35</sup>

#### Cuadro 55-8 Uso de loracepam en la catatonía

1. Se administra una dosis de prueba de 2 mg de loracepam i.v. En los pacientes de edad avanzada o con trastornos respiratorios, debe considerarse una dosis reducida de 0,5-1 mg. Si no se dispone de loracepam i.v., se utiliza por vía sublingual
2. Si no hay cambios en las 2 h siguientes a la dosis inicial de prueba, se repite
3. Si con la dosis de prueba inicial se produce resolución parcial, se repite
4. Si con la dosis de prueba inicial se produce la resolución completa, hay que vigilar por si reaparecen los síntomas
5. Se sigue administrando loracepam, 2 mg i.v. cada 8 h durante 24-48 h. Se mantiene en los trastornos respiratorios. No hay que mantenerlo si se produce sedación
6. Si se produce mejoría, se puede cambiar a loracepam oral después de 48 h
7. Cuando mejora la catatonía y se está tratando la enfermedad subyacente, se disminuye gradualmente la dosis de loracepam durante varios días según la tolerancia. Puede ser necesario seguir con el loracepam en ciertos casos que presentan mayor riesgo de recidiva
8. Si el paciente no responde al loracepam o si hay una respuesta meseta, hay que considerar la TEC

Cuando se produce mejoría clínica, la dosis debe disminuirse gradualmente durante días (y no suspenderse bruscamente) para prevenir la reaparición de la catatonía. En ocasiones, el loracepam debe continuarse durante períodos más largos para mantener un estado libre de catatonía. Un cambio en el curso clínico del paciente hacia la sedación inducida por loracepam puede indicar que es el momento de empezar a retirarlo poco a poco.

La catatonía secundaria a la esquizofrenia puede ser menos sensible al loracepam. En estos pacientes, la amantadina i.v. (disponible en Europa) y más recientemente la memantina han mostrado cierta eficacia anecdótica en casos aislados, lo que indica que los antagonistas del NMDA son terapéuticos en este trastorno.<sup>36,37</sup> El amobarbital i.v. también conduce a una rápida resolución en algunos pacientes con estupor catatónico,<sup>38</sup> pero estos efectos tienden a

ser de corta duración. Los relajantes musculares, los antagonistas del calcio, la carbamacepina, el topiramato, la zonisamida, los anticolinérgicos, el litio, los fármacos tiroideos, los estimulantes y los corticoesteroides se han asociado anecdóticamente a la resolución de la catatonía.<sup>22</sup> El ácido valproico y el zolpidem también se han utilizado con éxito.<sup>39,40</sup> La bromocriptina oral ha tenido éxito en la catatonía precedida por la exposición a neurolépticos.<sup>41</sup>

Históricamente, los neurolépticos se han utilizado con frecuencia para tratar la catatonía, así como la psicosis y la agitación que pueden acompañarla. Sin embargo, más allá de la respuesta variable de la catatonía a estos fármacos, los neurolépticos pueden complicar las cosas porque su uso ha precipitado la catatonía maligna y el SNM.<sup>42</sup> Por otra parte, entre los 292 pacientes con catatonía maligna revisados por Mann et al.,<sup>43</sup> el 78% de los que se trataron únicamente con un neuroléptico murieron, mientras que la mortalidad global fue del 60%. Aunque se recomienda y se prefiere evitar los fármacos neurolépticos, cuando es necesario el tratamiento antipsicótico es prudente mantener el loracepam para amortiguar la reaparición de la catatonía. Si la catatonía ha sido maligna pero se sigue considerando que es necesario administrar un neuroléptico, está justificado un período de espera de al menos 2 semanas, aunque no hay estudios sistemáticos que lo confirmen. Antes de iniciar un neuroléptico en esta situación, debe considerarse sólidamente la TEC.

