

# 13 Síndrome neuroléptico maligno

Gabriel Arango

## Introducción

El síndrome neuroléptico maligno (SNM), fue descrito por primera vez en 1960 por Delay y colaboradores, durante los primeros ensayos clínicos con haloperidol. Pero fue hacia 1980, gracias a la publicación de cientos de casos, que se logró definir y entender claramente esta entidad, al igual que sus factores de riesgo y su tratamiento.

El SNM, es una de las reacciones a medicamentos más severas conocidas y si no es reconocido y tratado a tiempo pone en grave peligro la vida del paciente. Por su baja frecuencia esta entidad es desconocida por buena parte del personal médico y paramédico lo que dificulta su diagnóstico temprano y tratamiento apropiado.

## Definición

El DSM-IV define como características principales del SNM la presencia de rigidez muscular, asociada a elevación de la temperatura en un individuo en tratamiento con medicación neuroléptica, que se deben acompañar de dos o más de los síntomas referidos en la tabla 1. Para su adecuado diagnóstico se debe descartar exposición a otro tipo de medicaciones como fenciclidina o la presencia de causas diferentes de fiebre (sepsis) o una enfermedad del sistema nervioso central (encefalitis viral). La temperatura puede elevarse a más

de 40°C y la CPK a más de 16.000 UI, lo que puede causar daño renal con mioglobinuria, que es una de las complicaciones más temidas y lesivas en esta entidad.

## Epidemiología

El SNM ocurre en 0,2% de los pacientes tratados con neurolépticos. La mortalidad está entre 10 y 38%. Su frecuencia

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos para SNM según el DSM IV-TR

- |   |
|---|
| <p>A. Desarrollo de severa rigidez muscular y temperaturas elevadas asociadas al uso de medicaciones neurolépticas.</p> <p>B. Presencia de dos o más de los síntomas siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diaforesis</li> <li>2. Disfagia</li> <li>3. Temblor</li> <li>4. Incontinencia</li> <li>5. Cambios en el nivel de conciencia (desde confusión hasta coma)</li> <li>6. Mutismo</li> <li>7. Taquicardia</li> <li>8. Presión arterial elevada o lábil</li> <li>9. Leucocitosis</li> <li>10. Evidencia por laboratorio de daño muscular (CPK elevada entre otros)</li> </ol> <p>C. Los síntomas de los criterios A y B no se deben a otras sustancias (fenciclidina entre otras) o a una condición neurológica o médica general (encefalitis virales entre otras)</p> <p>D. Los síntomas de los criterios A y B, no corresponden a un trastorno mental (Alteración del humor con características catatónicas, entre otras).</p> |
|---|

es similar en ambos sexos y grupos de edad. En general no hay influencias medioambientales para el desarrollo de esta entidad, todo parece corresponder a una susceptibilidad personal, cuyo mecanismo aún no se conoce; el 17% de los pacientes con SNM ya han experimentado una reacción similar en un tratamiento previo. Sin embargo, hay algunos factores que pueden aumentar este riesgo idiosincrático, entre los que se incluyen: enfermedades psiquiátricas con catatonía asociada, compromiso previo de las estructuras gangliobasales de cualquier etiología, cansancio extremo, deshidratación y agitación

Dentro de las medicaciones que causan este síndrome se encuentran todas aquellas que bloqueen el receptor D2 para dopamina, lo cual incluye a todos los antipsicóticos típicos y atípicos, proclorperazina, metoclopramida (antieméticos), droperidol (anestésico), prometazina (sedante), entre otros. También se han reportado otros medicamentos como antidepressivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina, litio, reserpina y tetrabenazina. En pacientes con enfermedad de Parkinson, la suspensión abrupta del tratamiento dopaminérgico puede desencadenar un SNM.

No hay un efecto claro de la dosis de las medicaciones causantes, en general todos los casos ocurren con el uso de neurolepticos en rango terapéutico. La titulación rápida de la dosis, el uso repetido por vía parenteral y las dosis más altas son más comunes en los afectados que en los controles. La información disponible no permite advertir si el uso de medicación concomitante como litio o antiparkinsonianos incrementa el riesgo de padecer esta complicación.

