



SINDROME NEUROLEPTICO MALIGNO NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME

Elmer Valverde Alfaro*

RESUMEN

El Síndrome Neuroléptico Maligno es una de las complicaciones más peligrosas de la terapia antipsicótica, especialmente con neurolépticos de primera generación, la cual puede ser potencialmente mortal si no es abordada con procedimientos adecuados. De ahí la importancia de que los clínicos conozcan esta enfermedad y su correcto manejo. En este artículo se pretende realizar una revisión de artículos de libre acceso en las bases de datos Medline y Cochrane sobre Síndrome Neuroléptico Maligno con el fin de sintetizar información clínica de este síndrome que ayude a los clínicos en su adecuado abordaje.

Palabras clave: Síndrome neuroléptico maligno, dopamina, sistema nervioso central, antipsicóticos

ABSTRACT

Neuroleptic malignant syndrome is one of the most dangerous complications of antipsychotic therapy, specially with first generation neuroleptics, this syndrome is potentially mortal if the clinicians don't make adequate procedures. This is the importance for clinicians to know the disease and its correct medical management. In this article I try to make a review of articles about Neuroleptic Malignant Syndrome available in free full text in Medline and Cochrane databases to synthesize clinical information about it that help clinicians in its adequate management.

Key words: Neuroleptic Malignant Syndrome, Dopamine, central nervous system, antipsychotics.

*Médico residente de segundo año de psiquiatría de la Universidad de Costa Rica, Hospital Nacional Psiquiátrico.
email: evalveral@costarricense.cr



INTRODUCCION

El Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) es una complicación poco común, pero muy grave del uso de medicamentos antipsicóticos. Es el resultado de una compleja interacción entre la medicación neuroléptica y alguna clase de susceptibilidad (1).

Fue descrito por primera vez por Delay y colegas luego de la introducción de los neurolépticos en 1960. Los casos observados eran llamados entonces síndromes hipertónicos acinéticos. A través del tiempo, la mortalidad por este síndrome ha disminuido. Antes de 1970 tenía una mortalidad del 76%, disminuyó al 22% en las décadas de los setenta y de los ochenta y a partir de esta última fue del 15% (1).

En los estudios encontrados, descritos por Vargas y Gómez su frecuencia de aparición varía desde 0,7% a 1,2% en los pacientes que reciben neurolépticos, con un promedio del 1% (2).

Peterson describió las características clínicas del SNM en niños y adolescentes, destacó la importante similitud con los síntomas presentados en el adulto y sugirió que la vulnerabilidad para desarrollar el síndrome puede partir de la transmisión genética dominante de una aberración de trazas metálicas del metabolismo (1).

Sobre todo en los adultos mayores es una complicación potencialmente fatal debido a su capacidad de producir insuficiencia renal, rhabdomiolisis y arritmias, siendo su mortalidad de un 10 hasta un 30 % en esta población (3).

FISIOPATOLOGIA

Se ha descrito como génesis de este síndrome, según Vargas y otros investigadores, el bloqueo de receptores de dopamina a nivel de sistema nervioso central; lo cual se ha respaldado en evidencia tal como: la asociación con los medicamentos cuyo mecanismo de acción es el bloqueo de receptores dopaminérgicos en el sistema Nervioso central, la mayor incidencia entre mayor sea la afinidad del fármaco al receptor, y la presencia de síntomas similares al Síndrome neuroléptico maligno en pacientes con lesiones en las vías dopaminérgicas (1,2,4).

Otro mecanismo coadyuvante en este proceso se ha propuesto, según lo anota Straw, por medio de la disfunción simpatoadrenal, lo cual no es del todo claro (1).

Straw habla además de un daño a nivel de células musculares sensibles como otra de las causas de esta patología, lo cual no ha sido contundente: se ha reportado que la clorpromacina influye en el transporte iónico



de calcio a través del retículo sarcoplásmico y en la función del sistema contráctil. Sin embargo, la influencia se ha evidenciado tanto en pacientes que sufren el síndrome como en pacientes que no lo hacen (1).