La TEC se ha utilizado para tratar a pacientes con lupus y catatonía<sup>44</sup> y otras catatonías secundarias, y sigue siendo el tratamiento más eficaz para este trastorno.<sup>45</sup> La TEC debe considerarse en los pacientes que no responden plenamente a las benzodiazepinas, y se ha demostrado que es eficaz en casos resistentes al loracepam.<sup>24,46</sup> Dos o tres tratamientos de TEC generalmente son suficientes para terminar con el estado catatónico en los casos habituales, aunque normalmente se administra un curso de cuatro a seis tratamientos para prevenir las recidivas, y a veces son necesarios de 10 a 20 tratamientos en los casos difíciles (con frecuencia cuando la catatonía ha durado más de 1 mes). En las formas graves se recomienda la TEC bilateral,<sup>24</sup> y a veces se necesitan tratamientos diarios.<sup>11</sup> El 85% de los casos de catatonía responden a la TEC.<sup>47</sup> Se recomienda no suspender la farmacoterapia. La mortalidad del 50% o más era la regla antes de la introducción de la TEC.<sup>48</sup> Debido a los beneficios de la TEC sobre la supervivencia, especialmente en pacientes con catatonía maligna, se recomienda iniciar los procesos del consentimiento antes del tratamiento de prueba con loracepam y comenzar el tratamiento con la TEC en los 5 días posteriores al inicio de la catatonía maligna.<sup>22</sup>

## **Pronóstico y complicaciones**

En los pacientes con catatonía el pronóstico a largo plazo es bastante bueno en casi la mitad de los casos.<sup>49</sup> Los que tienen un inicio agudo, depresión o antecedentes familiares de depresión tienen un pronóstico mejor.<sup>50</sup> En las catatonías periódicas el pronóstico a corto y largo plazo es bueno, y en las catatonías inducidas de forma neuromédica varía en función de la etiología particular. El tratamiento con TEC ofrece un buen pronóstico a corto plazo en la mayoría de las catatonías, y la TEC de mantenimiento suele mejorar el pronóstico a largo plazo.

## **Síndrome neuroléptico maligno**



## Epidemiología y factores de riesgo

Las estimaciones del riesgo de SNM han variado mucho (del 0,02 a más del 3%). Los diferentes criterios diagnósticos, las técnicas de encuesta, la susceptibilidad de la población, los hábitos de prescripción y los ajustes terapéuticos contribuyen a la variación. En un centro con un gran número de pacientes tratados con antipsicóticos, se consideró que 1 de cada 500-1.000 pacientes desarrollaba SNM.<sup>51</sup> La esquizofrenia, los trastornos del estado de ánimo, los trastornos cerebrales «orgánicos» neuromédicos y los trastornos por consumo de drogas y otras sustancias se han asociado al SNM. Aunque el SNM puede producirse junto con cualquier trastorno tratado con un neuroléptico, la presencia de ciertas alteraciones puede aumentar el riesgo.

El hecho de que la mayoría considere ahora el SNM una forma de catatonía maligna indica que comparte muchos factores de riesgo con la catatonía.<sup>11,26</sup> La edad y el sexo no parecen ser factores de riesgo fiables, aunque, en la edad adulta, los hombres jóvenes pueden ser más propensos a presentar SEP. El hecho de que el SNM se produzca en todo el mundo indica que los factores ambientales no son factores predictivos significativos. Los antecedentes de catatonía son un factor de riesgo importante, al igual que los antecedentes de SNM, y hasta un tercio de los pacientes con SNM tienen un episodio posterior cuando se repite la prueba de provocación. El período de síndrome de abstinencia de alcohol o de hipnótico-sedantes puede aumentar el riesgo de SNM debido a las anomalías de la termorregulación y a la disfunción autónoma. La agitación, la deshidratación y el agotamiento también pueden aumentar el riesgo de SNM. Se cree que los trastornos de los ganglios basales (p. ej., enfermedad de Wilson, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, distonía tardía) aumentan el riesgo de los pacientes. Las concentraciones séricas bajas de hierro parecen ser un hallazgo específico del estado en el SNM, y los pacientes con hierro sérico bajo en el contexto de la catatonía pueden estar en mayor riesgo de SNM si se les administran fármacos neurolépticos. El SNM puede estar causado por antipsicóticos típicos o atípicos, y los neurolépticos de alta potencia aumentan el riesgo y producen casos más intensos de SNM. Hay que mencionar que se ha observado que la abstinencia de los fármacos antiparkinsonianos o las benzodiacepinas produce estados semejantes al SNM. Los estudios no han apoyado ninguna predisposición genética en particular, aunque en los informes de casos se ha dado a entender una asociación con CYP2D6.<sup>51</sup>

