

REPORTE DE CASO

Síndrome neuroléptico maligno-Like asociado a Carbamazepina y Fluoxetina: reporte de un caso pediátrico

Fecha de recepción:

28 de marzo de 2025.

Fecha de aprobación:

30 de septiembre de 2025.

Neuroleptic Malignant-Like Syndrome Associated with Carbamazepine and Fluoxetine: A Pediatric Case Report / Síndrome Neuroléptico Maligno Asociada a Carbamazepina e Fluoxetina: Relato de Caso Pediátrico

Felipe Baena Gallego^{1,2,3}, Sara Vallejo Tamayo⁴, Marie Claire Berrouet Mejía^{1,5,6}

RESUMEN

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es una reacción adversa grave, potencialmente mortal, y clásicamente asociada al uso de antipsicóticos. Su presentación en la población pediátrica es infrecuente y la literatura sobre agentes causales atípicos, no neurolépticos, es limitada. Se presenta un caso de síndrome neuroléptico maligno-like en un paciente pediátrico expuesto a carbamazepina y fluoxetina, en el cual se destacan los desafíos en el diagnóstico diferencial y el manejo clínico. Es un paciente masculino de 11 años con secuelas neurológicas, quien desarrolló un cuadro caracterizado por fiebre elevada, rigidez muscular severa, inestabilidad autonómica y alteración del estado de conciencia tras el manejo con carbamazepina y fluoxetina. El diagnóstico se estableció con base en los criterios clínicos y la exclusión de otras etiologías. Se suspendieron los fármacos sospechosos y se instauró un tratamiento de soporte intensivo que incluyó benzodiazepinas y un agonista dopaminérgico (bromocriptina), con lo que se logró una mejoría clínica progresiva. Este caso subraya la importancia de considerar el SNM en el diagnóstico diferencial de emergencias hipertérmicas en pediatría, incluso en ausencia de exposición a antipsicóticos típicos. Un alto índice de sospecha es crucial para un diagnóstico y tratamiento oportunos, lo cual es determinante para disminuir la morbimortalidad asociada a esta entidad.

Palabras clave: Síndrome neuroléptico maligno; Pediatría; Adolescente; Carbamazepina; Fluoxetina; Causalidad.

ABSTRACT

Malignant Neuroleptic Syndrome (MNS) is a severe, potentially lifethreatening adverse reaction, classically associated with the use of antipsychotics. Its occurrence in the pediatric population is rare, and the literature on atypical, nonneuroleptic causal agents is limited. We present a case of malignant neuroleptic syndromelike reaction in a pediatric patient exposed to carbamazepine and fluoxetine, highlighting the challenges in differential diagnosis and clinical management. The patient was an 11-year-old male with neurological sequelae, who developed a clinical picture characterized by high fever, severe muscle rigidity, autonomic instability, and altered consciousness following treatment with carbamazepine and fluoxetine. The diagnosis was established based on clinical criteria and exclusion of other etiologies. The suspected drugs were discontinued, and intensive supportive treatment was initiated, including benzodiazepines and a dopaminergic agonist (bromocriptine), leading to progressive clinical improvement. This case underscores the importance of considering MNS in the differential diagnosis of hyperthermic emergencies in pediatrics, even in the absence of exposure to typical antipsychotics. A high index of suspicion is crucial for timely diagnosis and treatment, which is decisive in reducing the morbidity and mortality associated with this entity.

Forma de citar este artículo:

Baena F, Vallejo S, Berrouet MC. Síndrome neuroléptico maligno-Like asociado a Carbamazepina y Fluoxetina: reporte de un caso pediátrico. 2026;45(1):66-70
DOI:10.18566/medupb.v45n1.a09

1. Clínica Las Américas. Medellín, Colombia.
2. Universidad CES. Medellín, Colombia.
3. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.
4. Residencia de Pediatría, Universidad CES. Medellín, Colombia.
5. Toxicología Clínica Hospital General de Medellín. Medellín, Colombia.
6. Grupo de Investigación, Hospital General de Medellín – Universidad CES. Medellín, Colombia.

