



Síndrome neuroléptico maligno

Neuroleptic malignant syndrome

María José Ortega Chavarría,* Enrique Díaz Greene,† Federico Rodríguez Weber‡

Resumen

Descrita por primera vez en 1960 por Delay y colaboradores, se trata de una patología de presentación rara, pero potencialmente mortal. Es característica la manifestación de hipertermia, alteración del estado neurológico, rigidez muscular y disautonomía. Es una reacción de idiosincrasia secundaria a la administración de fármacos del grupo de los neurolépticos, se relacionan con más frecuencia los que actúan en los receptores dopaminérgicos tipo 2. El tratamiento consiste en discontinuar el fármaco desencadenante, manejo de soporte hemodinámico y prevención de complicaciones. La mortalidad resulta de las manifestaciones clínicas y las complicaciones sistémicas. Se presenta un caso de paciente femenino con antecedente de trastorno depresivo mayor y trastorno de ansiedad generalizada, ingresa al Servicio de Urgencias con datos sugerentes de síndrome neuroléptico maligno posterior a la ingesta de múltiples medicamentos de forma intencional. Se le admite para vigilancia intrahospitalaria.

Palabras clave: Síndrome neuroléptico maligno, hipertermia, fármacos dopaminérgicos, rhabdomiólisis.

Summary

Initially described in 1960 by Delay et al; it is a rare but potentially deadly. The presentation of hypothermia, alterations in consciousness levels, muscular rigidity and disautonomy are characteristic. It's a secondary idiosyncratic response to the administration of neuroleptics, most frequently related with the administration of medications acting upon type 2 dopaminergic receptors. Treatment consists of discontinuing the drug, hemodynamic support and complication prevention. Mortality results from systemic complications and clinical manifestations. We present a case, a female patient with past medical history of major depressive disorder and generalized anxiety, she is admitted to the emergency room with clinical signs suggestive of malignant neuroleptic syndrome caused by intentional ingestion of multiple drugs; she is admitted to hospital for close monitorization.

Keywords: Neuroleptic malignant syndrome, hyperthermia, dopaminergic drugs, rhabdomyolysis.

INTRODUCCIÓN

Cuando fue descrito por primera vez en 1960 por Delay y colaboradores, lo nombraron síndrome hipertónico aquinético, en la actualidad recibe el nombre de síndrome neuroléptico maligno. Es una patología de manifestación rara, pero potencialmente mortal. La presentación clínica se asocia con hipertermia, alteración del estado neurológico,

rigidez muscular y disautonomía, todo estos elementos en un contexto de estado hipermetabólico. Es una reacción de idiosincrasia secundaria a la administración de fármacos del grupo de los neurolépticos, que se relacionan más a menudo con aquéllos que actúan en los receptores dopaminérgicos tipo 2. Entre los más representativos se encuentran la clorpromazina y el haloperidol, la incidencia de presentación con el uso de estos fármacos es de 0.02 a 2.4% de acuerdo con diferentes reportes. El tratamiento consiste en discontinuar el fármaco desencadenante, manejo de soporte hemodinámico y vigilancia neurológica; en casos refractarios se utiliza la bromocriptina y dantroleno. La mortalidad resulta de las manifestaciones clínicas y las complicaciones sistémicas; según cifras actuales, se presenta hasta en 20% de los pacientes.

* Residente de Medicina Interna.

† Profesor Titular del Curso de Medicina Interna.

‡ Profesor adjunto del Curso de Medicina Interna.

Hospital Ángeles Pedregal, Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle, Ciudad de México.