## Características clínicas y diagnóstico

Philbrick y Rumman<sup>22</sup> recomendaron el uso del término catatonía maligna en lugar de catatonía mortal (ya que no todos los casos son mortales) para describir los casos críticos marcados por inestabilidad autónoma o hipertermia. Las causas de la catatonía maligna son las mismas que las de la catatonía simple. También se ha utilizado catatonía perniciosa para describir esta variante catatónica.<sup>52</sup>

El SNM se caracteriza por disfunción autónoma (con taquicardia y presión arterial elevada), rigidez, mutismo, estupor e hipertermia (asociada a diaforesis), que a veces supera los 42 °C y se produce en el 98% de los casos.<sup>51</sup> La rigidez puede ser de tipo «tubería de plomo». Puede haber características parkinsonianas, como rigidez en rueda dentada. En el 97% de los casos se producen cambios del estado mental.<sup>51</sup> La mayoría de los pacientes están en un estado catatónico; pueden estar alerta, delirantes, estuporosos o comatosos. Los criterios

diagnósticos del SNM se presentan en el [cuadro 55-9](#)<sup>53</sup> y las características que comparte con la catatonía se enumeran en la [tabla 55-2](#).

#### Cuadro 55-9 Criterios diagnósticos del síndrome neuroléptico maligno

Tratamiento con neurolépticos en los 7 días anteriores al inicio (2-4 semanas para los neurolépticos de liberación prolongada)

Hipertermia ( $\geq 38$  °C)

Rigidez muscular

Cinco de los siguientes:

1. Cambios del estado mental
2. Taquicardia
3. Hipertensión o hipotensión
4. Taquipnea o hipoxia
5. Diaforesis o sialorrea
6. Temblor
7. Incontinencia
8. Aumento de la creatina fosfocinasa o mioglobinuria
9. Leucocitosis
10. Acidosis metabólica

Exclusión de otra enfermedad neuropsiquiátrica o sistémica inducida por fármacos

Adaptado de Caroff SN, Mann SC, Lazarus A, et al. Neuroleptic malignant syndrome: diagnostic issues, *Psychiatr Ann* 21:130–147, 1991.

#### Tabla 55-2

Catatonía y síndrome neuroléptico maligno: características asociadas

	SNM	Catatonía
<b>SIGNOS CLÍNICOS</b>		
Hipertermia	Sí	Frecuente
Rigidez motora	Sí	Sí
Mutismo	Frecuente	Frecuente
Negativismo	Frecuente	Sí
Alteración de la conciencia	Sí	Sí
• Estupor o coma	Sí	Sí
Disfunción autónoma	Sí	Frecuente
• Taquipnea	Sí	Frecuente
• Taquicardia	Sí	Frecuente
• Anomalías de la PA	Sí	Sí
• Diaforesis	Sí	Sí

	SNM	Catatonía
<b>RESULTADOS ANALÍTICOS</b>		
Aumento de la CPK	Sí	Frecuente
Disminución del hierro sérico	Sí	Probable
Leucocitosis	Sí	Frecuente

CPK, creatina fosfocinasa; PA, presión arterial; SNM, síndrome neuroléptico maligno.

Se ha descrito una variante del SNM, conocido como «SNM atípico», que se asocia al uso de antipsicóticos atípicos. Pueden producirse sin rigidez, otros SEP o aumento de la creatina fosfocinasa (CPK).

Se producen anomalías en el EEG en aproximadamente la mitad de los casos de SNM, la mayoría de las veces con ralentización generalizada compatible con encefalopatía.<sup>51</sup> Por el contrario, la tomografía computarizada (TC) del cerebro y los estudios del LCR son normales en el 95% de los casos de SNM.<sup>51</sup>

Con más frecuencia, el SNM se desarrolla durante algunos días. El curso suele ser autolimitado, dura de 2 días a 1 mes (una vez que se suspenden los neurolépticos y se inician las medidas de apoyo).<sup>51</sup> A pesar de que la mortalidad ha disminuido debido a la mejora del reconocimiento y el manejo, el riesgo sigue siendo de alrededor del 10%.<sup>51</sup> La insuficiencia renal con mioglobinuria puede tener consecuencias a largo plazo.