Aunque en estudios in vitro citados por este mismo autor no se ha encontrado diferencia en cuanto a contractilidad muscular bajo efecto de neurolépticos, comparando pacientes con SNM y sin éste, los signos negativos pueden indicar que la respuesta contráctil in vitro no se relaciona con los hallazgos clínicos, ya que algunas circunstancias, como la fatiga, la agitación motora o la deshidratación no pueden ser exploradas in vitro, y ellas pueden contribuir a la aparición de contracciones y de rabdomiolisis (1).

Otros aspectos que se deben tener en cuenta al estudiar modelos experimentales in vitro son los metabolitos de los neurolépticos y el bloqueo dopaminérgico central (hasta ahora no se han tenido en cuenta) (1).

Estudios adicionales también mencionados por Straw han observado la asociación del polimorfismo TaqI A del gen del receptor D2 de dopamina con la predisposición al SNM. En ellos se ha postulado básicamente un estado hipodopaminérgico central, aunque también se han asociado otros neurotransmisores como la serotonina. Hay varios reportes de relación familiar, lo cual sugiere un mecanismo genético en la predisposición para el síndrome (1).

En tales estudios se analizaron las secuencias codificadoras para el gen del receptor D2 de dopamina (DRD2) en doce pacientes que experimentaron el síndrome (5). Se encontró que el gen DRD2 contiene un polimorfismo en cuanto a la longitud de fragmentos de restricción del TaqI, que crea dos alelos A1 y A2 (1).

Los estudios post mórtem mostraron que los sujetos con uno o dos alelos A1 tenían una menor densidad de DRD2 en el cuerpo estriado y en el núcleo caudado, que los que no tenían este alelo. Los resultados se han confirmado in vivo con tomografía por emisión de positrones (PET). Funcionalmente, el alelo A1 se ha asociado con una disminución de la actividad dopaminérgica y con una reducción en el metabolismo de la glucosa en regiones cerebrales con abundantes receptores dopaminérgicos (1).

Tales hallazgos sugieren la posibilidad de que los portadores del alelo A1 tengan un mayor bloqueo DRD2 por drogas neurolépticas y que sean más susceptibles a desarrollar el síndrome que los no portadores (1).

En la figura 1 se puede apreciar esquemáticamente la fisiopatología del Síndrome neuroléptico maligno.

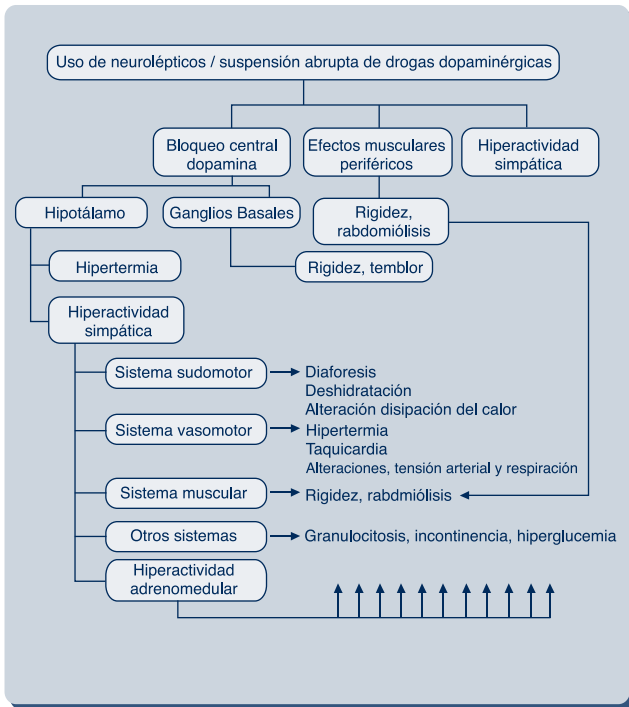


Figura 1: esquema de la fisiopatología del Síndrome neuroléptico Maligno, tomado de Adriana Vargas y Carlos Gómez (2)

FACTORES DE RIESGO

Anteriormente según lo anota Reyes, se hablaba de la importancia de factores tales como la edad, sexo y la época del año en la cual se administraba tratamiento eran factores que podían predecir la aparición del síndrome neuroléptico maligno, sin embargo en estudios posteriores no se ha encontrado una clara relación (5).