A pesar de los posibles factores de riesgo descritos, la baja incidencia de este síndrome hace que las medicaciones causantes se puedan usar con tranquilidad cuando un paciente las

requiera bajo el más estricto criterio médico, pero siempre se debe vigilar si se presentan síntomas sugestivos para hacer un diagnóstico temprano y un tratamiento rápido y adecuado.

## Fisiopatología

El bloqueo de los receptores D2 postsinápticos es el mecanismo común a todas las medicaciones que tienen potencial de generar el SNM, además éste es más frecuente con los bloqueadores D2 más potentes, con dosis más altas y repetidas de medicamentos y administración parenteral. Adicionalmente los agonistas dopaminérgicos son útiles en el tratamiento del SNM. En algunos estudios se ha encontrado que el líquido cefalorraquídeo de los afectados muestra una cantidad disminuida de metabolitos de la dopamina, lo que indica hipoactividad dopaminérgica. También se ha postulado que los cambios en las vías dopaminérgicas en respuesta a estrés de cualquier origen, puede facilitar la aparición del SNM.

## Cuadro clínico

Las características del SNM son en general las mismas sin importar el agente causante (tabla 2). Sus manifestaciones principales son: fiebre, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, confusión o alteración de la conciencia.

En cerca de 80% de los casos las alteraciones mentales o la rigidez preceden a la hipertermia y a la disfunción autonómica; 70% de los afectados presentan la siguiente secuencia de síntomas: 1) Cambios mentales, 2) Rigidez, 3) Hipertermia, 4) Disfunción autonómica. La rigidez es de predominio axial y puede ser tan severa que lleva al paciente a una posición de opistótonos. La fiebre

**Tabla 2.** Signos y síntomas que hacen sospechar SNM de manera precoz.

<p>Actualmente se describen una serie de signos tempranos de esta entidad que son:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obnubilación</li> <li>• Catatonia</li> <li>• Taquicardia</li> <li>• Taquipnea</li> <li>• Labilidad de la presión arterial</li> <li>• Disartria</li> <li>• Disfagia</li> <li>• Diaforesis</li> <li>• Sialorrea</li> <li>• Incontinencia</li> <li>• Rigidez</li> <li>• Mioclonías</li> <li>• Temblor</li> <li>• Elevaciones leves de la CPK sérica.</li> </ul>
--

generalmente es 38°C o mayor.

La presencia de alguno de estos síntomas no hace el diagnóstico, pero si advierte al médico la necesidad de seguir estrechamente al paciente que los presente, buscando la aparición de nuevos síntomas que sugieran o confirmen el SNM, para tomar decisiones terapéuticas, como suspender o continuar la medicación causante.

En la tabla 3 se resumen los principales síntomas del SNM y su frecuencia.

No siempre se encuentran todos los síntomas descritos, incluso hay reportes de pacientes que mueren como consecuencia de esta entidad que nunca desarrollaron rigidez, lo que en ocasiones dificulta el reconocimiento del SNM, especialmente en sus formas leves. Hoy día se considera que para su diagnóstico deben observarse tres de las cuatro características principales (Fiebre, inestabilidad autonómica, rigidez y alteración de la conciencia) por lo menos durante un día.

Se debe sospechar SNM en todo paciente que esté recibiendo neurolépticos y presente fiebre de origen desconocido, especialmente si está

en el primer mes de tratamiento o se ajustó recientemente la dosis de la medicación.

Como hallazgos paraclínicos se encuentra leucocitosis, que puede ser muy severa y elevación de la CPK por contracción muscular sostenida. El paciente puede llegar a desarrollar rabdomiolisis la cual puede causar, en combinación con la deshidratación, falla renal aguda. Los valores de CPK generalmente llegan a 2.000 UI/L, pero pueden llegar hasta 15.000 o 20.000 UI/L.