## Manejo y tratamiento

Los abordajes para tratar la catatonía maligna y el SNM son similares a los utilizados en la catatonía. En un estudio sobre el tratamiento con loracepam para el SNM, la rigidez y la fiebre disminuyeron en 24-48 h, mientras que las características secundarias del SNM desaparecieron en 64 h (sin efectos adversos).<sup>54</sup>

Philbrick y Rummans<sup>22</sup> revisaron 18 casos de catatonía maligna; 11 de los 13 pacientes tratados con TEC sobrevivieron, mientras que solo sobrevivió 1 de cada 5 de los no tratados con TEC. En cuanto al SNM, se han notificado 39 casos de tratamiento con TEC; 34 de ellos mejoraron. El mensaje es claro: cuando un paciente tiene catatonía maligna de cualquier tipo debe utilizarse la TEC con prontitud.

También se ha observado que la corticotropina y los corticoesteroides funcionan en casos de catatonía maligna.<sup>43</sup> Los fármacos dopaminérgicos, como la bromocriptina y la amantadina, se han utilizado con éxito en el SNM, aunque la eficacia sigue siendo tema de debate.<sup>44,55</sup>

Volver a probar un antipsicótico en un paciente que ha tenido SNM es controvertido. La mayoría de los investigadores consideran que los antipsicóticos no deben administrarse hasta al menos 2 semanas después de que se haya resuelto el episodio de SNM y que debe probarse con un antipsicótico atípico.

## Síndrome serotoninérgico

## Definición

La serotonina está relacionada con muchos trastornos psiquiátricos. A medida que las concentraciones de serotonina se vuelven excesivas, pueden presentarse efectos adversos en el SNC y toxicidad. Es necesaria una mayor conciencia clínica para prevenir e intervenir cuando surge un síndrome tóxico secundario al exceso de serotonina. El SS puede producirse en el contexto de una sobredosis de un fármaco serotoninérgico o del uso de múltiples fármacos serotoninérgicos concomitantemente. Los signos del SS comprenden cambios en el estado mental (p. ej., confusión, ansiedad, irritabilidad, euforia, disforia), síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea, incontinencia), manifestaciones conductuales (p. ej., inquietud, agitación), hallazgos neurológicos (p. ej., ataxia o incoordinación, temblor, mioclonía, hiperreflexia, clono del tobillo, rigidez muscular) y anomalías del sistema nervioso autónomo (p. ej., hipertensión, hipotensión, taquicardia, diaforesis, estremecimiento, sialorrea, midriasis, taquipnea, hipertermia).<sup>56,57</sup>

## Epidemiología

No se conoce la incidencia del SS. No hay datos que indiquen que las diferencias sexuales confieran una vulnerabilidad particular al síndrome. Debido a que los síntomas se superponen con los del SNM, el SS se confunde con frecuencia con el primero, por lo que puede ser subnotificado. La existencia del síndrome en diversos grados también puede confundir su reconocimiento, así como la ignorancia de la mayoría de los médicos.<sup>57</sup> El SS es más frecuente en las personas que reciben tratamiento con psicotrópicos. Se produce en alrededor del 14-16% de los pacientes con sobredosis de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).<sup>58</sup>

## Características clínicas y diagnóstico

Como en el SNM, la anamnesis detallada es crucial. El uso de dos o más fármacos serotoninérgicos confiere un mayor riesgo de desarrollar SS. Los antecedentes del uso de neurolépticos son especialmente importantes porque el SNM comparte muchas características clínicas con el SS.

Basándose en su revisión de 38 casos,<sup>59</sup> Sternbach propuso la primera definición operativa del síndrome en los seres humanos. Según este esquema (además de al menos tres de las siguientes características: cambios en el estado mental, agitación, mioclonía, hiperreflexia, diaforesis, estremecimiento, temblor, diarrea e incoordinación), el diagnóstico requiere un aumento o la adición de un serotoninérgico a un régimen farmacológico establecido, descartar otras etiologías, y que no se haya iniciado el tratamiento con un neuroléptico o no se haya aumentado la dosis antes de la aparición de los signos y síntomas enumerados anteriormente.