Todos los agentes que presentan bloqueo de receptores de dopamina tienen el potencial de desarrollar el síndrome, sin embargo entre mayor sea la afinidad del receptor mayor frecuencia de presentación, según se nota en la tabla 1

Neurolépticos típicos	Neurolépticos atípicos
Haloperidol (+++)	Clozapina (+)
Clorpromacina (++)	Olanzapina (+)
Flufenacina simple y depósito (++)	Quetiapina (+)
Levomepromacina (+)	Risperidona (+)
Loxapina (+)	

Tabla 1: capacidad de desarrollar síndrome neuroléptico maligno por agente antipsicóticos, tomado de Reyes (5).

Contrario a lo que en otro momento se pensaba, los antipsicóticos atípicos también tienen una importante capacidad de desarrollar esta complicación, aunque en menor cantidad que antipsicóticos típicos más incisivos (1, 2, 3, 4, 6).

Factores relacionados al uso de antipsicóticos incluyen: altas dosis, vía de administración (mayor por vía parenteral), aumento rápido de dosis (menos de 5 días), uso de dos o más antipsicóticos, cambios de antipsicóticos, uso concomitante con litio (2).

Inclusive este síndrome se ha visto en pacientes con otras patologías tales como la enfermedad de Huntington asociado a medicamentos tales como metiltirosina y tetra-benazina, que disminuyen las catecolaminas centrales y la enfermedad de Parkinson, asociado a retiro súbito de los fármacos usados para el tratamiento de esta enfermedad (2).



Agentes antieméticos: proclorperazina, prometazina, droperidol y metoclopramida también han sido asociados a esta patología, así como agentes tales como fenitoina y ácido valproico; y a sobredosis de citalopram, inhibidores de la monoamino oxidasa, anfetaminas, cocaína, 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA), comúnmente llamada como éxtasis, loxapina, diatrizoato, epinefrina y litio (2).

DIAGNOSTICO

Estos pacientes presentan una variedad importante de sintomatología la cual no es específica para este síndrome.

Típicamente, ocurre entre las 24 y las 72 horas, pero puede darse en otro momento. Es raro que ocurra después de dos semanas de la exposición al neuroléptico, excepto en casos de uno de antipsicóticos de depósito. En casos no complicados, el curso es entre siete y diez días, mientras en casos de antipsicóticos de depósito, puede durar hasta un mes, por su mayor tiempo de eliminación (2).

Los síntomas más característicos de esta patología incluyen (1, 2, 4, 5):

1. *Síntomas motores*: rigidez en grado variable, distonias, temblores, nistagmus, opistotonos, bradicinesia, disfagia, disartria, atonía, convulsiones, trismus, crisis oculogiras.

2. *Alteración del estado de conciencia*: Los cambios en el estado mental van en el rango de la confusión, delirium y estupor a coma. Algunos casos reportan agitación catatónica y estupor.
3. *Hipertermia*: superior a 38,5 C, se ha descritos cuadros de fiebre de hasta 41 C.
4. *Inestabilidad autonómica*: La disfunción autonómica se manifiesta con hipertensión, hipotensión postural y variabilidad en la tensión arterial, taquicardia, taquipnea, sialorrea, diaforesis, palidez e incontinencia urinaria.

En el DSM IV se describen dentro de los criterios de investigación una lista de criterios para tratar de determinar un mejor encuadre diagnóstico, los cuales se describen en la tabla 2

- | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>A. Aparición de rigidez muscular intensa y fiebre elevada asociada con la toma de medicación neuroléptica.</p> <p>B. Dos (o más) de los siguientes síntomas:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Diaforesis2. Disfagia3. Temblor4. Incontinencia5. Mutismo7. Taquicardia8. Tensión arterial elevada o fluctuante9. Leucocitosis10. Hallazgos analíticos que indican lesión muscular (por ejemplo, elevación de las concentraciones séricas de la creatina-cinasa) <p>C. Los síntomas de criterios A y B no se deben a otra sustancia (por ejemplo, fenciclidina) o a una enfermedad neurológica o médica (por ejemplo, encefalitis vírica)</p> <p>D. Los síntomas de criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno mental (por ejemplo, trastorno del estado de ánimo con síntomas catatónicos)</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Tabla 2: Criterios DSM IV para investigación del Síndrome Neuroléptico Maligno. (7)