Dirección de correspondencia:

Felipe Baena Gallego.
Correo electrónico:
fbaenag003@gmail.com

Keywords: Malignant neuroleptic syndrome; Pediatrics; Adolescent; Carbamazepine; Fluoxetine; Causality

RESUMO

A síndrome neuroléptica maligna (SNM) é uma reação adversa grave, potencialmente fatal, classicamente associada ao uso de antipsicóticos. Sua ocorrência na população pediátrica é infrequente, e a literatura sobre agentes causadores atípicos, não neurolépticos, é limitada. Apresentamos um caso de síndrome neuroléptica maligna em um paciente pediátrico exposto à carbamazepina e fluoxetina, destacando os desafios no diagnóstico diferencial e no manejo clínico. O paciente era um menino de 11 anos com sequelas neurológicas que desenvolveu um quadro clínico caracterizado por febre alta, rigidez muscular grave, instabilidade autonômica e alteração do estado mental após tratamento com carbamazepina e fluoxetina. O diagnóstico foi estabelecido com base em critérios clínicos e na exclusão de outras etiologias. Os medicamentos suspeitos foram suspensos e iniciou-se tratamento de suporte intensivo, incluindo benzodiazepínicos e um agonista da dopamina (bromocriptina), resultando em melhora clínica progressiva. Este caso ressalta a importância de considerar a síndrome neuroléptica maligna (SNM) no diagnóstico diferencial de emergências hipertermicas em pediatria, mesmo na ausência de exposição a antipsicóticos típicos. Um alto índice de suspeita é crucial para o diagnóstico e tratamento oportunos, essenciais para reduzir a morbidade e a mortalidade associadas a essa condição.

Palavras-chave: Síndrome neuroléptica maligna; Pediatria; Adolescente; Carbamazepina; Fluoxetina; Causalidade.

INTRODUCCIÓN

El mantenimiento de la normotermia es un proceso fisiológico complejo regulado, principalmente, a nivel hipotalámico. Su alteración puede conducir a un grupo de condiciones conocidas como emergencias hipertermicas, que se caracterizan por fiebre, compromiso muscular, disfunción autonómica y alteración del estado de conciencia. En el contexto de los servicios de urgencias, el síndrome neuroléptico maligno (SNM) y el síndrome serotoninérgico representan las entidades más prevalentes dentro de este espectro, y constituyen un reto diagnóstico, debido a la superposición de sus manifestaciones clínicas¹⁻³.

El SNM, con una incidencia reportada entre 0.02 % y 3 % en pacientes que consumen antipsicóticos, se ha atribuido fisiopatológicamente al bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 en el sistema nervioso central. Por esta razón, los antipsicóticos de primera generación (neurolépticos) son los agentes más frecuentemente implicados. Sin embargo, se han documentado algunos casos asociados a fármacos de segunda generación y a otros medicamentos no neurolépticos, como la metoclopramida, el litio y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Desde una perspectiva nosológica es fundamental diferenciar el SNM de

la catatonia maligna y del síndrome serotoninérgico. Mientras que el SNM y la catatonia maligna comparten una base fisiopatológica de hipofunción dopaminérgica y son considerados por algunos autores como un espectro de la misma enfermedad⁴⁻⁶, el síndrome serotoninérgico resulta de un exceso de actividad serotoninérgica y presenta signos distintivos, como el clonus y la hiperreflexia, que no son característicos del SNM⁷⁻¹⁰.

El objetivo de este manuscrito es reportar el caso de un paciente pediátrico de 11 años con secuelas de trauma encefalocraneano, quien desarrolló un cuadro clínico compatible con SNM-like durante el tratamiento con carbamazepina y fluoxetina. Este reporte busca sensibilizar al personal de salud sobre la posibilidad de que agentes no antipsicóticos puedan precipitar esta emergencia toxicológica, enfatizando en que un diagnóstico oportuno y un manejo adecuado son claves para reducir su elevada morbimortalidad.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 11 años, con antecedentes de trauma encefalocraneano grave a los 10 años, que resultó en hemorragia epidural y daño axonal difuso grado III, con secuelas de cuadriparesia espástica y epilepsia estruc-

tural. El paciente era totalmente dependiente para sus actividades básicas. Se encontraba en tratamiento con carbamazepina, iniciada recientemente, y fluoxetina, la cual fue suspendida un día antes del inicio de la sintomatología para el manejo de la agresividad. Fue trasladado a un hospital de alta complejidad por un cuadro clínico de 8 días de evolución, consistente en irritabilidad, llanto inconsolable, picos febriles de hasta 40 °C sin foco infeccioso aparente y un notorio empeoramiento de la rigidez muscular en las cuatro extremidades. A su ingreso, fue evaluado de manera conjunta por los servicios de pediatría y toxicología clínica.