Keck y Arnold<sup>56</sup> modificaron los criterios de Sternbach para incluir la inquietud, la disfunción del sistema nervioso autónomo, la hipertermia y la rigidez muscular. También se han propuesto los Serotonin Toxicity Criteria de Hunter,<sup>60</sup> según los cuales el SS puede diagnosticarse en el contexto de la exposición reciente a un fármaco serotoninérgico con cualquiera de las siguientes combinaciones de síntomas: clono espontáneo solo; clono inducible u ocular y agitación o diaforesis; clono inducible u ocular e hipertonicidad, y

temperatura superior a 38 °C, temblor e hiperreflexia. Este abordaje diagnóstico del SS puede ser más sensible a la toxicidad de la serotonina y menos propenso a los resultados falsos positivos.

Existe una relación temporal entre el comienzo de la farmacoterapia y el desarrollo del síndrome. El síndrome varía de leve a grave, y los pacientes con afectación leve muestran inquietud, temblor, taquicardia, estremecimiento, diaforesis y el inicio de hiperreflexia. En los casos moderados se observan taquicardia, hipertensión, fiebre (que a veces llega a 40 °C), midriasis, sonidos intestinales fuertes, hiperreflexia y clono (mayor en las extremidades inferiores que en las superiores), así como clono ocular horizontal y cambios en el estado mental de agitación, habla apresurada e hiperactividad autónoma. También se ha observado movimiento de rotación de la cabeza con extensión del cuello. En los casos graves se produce hiperactividad autónoma intensa e hipertermia grave, con temperaturas que a veces superan los 41,1 °C. Hay delirium agitado acompañado de rigidez muscular intensa. Esta hipertonía grave puede oscurecer el aspecto del clono y la hiperreflexia, lo que confunde el diagnóstico.

Las anomalías analíticas son en su mayoría inespecíficas o secundarias a las complicaciones médicas del síndrome. Sin embargo, una evaluación analítica completa es esencial para descartar otras etiologías. En el SS se han observado leucocitosis, rabdomiólisis y anomalías de las pruebas de la función hepática, junto con hiponatremia, hipomagnesemia e hipocalcemia. Se cree que estos últimos trastornos están relacionados con alteraciones de los líquidos y los electrolitos.

Es interesante observar que ciertos tumores secretores (p. ej., carcinoide, carcinoma de células pequeñas) se han asociado al SS. Por tanto, el estudio radiológico y las pruebas de imagen del abdomen y los pulmones a veces se utilizan en el trabajo diagnóstico del SS. El EEG y las pruebas de neuroimagen del cerebro suelen ser útiles para descubrir un trastorno convulsivo u otra enfermedad neurológica.

Los fármacos asociados al SS se muestran en el [cuadro 55-10](#). Las combinaciones de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) e ISRS son la causa más frecuente. Debido a los problemas potenciales del uso de un IMAO con cualquier fármaco con propiedades serotoninérgicas, se requiere precaución por parte del médico que hace la prescripción. Teniendo esto en cuenta, es necesario un intervalo de lavado de 2 semanas después de la interrupción del tratamiento con un IMAO y antes de comenzar a administrar cualquier fármaco serotoninérgico. En el caso de la fluoxetina, debería haber un período mínimo de lavado de 5 semanas antes de iniciar un IMAO.

#### Cuadro 55-10 Fármacos serotoninérgicos que actúan sobre el sistema nervioso central

##### Aumento de la síntesis de serotonina

- L-triptófano

##### Aumento de la liberación de serotonina

- Anfetaminas
- Cocaína
- Dextrometorfano
- Fenfluramina

- Meperidina
- 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA, «éxtasis»)
- Sibutramina

#### Agonistas de la serotonina

- Buspirona
- Dihidroergotamina (DHE)
- Litio
- Metaclorofenilpiperacina (mCPP)
- Sumatriptán
- Trazodona
- Vilazodona

#### Inhibidores del catabolismo de la serotonina

- Fenelcina
- Isocarboxacida
- Linezolid
- Moclobemida
- Selegilina
- Tranilcipromina

#### Inhibidores de la recaptación de serotonina

- Amitriptilina
- Bromocriptina
- Citalopram
- Clomipramina
- Desipramina
- Dextrometorfano
- Escitalopram
- Fenfluramina
- Fluoxetina
- Fluvoxamina
- Imipramina
- Meperidina
- Metadona
- Mirtazapina
- Nefazodona
- Nortriptilina
- Olanzapina
- Paroxetina
- Petidina
- Quetiapina
- Sertralina
- Tramadol

- Trazodona
- Venlafaxina
- Vilazodona

Modificado de Keck PE, Arnold LM. The serotonin syndrome, *Psychiatr Ann* 30:336, 2000.