Otros autores, citados por Vargas y Gómez también han planteado sus criterios diagnósticos, los cuales son también útiles para definir este padecimiento, estos se ven en las tablas 3 y 4.

Categoría	Manifestaciones
Mayores	Fiebre, rigidez, elevación de las concentraciones de la creatina-cinasa
Menores	Taquicardia, alteraciones de la tensión arterial, alteración de estado de conciencia, diaforesis, leucocitosis

Tabla 3: Criterios de Levenson para diagnóstico de SNM, tomada de Vargas y Gómez (2)

<p>A. Administración de neurolépticos</p> <p>B. Fiebre mayor de 38 grados centígrados</p> <p>C. Rigidez muscular</p> <p>D. Cinco de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cambio de estado mental 2. Temblor 3. Taquicardia 4. Incontinencia 5. Variabilidad en la tensión arterial 6. Acidosis metabólica 7. Taquipnea-hipoxia 8. Creatina-cinasa elevada 9. Diaforesis-sialorrea 10. Leucocitosis 11. Exclusión de otras causas de hipertermia.

Tabla 4: criterios de Caroff para el diagnóstico de SNM, tomada de Adriana Vargas y Carlos Gómez (2)

Ante la sospecha de un SNM, son necesarios los siguientes exámenes de laboratorio:

- Recuento de células blancas (incluido el conteo diferencial).
- Pruebas de función renal.
- Medición de electrolitos.
- Concentración de CPK.
- Mioglobina urinaria.
- Concentraciones séricas de litio, si es el caso.
- Electroencefalograma.
- Tomografía axial computarizada (TAC) cerebral.
- Punción lumbar.

La elevación de la concentración de CPK (mayor a 1.000 UI/L) indica rabdomiolisis. La leucocitosis puede ir desde una discreta elevación hasta 30.000 células/mm³. Se han reportado otras anomalías no específicas, como la discreta elevación de las enzimas hepáticas, transaminasas, lactato deshidrogenasa (LDH) y fosfatasa alcalina (2,5).

Se debe obtener líquido cefalorraquídeo (LCR) para diagnóstico diferencial con infección del sistema nervioso central (SNC). En el síndrome, el LCR generalmente es normal (2).

La TAC cerebral también es normal en estos pacientes. En estudios histopatológicos post mórtem se observan cambios no específicos en el cerebro (2).



DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Es muy importante realizar un adecuado diagnostico diferencial debido a que esta entidad tiene características comunes con una gran cantidad de patologías, y su abordaje adecuado es trascendental en el pronóstico (2,5).

En la tabla 5 se observan los principales diagnósticos diferenciales que se deben tener en cuenta ante un posible Síndrome Neuroléptico Maligno:

Infecciones	Meningitis o encefalitis Síndrome de encefalomiélitis postinfecciosa Abscesos cerebrales Sepsis
Psiquiátricos o neurológicos	Catatonía maligna Delirium agitado Efectos extrapiramidales benignos Estatus epilépticos no convulsivos Lesiones estructurales
Tóxicos	Delirium anticolinérgico Intoxicación con Salicilatos Hipertermia maligna Síndrome serotoninérgico Abuso de sustancias
Endocrina	Tirotoxicosis Feocromocitoma
Ambiental	Golpe de calor

Tabla 5: Diagnostico diferencial del Síndrome neuroléptico Maligno, adaptada de Straw (5)

Particularmente es difícil de hacer la diferencia entre la catatonía maligna y el Síndrome Neuroléptico maligno, por las características comunes que ambos presentan.