Dada la ausencia de exposición a un antipsicótico típico, se planteó el diagnóstico de un síndrome neuroléptico maligno-like. Se descartó un síndrome de discontinuación de ISRS debido a la larga vida media de la fluoxetina. Ante las prominentes anomalías motoras, se aplicaron los criterios de la Escala de Catatonía de Bush-Francis (BFCRS), se identificaron signos clave como rigidez, estupor y negativismo, lo que, sumado a la hipertermia y la disfunción autonómica, fortaleció la sospecha de un trastorno en el espectro de la catatonía maligna/SNM.

Para establecer el diagnóstico de forma rigurosa y objetiva, se realizó una evaluación sistemática de la semiología del paciente frente a los marcos diagnósticos estandarizados. Se aplicó la Escala de Catatonía de Bush-Francis (BFCRS) y la evaluación reveló la presencia de múltiples signos positivos, entre los que destacaron el estupor, el negativismo y una marcada rigidez muscular. Estos hallazgos superaron con claridad el umbral requerido para el diagnóstico de un síndrome catatónico. Es crucial destacar que la coexistencia de este cuadro con una hipertermia severa (fiebre de hasta 40 °C) y la disfunción

autonómica documentada, configura el diagnóstico de catatonía maligna, una entidad considerada el extremo más grave del espectro y clínicamente indistinguible del SNM. Además, al cotejar los hallazgos con los criterios del Consenso Internacional de Expertos para SNM, el paciente cumplió con los requisitos fundamentales.

Presentó la tetrada clásica de hipertermia, rigidez muscular severa y alteración del estado mental, cuadro que se vio respaldado por una masiva elevación de la creatina fosfoquinasa (CPK) —que confirmó la rabdomiólisis— y una leucocitosis significativa. Aunque el agente causal no fue un antipsicótico clásico, la exposición a fármacos implicados en reportes previos y la respuesta clínica al tratamiento dopaminérgico cimentaron la conclusión. Por lo tanto, la aplicación sistemática de ambos marcos diagnósticos permitió confirmar de manera robusta y estratificada la naturaleza del evento como un síndrome neuroléptico maligno-like.

Se inició manejo de soporte intensivo, se suspendieron la carbamazepina y la fluoxetina, y se comenzó tratamiento con benzodiazepinas y bromocriptina. El paciente mostró una mejoría clínica progresiva, con disminución en la frecuencia e intensidad de los picos febriles y una leve reducción de la rigidez. Los paraclínicos de control evidenciaron un descenso paulatino de la creatina fosfoquinasa (CPK) y una normalización de las transaminasas (Tabla 1).

Al día 25 del cuadro clínico, que coincidió con el inicio del desmonte gradual de la bromocriptina, el paciente presentó una recaída con empeoramiento de la rigidez e inestabilidad autonómica. Se reinstauró la dosis plena del agonista dopaminérgico y se añadió un agonista alfa-2 (clonidina) para un mejor control autonómico, y se logró una nueva estabilización. Tras alcanzar la estabilidad

Tabla 1. Evolución de paraclínicos a través del tiempo

Día del cuadro clínico	Paraclínicos relevantes
2 (11/02)	AST 101 U/L, ALT 22 U/L, PCR 0,68 mg/dL, CPK 1087 U/L
4 (13/02)	CPK 2849 U/L
8 (19/02)	Leucocitos 9100/μL, AST 251 U/L, ALT 469 U/L, CPK 9308 U/L
13 (24/02)	AST 152 U/L, ALT 149 U/L, CPK 7064 U/L
15 (26/02)	AST 84 U/L, ALT 79 U/L, CPK 4250 U/L (inicio del desmonte de bromocriptina)
17 (28/02)	AST 67 U/L, ALT 61 U/L, CPK 2465 U/L
21 (03/03)	CPK 1193 U/L
23 (05/03)	CPK 710 U/L
25 (07/03)	CPK 751,9 U/L (Recaída clínica), PCR 0,8 mg/dL, Leucocitos 11.300/μL, Plaquetas 81.000/μL
27 (09/03)	CPK 674,8 U/L