## **Fisiopatología**

A partir de estudios en animales y en seres humanos, la función de la 5-HT se ha relacionado con la patogenia del SS. Los núcleos de serotonina del rafe del núcleo (que se localizan en el mesencéfalo y están organizados en la línea media hasta la médula) participan en la mediación de la termorregulación, el apetito, las náuseas, el vómito, el insomnio, la migraña, la actividad sexual y la conducta afectiva. Es probable que las proyecciones serotoninérgicas ascendentes desempeñen una función en la presentación del SS, en particular en el desarrollo de la hipertermia y los cambios del estado mental y autónomos. Los receptores 5-HT<sub>2A</sub><sup>58</sup> y 5-HT<sub>1A</sub> parecen estar hiperactivos en este trastorno. También parece que hay hiperactividad de la noradrenalina en el SNC, y los resultados clínicos pueden estar asociados al tono hipersimpático.<sup>57</sup> La función de las catecolaminas y las interacciones de los receptores 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>3</sub> no están claras, igual que las contribuciones del GLU, el GABA y la DA.

## **Manejo y tratamiento**

No existen estudios prospectivos sobre el tratamiento del SS, y las recomendaciones siguen siendo anecdóticas. El SS suele ser autolimitado y los síntomas generalmente se resuelven en 24 h tras la eliminación de los fármacos causales. El siguiente paso es proporcionar medidas de apoyo para prevenir las posibles complicaciones médicas. Estas medidas comprenden el uso de antipiréticos y mantas de enfriamiento (para reducir la hipertermia), el seguimiento y el apoyo de los sistemas respiratorio y cardiovascular, la hidratación i.v. (para prevenir la insuficiencia renal), las benzodiacepinas (para los movimientos mioclónicos), los anticonvulsivos (si se producen convulsiones) y los antihipertensivos (si la presión arterial es muy alta). En los casos graves con la temperatura muy alta, los pacientes deben ser intubados, sedados y paralizados. El síndrome no suele causar insuficiencia respiratoria, pero cuando lo hace suele deberse a aspiración y puede ser necesaria la ventilación artificial.

El manejo de la agitación (con benzodiacepinas), incluso cuando es leve, es esencial en el SS. Las benzodiacepinas, como el diazepam y el lorazepam, pueden reducir el tono autónomo y la temperatura y, por tanto, tener efectos positivos sobre la supervivencia.<sup>57</sup> Las restricciones físicas deben evitarse si es posible porque la tensión muscular puede causar acidosis láctica y aumento de la temperatura.

En ocasiones se ha defendido el antagonismo específico del receptor de 5-HT para el tratamiento o la prevención de los síntomas asociados al SS. Se ha recomendado la ciproheptadina, un antagonista de 5-HT<sub>2A</sub>.<sup>57</sup> También se ha utilizado mirtazapina, un antagonista de 5-HT<sub>3</sub> y 5-HT<sub>2</sub>, en un pequeño número de casos. Para la hipertensión se han recomendado el nitroprusiato y el nifedipino, y para la taquicardia, el esmolol.<sup>57</sup> Puesto que el aumento de la temperatura es de origen muscular, los antipiréticos no tienen ninguna utilidad en el SS, y se necesitan paralizantes cuando la fiebre es alta.

## Pronóstico y complicaciones

Generalmente, el SS aparece unas horas después de iniciar la administración o aumentar la dosis de los fármacos, o de producirse la sobredosis, y continúa mientras los serotoninérgicos permanecen en el sistema. El SS grave puede causar la muerte debido a complicaciones médicas.

En el SS, la rabdomiólisis es la complicación más frecuente y grave, se produce en aproximadamente el 25% de los casos.<sup>51</sup> Las convulsiones generalizadas afectan a alrededor del 10% de los pacientes, y un 39% de estos mueren. La insuficiencia renal con mioglobinuria representa aproximadamente el 5% de las complicaciones médicas, como la coagulación intravascular diseminada (CID). Por desgracia, casi dos tercios de los pacientes con CID mueren.