Esta semeja al SNM por su presentación con rigidez muscular, hipertermia y acinesia. Su aparición se precede de alteraciones emocionales, sintomatología psicótica, síntomas depresivos, alteración del funcionamiento previo del paciente, ansiedad y agitación aguda, que se da unas dos semanas antes. Posteriormente se asocia con estereotipias coreiformes, hipercinesias primitivas, espasmos y movimientos rítmicos y cíclicos de los brazos (2).

En la catatonía, la hiperactividad e hipertermia típicamente ocurren previas a la administración del neuroléptico, al igual que al desarrollo de la rigidez y el estupor; mientras en el SNM estas características ocurren después de la exposición (2).

Los hallazgos de laboratorio son generalmente normales. La causa de muerte en la catatonía es primariamente por falla respiratoria y circulatoria. El tratamiento de elección es la terapia electroconvulsiva (2).

También sobre todo en adultos mayores puede ser difícil la diferenciación con el síndrome serotoninérgico, el cual se caracteriza por inestabilidad autonómica, reflejos tendinosos aumentados y confusión (3).



Otra condición que puede simular el síndrome neuroléptico maligno es el Síndrome anticolinérgico central el cual se caracteriza por alteraciones en el sensorio y la elevación de la temperatura. El grado de aumento de la temperatura, sin embargo, no es tal alto como en el SNM, y hay ausencia de otras características como diaforesis, rigidez y otros síntomas extrapiramidales, rhabdomiolisis y elevación de la creatinina. En este síndrome los síntomas son primordialmente anticolinérgicos como piel seca, disminución de la sudoración, midriasis, boca seca y retención urinaria. El tratamiento incluye el uso de agentes colinérgicos como la fisostigmina y otras medidas de soporte (2).

De igual manera una condición tal como el Golpe de calor inducido por neurolépticos puede ser similar al SNM. Los neurolépticos predisponen al golpe de calor, por el bloqueo dopaminérgico en los centros efectores autonómicos centrales y el antagonismo colinérgico que altera la disipación del calor por disminución de la sudación. Es más frecuente en la población geriátrica que en pacientes jóvenes. Su riesgo aumenta con el uso concomitante de anticolinérgicos (2).

El cuadro clínico típicamente consiste en un paciente manejado con algún neuroléptico, con historia reciente de exposición al calor, excesivo ejercicio o agitación, acompañada de una inadecuada ingesta de líquidos e inicio súbito de hipertermia, alteración del

estado de conciencia y palidez. A diferencia del SNM, las convulsiones ocurren. En el golpe de calor hay ausencia de rigidez muscular, profusa sudoración y otros movimientos involuntarios (2).

El manejo incluye el rápido enfriamiento y la adecuada reposición de líquidos con el seguimiento de signos vitales y temperatura central (2).

TRATAMIENTO

Este idealmente debe ser manejado en una unidad de cuidado intensivo, eliminando la causa desencadenante lo más pronto posible, ya sea con la eliminación de los medicamentos desencadenantes o con el reinicio de estos si la suspensión fue la causa (2,5).

Se deben instaurar medidas de soporte para el paciente tales como una adecuada hidratación, nutrición, disminución de la temperatura, corrección de alteraciones electrolíticas y soporte ventilatorio, hasta que el paciente tenga la capacidad de ingerir fluidos oralmente y haya normalidad en las funciones cardiorrespiratoria, renal y concentraciones de creatinina-cinasa menores de 1.000 (2).

Se debe vigilar la función respiratoria del paciente y dar soporte ventilatorio cuando sea necesario, así como realizar hemodiálisis si el paciente lo requiere (2).



Dentro del tratamiento farmacológico se han utilizado los agonistas dopaminérgicos como bromocriptina, amantadina, apomorfina, lisuride y levodopa-carbidopa y relajantes musculares como el dantrolene (2).

La bromocriptina es la primera elección, e inicia con dosis de 2,5 mg dos a tres veces al día. Si se requiere, se lleva a una dosis total de 4,5 mg al día. Sus efectos adversos son náuseas, vómito, psicosis y alteraciones del estado mental. Por no tener presentación inyectable, puede usarse sólo oralmente, por medio de una sonda nasogástrica. En general los pacientes psicóticos la toleran bien y se ha utilizado, sobre todo, en el manejo de casos leves a moderados de SNM (2).