Correspondencia:

Federico Rodríguez Weber
Correo electrónico: fweber@saludangeles.com

Aceptado: 20-02-2019.

www.medigraphic.com/actamedica

CASO CLÍNICO

Se expone el caso de una paciente de 47 años, originaria de la Ciudad de México con antecedente de hábito tabáquico con índice de 46 paquetes/año; etilismo intenso suspen-

dido dos años previos por medio de apoyo psicofarmacológico; trastorno depresivo mayor y trastorno de ansiedad generalizada diagnosticado en 2001 en tratamiento con venlafaxina 75 mg vía oral cada 24 horas, gabapentina 300 mg VO c/12 h, clonazepam gotas vía oral (sin especificar posología ni dosis), quetiapina 300 mg VO (sin especificar posología); además de hipotiroidismo primario en tratamiento con levotiroxina 100 µg vía oral cada 24 horas y síndrome metabólico en tratamiento con metformina 500 mg vía oral cada 12 horas.

Inicia su padecimiento actual ocho horas previas al ingreso, posterior a la ingesta conjunta y a dosis no especificadas de sus medicamentos. Inició de manera progresiva con desorientación en tiempo y espacio, hipertermia de 38.6 °C, disartria, rigidez muscular y temblor muscular distal fino, razón por la que fue trasladada al Servicio de Urgencias del Hospital Ángeles Pedregal.

Durante su valoración en el Servicio de Urgencias, cuatro horas posteriores al inicio de los síntomas, se recibe con taquicardia y taquipnea, tensión arterial media de 100 mmHg, temperatura de 38.6 °C con saturación de oxígeno al 80% al aire ambiente. Encontrándose poco cooperadora, inatenta, con habla incongruente e incoherente, palidez de tegumentos, precordio rítmico, hipoaeración basal bilateral, peristalsis hipoactiva con rigidez muscular en las cuatro extremidades. Se inició hidratación endovenosa con solución Hartmann 1000 cm³ a 166 cm³/h, por exámenes de laboratorio con leucocitosis 11.7 10³/µL, neutrofilia 9.83 10³/µL, hiperglicemia de 192 mg/dL, perfil hepático con patrón colestásico (fosfatasa alcalina 119 U/L, TGP 133 U/L, TGO 153 U/L, DHL 921 U/L), tiempos de coagulación dentro de parámetros normales y elevación de creatina fosfoquinasa de 970 U/L. Gasometría con (pH 7.46, pCO₂ 33.6 mmHg, pO₂ 26.2 mmHg, SaO₂ 86.5%, K 3.6 mEq/L, Ca 1.1 mg/dL, Cl 111 mEq/L, glucosa 141 mg/dL, lactato 1.4 mmol/L, HCO₃ 23.7 mmol/L, anión gap 6.2 mEq/L, Osm 282.6 mOsm/L), radiografía de tórax portátil con patrón nodular difuso con atelectasias en lóbulos inferiores, electrocardiograma con taquicardia sinusal con respuesta ventricular media de 137 lpm, aQRS +100° sin datos de bloqueo, isquemia o lesión. Por los datos clínicos, CPK elevada y antecedente de ingesta de antipsicóticos, se decide ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos con diagnóstico de síndrome neuroléptico maligno para hidratación parenteral, se agregó manejo con bicarbonato de sodio para mantener pH urinario alcalino como parte del manejo preventivo para rabdomiólisis.

Durante su estancia se mantiene con somnolencia, hipertermia cuantificada en 38.6 °C, taquipnea 24 rpm, saturación de 96% con oxígeno suplementario (FiO₂ 33%). Controles gasométricos con alcalosis metabólica de anión gap normal, sin hiperlactatemia, presencia de ansiedad,

hiperactividad y temblor distal que se manejó con lorazepam 1 mg cada 8 horas. Disminución paulatina de los niveles de enzimas musculares (CPK 2,409 U/L y CPKMB 79), examen toxicológico sin datos de intoxicación por benzodiacepinas por lo que se asocia toxicidad a olanzapina y quetiapina. Debido a que la paciente presentó buena evolución, manteniendo estabilidad hemodinámica y sin datos de rabdomiólisis se decide su egreso a piso de hospitalización y posterior traslado a Unidad de Cuidados Psiquiátricos. Se presenta la siguiente revisión para enfatizar la utilidad del diagnóstico del síndrome tóxico, así como para correlacionar la etiopatogenia, clínica y manejo del síndrome neuroléptico maligno.