Acceda online a las preguntas de opción múltiple (en inglés) en <https://expertconsult.inkling.com>

## Bibliografía

1. Kahlbaum K. *Catatonia*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1973.
2. Kraepelin E. *Dementia praecox and paraphrenia (facsimile edition)*. Huntington, NY: RE Krieger Publishing; 1971.
3. Bleuler E. *Dementia praecox and the group of schizophrenia*. New York: International University Press; 1950.
4. Fink M. Catatonia: a separate category in DSM-IV? *Integr Psychiatry* 7 (25):1991.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. ed 4. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
6. Francis A, Fink M, Appiani F, et al. Catatonia in diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition. *J ECT*. 2010;26(4):246–247.
7. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. ed 5. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
8. Caroff SNMS, Campbell EC, Sullivan KA. *Epidemiology*. American Psychiatric Publishing: Washington, DC; 2004.
9. Braunig P, Kruger S, Shugar G. Prevalence and clinical significance of catatonic symptoms in mania. *Compr Psychiatry*. 1998;39(1):35–46.
10. Fink M, Taylor MA, Ghaziuddin N. Catatonia in autistic spectrum disorders: a medical treatment algorithm. *Int Rev Neurobiol*. 2006;72:233–244.



11. Fink M. *Catatonia: a clinician's guide to diagnosis and treatment*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2003.
12. Kakooza-Mwesige A, Wachtel LE, Dhossche DM. Catatonia in autism: implications across the life span. *Eur Child Adoles Psychiatry*. 2008;17(6):327–335.
13. Dhossche DM, Reti IM, Wachtel LE. Catatonia. autism: a historical review, with implications for electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2009;25(1):19–22.
14. Shah JL, Meyer FL, Mufson MJ, et al. Catatonia, conversion, culture: an acute presentation. *Harv Rev Psychiatry*. 2012;20(3):160–169.
15. Smith JH, Smith VD, Philbrick KL, et al. Catatonic disorder due to a general medical or psychiatric condition. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012;24(2):198–207.
16. Vincent A, Bien CG, Irani SR, et al. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol*. 2011;10(8):759–772.
17. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes. *Curr Opin Neurol*. 2012;25(6):795–801.
18. Mann SC, Caroff SN, Bleier HR, et al. Lethal catatonia. *Am J Psychiatry*. 1986;143(11):1374–1381.
19. Kraepelin E. *Psychiatrie*, vol. 3, Leipzig, Germany, 1913.
20. Caroff SN. The neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry*. 1980;41(3):79–83.
21. Fink M. Rediscovering catatonia: the biography of a treatable syndrome. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2013;441:1–47.
22. Philbrick KL, Rummans TA. Malignant catatonia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994;6(1):1–13.
23. Taylor MA. Catatonia: a review of a behavioral neurologic syndrome. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1990;3:48–72.
24. Bush G, Fink M, Petrides G, Catatonia I, et al. Rating scale and standardized examination. *Acta Psychiatr Scand*. 1996;93(2):129–136.
25. Fricchione GL. Catatonia: a disorder of motivation and movement. A commentary on: Northoff G. What catatonia can tell us about “top-down modulation. *Behav Brain Sci*. 2002;25:585.
26. Mann SC, Fricchione GL, Campbell EC, et al. *Malignant catatonia*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2004.

27. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci.* 1986;9:357–381.
28. Fricchione GL. Neuroleptic catatonia and its relationship to psychogenic catatonia. *Biol Psychiatry.* 1985;20(3):304–313.
29. Fricchione GL, Bush G, Fozdar M, et al. Recognition and treatment of the catatonic syndrome. *J Intensive Care Med.* 1997;12:135–147.
30. Northoff G. *Neuroimaging and neurophysiology.* Washington, DC: American Psychiatric Press; 2004.
31. Lew TY, Tollefson G. Chlorpromazine-induced neuroleptic malignant syndrome and its response to diazepam. *Biol Psychiatry.* 1983;18(12):1441–1446.
32. Fricchione GL, Cassem NH, Hooberman D, et al. Intravenous lorazepam in neuroleptic-induced catatonia. *J Clin Psychopharmacol Dec.* 1983;3(6):338–342.
33. Greenblatt DJ, Shader RI. Prazepam and lorazepam, two new benzodiazepines. *N Engl J Med.* 1978;299(24):1342–1344.
34. Riviello Jr JJ, Claassen J, LaRoche SM, et al. Treatment of status epilepticus: an international survey of experts. *Neurocrit Care.* 2013;18(2):193–200.
35. Fink M, Francis A. Catatonia: a treatable disorder, occasionally recognized. *Directions Psychiatry.* 1993;13:1–7.
36. Northoff G, Lins H, Boker H, et al. Therapeutic efficacy of N-methyl D-aspartate antagonist amantadine in febrile catatonia. *J Clin Psychopharmacol.* 1999;19(5):484–486.
37. Thomas C, Carroll BT, Maley RT, et al. Memantine and catatonic schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2005;162(3):626.
38. Dysken MW, Kooser JA, Haraszti JS, et al. Clinical usefulness of sodium amobarbital interviewing. *Arch Gen Psychiatry.* 1979;36(7):789–794.
39. Thomas P, Rasclé C, Mastain B, et al. Test for catatonia with zolpidem. *Lancet.* 1997;349(9053):702.
40. Kruger S, Braunig P. Intravenous valproic acid in the treatment of severe catatonia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2001;13(2):303–304.
41. Mahmood T. Bromocriptine in catatonic stupor. *Br J Psychiatry.* 1991;158:437–438.

42. Meyer J, Huberth A, Ortega G, et al. A missense mutation in a novel gene encoding a putative cation channel is associated with catatonic schizophrenia in a large pedigree. *Mol Psychiatry*. 2001;6(3):302–306.
43. Stober G, Saar K, Ruschendorf F, et al. Splitting schizophrenia: periodic catatonia-susceptibility locus on chromosome 15q15. *Am J Hum Genet*. 2000;67(5):1201–1207.
44. Rosebush PI, Stewart T, Mazurek MF. The treatment of neuroleptic malignant syndrome. Are dantrolene and bromocriptine useful adjuncts to supportive care? *Br J Psychiatry*. 1991;159:709–712.
45. Clothier JL, Pazzaglia P, Freeman TW. Evaluation and treatment of catatonia. *Am J Psychiatry*. 1989;146(4):553–554.
46. Girish K, Gill NS. Electroconvulsive therapy in Lorazepam non-responsive catatonia. *Indian J Psychiatry*. 2003;45(1):21–25.
47. Hawkins JM, Archer KJ, Strakowski SM, et al. Somatic treatment of catatonia. *Int J Psychiatry Med*. 1995;25(4):345–369.
48. Fink M. *Catatonia*. Oxford: Butterworth/Heinemann; 1997.
49. Levenson JL. *Prognosis and complications*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2004.
50. Morrison JR. Catatonia: prediction of outcome. *Compr Psychiatry*. 1974;15(4):317–324.
51. Mann SCC, Keck PE, Lazarus A. *Neuroleptic malignant syndrome and related conditions*. ed 2. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2003.
52. Kalinowsky LB. Lethal catatonia and neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 1987;144(8):1106–1107.
53. Caroff SN, Mann SC, Lazarus A, et al. Neuroleptic malignant syndrome: diagnostic issues. *Psychiatr Ann*. 1991;21:130–147.
54. Francis A, Rizvi S. Lorazepam therapy of the neuroleptic malignant syndrome. Paper presented at: Annual Meeting of the American Psychiatric Association 1998, Toronto, Ontario, Canada.
55. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am*. 1993;77(1):185–202.
56. Keck PE. The serotonin syndrome. *Psychiatr Ann*. 2000;30:333–343.

57. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352(11):1112–1120.
58. Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, et al. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004;42(3):277–285.
59. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry*. 1991;148(6):705–713.
60. Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, et al. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM*. 2003;96(9):635–642.

|

(Stern, 20171024, pp. 607.e1-617.e1)

Stern, T. A. (20171024). *Massachusetts General Hospital. Tratado de Psiquiatría Clínica, 2nd Edition* [VitalSource Bookshelf version]. Retrieved from <https://bookshelf.vitalsource.com/books/9788491132301>

La cita indicada es una instrucción. Compruebe cada cita antes del uso para obtener una mayor precisión.