El dantrolene es un relajante muscular efectivo en la hipertermia maligna. Se recomienda específicamente en hipertermia grave, con precaución por casos reportados de hepatitis con dosis altas (mayores a 10 mg/kg/día). Se administra de forma intravenosa, en dosis de 2-3 mg/kg/día, sin exceder los 10 mg/kg, o en bolos de 1 a 10 mg/kg, así como en dosis orales divididas entre 50 y 600 mg/día. El dantrolene interactúa con el verapamil (bloqueador de los canales de calcio) y otros antagonistas del calcio, y puede llevar a la fibrilación ventricular) (2).

Más recientemente se reporta el uso e terapia electroconvulsiva TEC en el manejo de pacientes con SNM, sobre todo en los casos

refractarios al tratamiento, en un rango de 10 sesiones, donde incluso a la tercera o cuarta sesión ya se ha notado mejoría; se han reportado pocos casos de arritmias asociadas a TEC en estos pacientes (1,2).

COMPLICACIONES

Son de tipo deshidratación asociada a la pobre ingesta de líquidos, también la rigidez puede llevar a rhabdomiolisis que puede desencadenar una insuficiencia renal aguda, además la falla ventilatoria secundaria a una bronco aspiración y neumonía por problemas de la deglución y la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar por la rigidez y la inmovilización (2).

También se han descrito por Vargas y Gómez alteraciones cognitivas como síndrome amnésico, mayor desarrollo de demencia a largo plazo o mayor deterioro en los casos de una demencia preexistente, así como reportes de alteraciones electroencefalográficas con alteraciones en las ondas theta, con complejos lentos e irregulares con TAC y RMN normales (2).

Se ha descrito por estos mismos autores que los pacientes orgánicos han presentado una mayor incidencia de secuelas luego de desarrollar un SNM (2).

En otros pacientes se ha visto el desarrollo de síntomas parkinsonianos luego del síndrome, y en algunos casos se han descrito neuropatías periféricas asociadas posteriores a este síndrome (2).



Se describe por Smith que para reinicio del manejo con antipsicóticos en estos pacientes se debe esperar al menos dos semanas desde la remisión del Síndrome (4).

CONCLUSIONES

En esta revisión se ha logrado observar la una gran cantidad de características fisiopatológicas y clínicas del SNM, las cuales favorecen no solo la comprensión de otros fenómenos, que se observan sino de que manera pueden ser abordadas.

Por otro lado, queda claro la necesidad de que se le dé a este síndrome un manejo apropiado y oportuno, con alguna de las modalidades de terapia que se disponen, para evitar complicaciones que pueden ser potencialmente letales.

A la luz de una mejor comprensión de la enfermedad, se pueden desarrollar diferentes investigaciones que dejen más claro el papel de ciertos mecanismos fisiopatológicos, que a su vez se orienten a nuevas modalidades de abordaje.

BIBLIOGRAFIA

1. Strawn J et al. Neuroleptic Malignant Syndrome. *Am J Psychiatry* 2007; 164(6): 870-876
2. Vargas A, Gómez C. Síndrome neuroléptico maligno. *Rev. Colomb. Psiquiat* 2007; 36 (1):101-125
3. Borja B, Santos C, Gade S. Psychiatric Emergencies in the Geriatric Population. *Clin Geriatr Med* 2007; 23: 391-400
4. Smith F, Wittmann C, Stern T, Medical Complications of Psychiatric Treatment. *Crit Care Clin* 2008; 24: 635–656
5. Reyes N. Síndrome neuroléptico maligno (SNM): otras posibilidades diagnósticas. *Rev. Colomb. Psiquiat* 2005; 34(1): 125-136
6. Ananth J, Paramesaran S, Gunatilake S, Burgoyne K, Sidhom T Neuroleptic Malignant Syndrome and Atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (4): 464-470
7. Asociación Americana de Psiquiatría. Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM IV TR) Barcelona: Masson 1992 755-758