Nota: AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanina aminotransferasa; PCR: Proteína C reactiva; CPK: Creatina fosfoquinasa.

clínica y con niveles de CPK en rangos seguros, se logró retirar exitosamente la medicación específica al día 35 de hospitalización, y fue dado de alta para seguimiento ambulatorio multidisciplinario.

DISCUSIÓN

El conocimiento sobre el SNM en la población pediátrica se basa, principalmente, en reportes de caso. Una revisión sistemática realizada por León-Amenero *et al.* (2021) encontró una mayor frecuencia en el sexo masculino (63 %), lo cual es consistente con nuestro paciente¹¹. Dicha revisión reportó que el inicio de los síntomas ocurrió en promedio a los 11 días tras el inicio del fármaco, aunque en nuestro caso se presentó dentro de la primera semana. La tétrada clásica de rigidez muscular, fiebre, inestabilidad autonómica y alteración de la conciencia estuvo presente en nuestro paciente, en concordancia con la literatura.

Un punto central de este caso es la controversia conceptual entre SNM y catatonía maligna. Algunos autores los consideran entidades distintas con características superpuestas, mientras que otros proponen que el SNM es la manifestación más severa dentro de un espectro de la catatonía. Ambos comparten una fisiopatología ligada a la hipofunción dopaminérgica en circuitos que conectan los ganglios basales con la corteza y el tálamo. En este paciente, la presencia de síntomas catatónicos evaluados mediante la escala BFCRS, que al sumarse a la hipertermia y la disautonomía, nos obligó a considerar un diagnóstico en el extremo grave de este espectro, compatible con SNM^{5,6,9-11}.

En cuanto a la causalidad, la carbamazepina ha sido asociada con SNM en reportes de caso desde la década de 1990¹²⁻¹⁶. La fluoxetina, por su parte, aunque más comúnmente asociada al síndrome serotoninérgico, también se

ha implicado en casos de SNM y puede inducir síntomas extrapiramidales¹⁷⁻¹⁹. En nuestro paciente, la ausencia de criterios de Hunter para síndrome serotoninérgico (como clonus o hiperreflexia) y la predominancia de la rigidez extrema orientaron el diagnóstico hacia SNM.

El manejo se basó en la suspensión de los agentes causales y el tratamiento de soporte, siendo las benzodiazepinas una piedra angular. Adicionalmente, se utilizaron agonistas dopaminérgicos (bromocriptina) y alfa-2 agonistas para el control de la hiperactividad autonómica¹¹⁻¹³. La fisiopatología de la recaída se explica por la retirada del agonista dopaminérgico, lo que precipitó nuevamente el cuadro clínico por la disminución abrupta del estímulo en el receptor postsináptico. Para establecer la causalidad, aplicamos los criterios de Bradford Hill, de los cuales se destaca la reversibilidad: la rápida mejoría clínica tras la reintroducción de la bromocriptina constituye una fuerte evidencia de la relación causal entre la hipofunción dopaminérgica y el cuadro clínico del paciente²⁰.

En conclusión, el síndrome neuroléptico maligno es una emergencia toxicológica rara pero de extrema gravedad que puede presentarse en la población pediátrica, incluso con fármacos no considerados neurolépticos clásicos. Este reporte de caso ilustra la asociación potencial con la combinación de carbamazepina y fluoxetina y resalta la importancia de considerar al SNM dentro de un espectro que incluye a la catatonía. Un alto índice de sospecha clínica es fundamental, ya que solo un diagnóstico certero y un tratamiento de soporte agresivo y oportuno pueden disminuir la significativa morbimortalidad asociada a esta condición.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declararon tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS

1. Horseman M, Panahi L, Udeani G, Tenpas AS, Verduzco R Jr, Patel PH, et al. Drug-Induced Hyperthermia Review. *Cureus*. 2022;14(7):e27278.
2. Caroff SN, Watson CB, Rosenberg H. Drug-induced Hyperthermic Syndromes in Psychiatry. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2021;19(1):1-11.
3. Hakeem H, Nasir M, Khan MF, Syed NM, Rajput HM, Ahmed A, et al. Recognizing Movement Disorder Emergencies - A Practical Review For Non-Neurologist. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2019;31(3):448-53.
4. Kuhlwillm L, Schönfeldt-Lecuona C, Gahr M, Connemann BJ, Keller F, Sartorius A. The neuroleptic malignant syndrome-a systematic case series analysis focusing on therapy regimes and outcome. *Acta Psychiatr Scand*. 2020;142(3):233-41.
5. Ghaziuddin N, Hendriks M, Patel P, Wachtel LE, Dhossche DM. Neuroleptic Malignant Syndrome/ Malignant Catatonía in Child Psychiatry: Literature Review and a Case Series. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(4):359-65.

6. Komatsu T, Nomura T, Takami H, Sakamoto S, Mizuno K, Sekii H, et al. Catatonic Symptoms Appearing before Autonomic Symptoms Help Distinguish Neuroleptic Malignant Syndrome from Malignant Catatonia. *Intern Med*. 2016;55(19):2893-7.
7. Delay J, Deniker P. Drug-induced extrapyramidal syndromes: diseases of the basal Ganglia. En: Vinken PJ, Bruyn GW, editores. *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: North-Holland Publishing Co; 1968. p. 248-66.
8. Oruch R, Pryme IF, Engelsens BA, Lund A. Neuroleptic malignant syndrome: an easily overlooked neurologic emergency. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:161-75.
9. Velamoor VR, Norman RM, Caroff SN, Mann SC, Sullivan KA, Antelo RE. Progression of symptoms in neuroleptic malignant syndrome. *J Nerv Ment Dis*. 1994;182(3):168-73.
10. Dosi R, Ambaliya A, Joshi H, Patell R. Serotonin syndrome versus neuroleptic malignant syndrome: a challenging clinical quandary. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:bcr2014204154.
11. León-Amenero D, Huarcaya-Victoria J. Neuroleptic malignant syndrome in children and adolescents: Systematic review of case reports. *Rev Colomb Psiquiatr (Engl Ed)*. 2021;50(4):290-300.
12. Singhai K, Kuppli PP, Nebhinani N. Atypical neuroleptic malignant syndrome: A systematic review of case reports. *Gen Hosp Psychiatry*. 2019;60:12-9.
13. Paul G, Singhal S, Paul BS, Singh G, Goyal S. Widening spectrum of neuroleptic malignant syndrome: Case series. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2022;38(2):309-14.
14. Nisijima K, Kusakabe Y, Ohtuka K, Ishiguro T. Addition of carbamazepine to long-term treatment with neuroleptics may induce neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry*. 1998;44(9):930-1.
15. O'Griofa FM, Voris JC. Neuroleptic malignant syndrome associated with carbamazepine. *South Med J*. 1991;84(11):1378-80.
16. Bassi V, Fattoruso O, Santinelli C. A rare iatrogenic association of syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, neuroleptic malignant syndrome and rhabdomyolysis. *Oxf Med Case Reports*. 2019;2019(3):omz010.
17. Halman M, Goldbloom DS. Fluoxetine and neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry*. 1990;28(6):518-21.
18. Hu T, Hall E. A case of neuroleptic malignant syndrome with aripiprazole and fluoxetine. *CJEM*. 2018;21(2):299-301.
19. Mazhar F, Akram S, Haider N, Ahmed R. Overlapping of Serotonin Syndrome with Neuroleptic Malignant Syndrome due to Linezolid-Fluoxetine and Olanzapine-Metoclopramide Interactions: A Case Report of Two Serious Adverse Drug Effects Caused by Medication Reconciliation Failure on Hospital Admission. *Case Rep Med*. 2016;2016:7128909.
20. Schünemann H, Hill S, Guyatt G, Akl EA, Ahmed F. The GRADE approach and Bradford Hill's criteria for causation. *J Epidemiol Community Health*. 2011;65(5):392-5.