El 16% de los pacientes hincan los síntomas de SNM en las primeras 24 horas de iniciado el medicamento, 66% durante la primera semana y prácticamente todos lo hacen en el primer mes de tratamiento. Una vez se suspende la medicación, se autolimita el problema y se inicia la recuperación que suele ser de siete a diez días; 63% se ha

**Tabla 3.** Manifestaciones clínicas del SNM y su frecuencia

Manifestación	Frecuencia (%)
<b>Hallazgos sistémicos</b>	
Fiebre	100
Taquicardia	69
Diaforesis	60
Labilidad de tensión arterial	54
Taquipnea	25
Retención urinaria	-
<b>Alteraciones del Movimiento</b>	
Rigidez	98
Temblor	56
Distonía	27
Corea	15
Crisis oculógiras	6
<b>Otros hallazgos neurológicos</b>	
Disfagia	40
Mutismo aquinético	38
Estupor	27
Coma	27
Alteración de Reflejos	-
Signo de Babinski	-

recuperado en la primera semana y 100% en el primer mes, es de aclarar que estas cifras no tienen en cuenta las complicaciones del SNM.

Cuando la causa de esta complicación es secundaria al uso de neurolépticos de depósito, su curso es más largo, generalmente el doble de lo usual. Algunos pacientes pueden persistir con rigidez parkinsoniana residual por semanas o meses, requiriendo tratamiento adicional con agonistas de dopamina o terapia electroconvulsiva.

A pesar que hay mayor familiaridad por esta entidad hoy día y es posible hacer un diagnóstico temprano, hay pacientes que no se recuperan y fallecen. Las causas más comunes de muerte son:

- Paro cardiorrespiratorio secundario a disautonomía
- Neumonía por aspiración
- Tromboembolismo pulmonar
- Falla renal por mioglobinuria
- Coagulación intravascular diseminada
- Falla cardíaca

Son raras las secuelas asociadas directamente al SNM, algunos pacientes presentan alteraciones extrapiramidales o cerebelosas, neuropatía periférica, miopatía y contracturas permanentes.

## Diagnóstico diferencial

Existen pocas entidades que pueden imitar los síntomas del SNM, todos los pacientes con sospecha de esta entidad

requieren una valoración Neurológica y Psiquiátrica completa que permita descartar una causa diferente a los síntomas. De acuerdo a las sospechas clínicas se deberán realizar estudios de toxicología en sangre o en orina, estudio del líquido cefalorraquídeo, imágenes diagnósticas, química sanguínea, función renal o hemograma (tabla 4).

El síndrome serotoninérgico es similar en algunos aspectos al SNM, está asociado a medicaciones que actúan aumentando los niveles de serotonina cerebral. Los más severos son secundarios al uso de inhibidores de la Monoamino-oxidasa, que se presenta como un estado hipermetabólico similar al SNM, aunque no tan severo, que en la mayoría de ocasiones se limita a un delirium agitado de corta duración. También puede observarse cuando se mezclan atípicos con inhibidores selectivos de la recepción de serotonina.

## Tratamiento

Las bases del tratamiento del SNM se pueden resumir en cuatro puntos (tabla 5):

- Disminución de factores de riesgo
- Diagnóstico temprano
- Suspensión de la medicación neuroléptica
- Hospitalización en cuidado Intensivo.

Debido a las complicaciones que pueden ocurrir que incluyen disautonomía, rigidez severa con rhabdmiolisis, hipertermia severa, broncoaspiración,

**Tabla 4.** Diagnóstico diferencial del SNM.

<i>Enfermedades primarias del Sistema Nervioso Central</i>	<i>Encefalitis virales, trauma, tumores, estado de mal epiléptico, enfermedad cerebro vascular, catatonía letal idiopática, hipertermia maligna</i>
<i>Entidades sistémicas</i>	<i>Infección, golpe de calor, deshidratación, tóxicos, otras drogas, enfermedades autoinmunes, endocrinopatías</i>

**Tabla 5.** Dosis recomendadas para el manejo específico del SNM.

- Lorazepam 1 a 2 mg c/8 horas IM, IV o por vía oral
- Bromocriptina 2,5 a 5 mg c/8 horas por sonda nasogástrica o vía oral
- Amantadina 200 a 400 mg día en 2 dosis, vía oral, por SNG o IV
- Dantrolene 1 – 2,5 mg/kg IV, mantenimiento 1mg/kg cada 6 horas
- Terapia electroconvulsiva 6 a 10 tratamientos bilaterales

disfagia, todos los pacientes con este diagnóstico, sin excepción, se deben manejar en una unidad de cuidados intensivos, por lo menos hasta que se estabilicen los síntomas e inicie la mejoría.

Un adecuado manejo con líquidos endovenosos, con monitoría diaria de la CPK, en general es suficiente para prevenir la falla renal por mioglobinuria. En algunos casos se debe recurrir a la relajación neuromuscular para limitar el daño muscular y la liberación masiva de proteínas, lo que también permite controlar el patrón ventilatorio. La hipotermia severa se debe manejar de forma agresiva con medios físicos para prevenir daño cerebral. Se debe hacer un manejo óptimo de la vía aérea para prevenir complicaciones, si hay disfagia se debe pasar sonda nasogástrica o avanzada a duodeno para alimentación.

En la gran mayoría de los pacientes sólo se requiere observación, monitoría y soporte en UCI, con prevención en manejo de las complicaciones. En los casos moderados – severos existen varias opciones de tratamiento como son el uso de benzodiacepinas como el lorazepam; bromocriptina, amantadina, dantrolene o terapia electroconvulsiva. No hay evidencia de gran peso en la literatura, ya que por la baja frecuencia

de este síndrome, no hay grandes ensayos clínicos, pero los reportes han logrado mostrar la utilidad de éstas. Las benzodicepinas son útiles en el manejo inicial, fáciles de manejar y controlan la rigidez del paciente. La amantadina o la bromocriptina son el siguiente paso en el manejo del SNM moderado. El Dantrolene es útil cuando existe hipotermia severa y ha demostrado un rápido control de ésta. Estos medicamentos son útiles si se inician en los primeros días de evolución del SNM. La terapia electroconvulsiva es el único tratamiento que ha demostrado efectividad si se inicia tardíamente o cuando las otras terapias específicas fallan, también se indica si se sospecha como diagnóstico diferencial la catatonía letal idiopática, cuando predomina la catatonía sobre otros síntomas o si persisten síntomas catatónicos o psicóticos luego de la resolución del SNM.

## Lecturas recomendadas

- Caroff SN, Mann SC, Gliatto MF, Sullivan KA, Campbell EC. Psychiatric manifestations of acute viral encephalitis. *Psychiatric Annals* 2001; 31: 193-204.
- Caroff SN, Mann SC, Keck PE Jr, Francis A. Residual catatonic state following neuroleptic malignant syndrome. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2000; 20: 257-259.
- Caroff SN, Rosenberg H, Mann, campbell EC, Gliatto MF, Sullivan KA. Neuroleptic malignant syndrome in the perioperative setting. *American Journal of Anesthesiology* 2001; 28: 387-393.
- Davis JM, Caroff SN, Mann SC. Treatment of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatric Annals* 2000; 30: 325-331.
- Keck PE Jr, Arnold LM. The serotonin syndrome. *Psychiatric Annals* 2000; 30: 333-343.
- Mann SC, Caroff SN, Fricchione G, Campbell EC. Central dopamine hypoactivity and the pathogenesis of the neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatric Annals* 2000; 30: 363-374.
- Navas C, González J. Manejo de síndromes neurotóxicos en la unidad de cuidado intensivo. En Uribe MG (ed). *Neurotoxicología*, Bogotá, D.C. Exlibris Editores S.A. Asociación Colombiana de Neurología 2001: 259-286.
- Uribe MG, Llanos A. Neurotoxicidad por depresores del sistema nervioso central. En: Uribe MG (ed). *Neurotoxicología*, Bogotá, D.C. Exlibris Editores S.A. Asociación Colombiana de Neurología 2001: 11-34.