DISCUSIÓN

El síndrome neuroléptico maligno descrito por primera vez por Delay y colaboradores en 1960, es una patología de presentación rara, pero potencialmente mortal. El cuadro clínico característico se asocia con alteraciones neurológicas, rigidez muscular, datos clínicos de disautonomía e hipertermia posterior a la administración de fármacos neurolépticos, de acuerdo con datos que proporcionó la paciente. Es una reacción de idiosincrasia, por lo tanto no es una reacción dosis-dependiente, de ocurrencia frecuente durante el transoperatorio o postoperatorio, en estos casos el cuadro clínico es indistinguible de la hipertermia maligna.¹ Los fármacos que con más frecuencia están relacionados son los que actúan a nivel de los receptores dopaminérgicos tipo 2 y de éstos, los que han mostrado mayor incidencia son la clorpromazina y el haloperidol con 0.02%-2.4% de los casos.²⁻⁴

La población de mayor riesgo son los adultos jóvenes (edad media de 40 años) y dentro de ésta los hombres son, de manera leve, los más afectados; aunque se ha descrito en todos los grupos etarios sin que la edad sea un factor asociado a morbimortalidad, la asociación familiar es clara.⁵⁻⁷ El tratamiento por patología psiquiatría de forma crónica, catatonía aguda y agitación psicomotriz extrema también se consideran factores de riesgo, ya que estas condiciones se asocian con dosis más altas de medicamento.^{8,9} Como se mencionó en la descripción del caso, la paciente se encontraba en la edad promedio, con tratamiento crónico de dos patologías psiquiátricas, además de la ingesta de más de dos medicamentos de los que se encuentran relacionados con el desarrollo de este síndrome (*Tabla 1*).

El consumo de medicamentos, el abuso de otras drogas legales y/o ilícitas, alguna enfermedad neurológica o enfermedad aguda (ejemplo, trauma, cirugía o infección), así como deshidratación, son factores de riesgo relacionados, pero no se cuenta con suficiente evidencia científica para considerarlos causales.^{4,10}

Tabla 1: Fármacos asociados con síndrome neuroléptico maligno.

Neurolépticos típicos	Neurolépticos atípicos	Antieméticos	Otros
Haloperidol	Olanzapina	Droperidol	Litio
Clorpromazina	Clozapina	Domperidona	Trimipramina
Bromperidol	Risperidona	Metoclopramida	Reserpina
Tioridazina	Quetiapina	Proclorperazina	Amoxapina
Promazina	Amisulpride		Tetrabenazina

La fisiopatología es compleja y al momento poco comprendida. La alteración ya sea por interrupción o por desequilibrio de la actividad dopaminérgica, principalmente receptores D2, dentro de las vías túbulo infundibulares entre el hipotálamo y la hipófisis son causantes de disturbios autonómicos.^{11,12} La alteración en el nivel de conciencia puede deberse a alteraciones en estructuras límbicas y de la corteza frontal. El estado catabólico es responsable de la hipertermia. A nivel muscular se han postulado mecanismos alterados relacionados al calcio o posible acción tóxica directa sobre el sistema musculoesquelético.¹³⁻¹⁶

La presentación es insidiosa dentro de las primeras 24 a 72 horas posteriores a la exposición, se caracteriza por la presencia de fiebre, rigidez muscular, alteración del estado neurológico y alteraciones autonómicas.¹⁷ La fiebre es una característica invariable que por lo regular excede los 40 °C hasta en 40% de los casos, la rigidez muscular es generalizada y es probable que esté relacionada con el signo de rueda dentada; puede acompañarse de temblores y/o mioclonías; otras disfunciones neurológicas asociadas son la presencia de discinesia, disfagia, mutismo, afonía, hiperreflexia, ataxia hipotonía, nistagmos, parkinsonismo y disartria.¹⁸ De la lista anterior, la paciente presentaba disfunciones neurológicas típicas y características del síndrome en cuestión. Los criterios diagnósticos sugeridos según el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-V) son los siguientes:

Criterios mayores (se requiere de todos)	Otros criterios (al menos 2)
<ul style="list-style-type: none"> Exposición a agente bloqueador de dopamina Rigidez muscular severa Fiebre 	<ul style="list-style-type: none"> Diaforesis Disfagia Temblores Incontinencia Alteración del estado de alerta

- Mutismo
- Taquicardia
- Elevación de tensión arterial
- Leucocitosis
- Elevación de creatina fosfocinasa (CPK)

Antes de administrar neurolépticos se debe tener una indicación clara y bien documentada, además de efectuarse un interrogatorio sobre los fármacos que toma de forma rutinaria el paciente, examen físico y estudios de extensión.⁸ El diagnóstico es clínico con apoyo de exámenes de laboratorio consistentes con datos de rhabdomiólisis, con niveles de CPK elevados (> 1,000 U/l) hasta en 95% de los pacientes se asocia con disminución de la función renal y presencia de mioglobinuria. Con frecuencia se encuentran cifras de leucocitos entre 10-40 mil/mm³ con desviación a la izquierda y elevación de otras enzimas séricas como transaminasas, ácido láctico, deshidrogenasa láctica y aldolasa. Los niveles elevados de CPK que se correlacionan con la gravedad del cuadro.^{16,19}

El tratamiento va encaminado a reducir los factores de riesgo y suspensión en la administración de neurolépticos, así como la instalación oportuna de tratamiento de sostén. Se debe tener como objetivo la recuperación del equilibrio hidroelectrolítico, la reducción de la hipertermia y el sostén ventilatorio y cardiovascular de ser necesario. Debe considerarse que dentro de las complicaciones se encuentra la insuficiencia cardíaca, pulmonar o renal, neumonía por broncoaspiración, tromboembolia pulmonar y coagulación intravascular diseminada secundaria a sepsis. El tratamiento de la hipertermia se puede manejar con medios físicos como son el uso de compresas frías, lavados gástricos, rectales y vesicales con suero fisiológico frío, si la temperatura excede los 38 °C deben extremarse precauciones para evitar la hipotermia. El uso de relajantes musculares no despolarizantes disminuye el consumo de oxígeno asociado con la presencia de escalofríos. El volumen urinario se debe mantener en 2 mL/kg/hora para evitar la lesión tubular renal por mioglobinas, en ocasiones será necesaria la administración de diuréticos osmóticos o de asa. El uso de dantroleno es útil como relajante muscular, aunque potencialmente hepatotóxico, este fármaco lleva a una disminución en el metabolismo muscular y la termogénesis, se recomiendan dosis de 6 mg/kg/día por tiempo prolongado (hasta 28 días) con reducción gradual de la dosis, pudiendo ser administrada vía oral a partir del día 14.¹⁶⁻²⁰ Otros fármacos que han mostrado utilidad en el tratamiento son la bromocriptina y la amantadina, ambos producen un aumento en los niveles de dopamina a nivel central y reducen el tiempo de respuesta clínica al trata-

Tabla 2: Diagnósticos diferenciales.

Trastornos primarios del SNC	Trastornos sistémicos
<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones: encefalitis viral, VIH • Neoplasias • Enfermedades cerebrovasculares • Traumatismos craneoencefálicos • Crisis convulsivas • Psicosis en su variedad catatónica 	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones • Alteraciones metabólicas • Feocromocitoma • Golpe de calor • Enfermedades autoinmunes • Toxinas exógenas • Fármacos: anticolinérgicos, sedantes, salicilatos, inhibidores de monoamino oxidasa

miento. El uso de benzodiazepinas es útil para el control de la agitación y reversión de catatonía, aunque muestran un efecto breve en el tiempo. El uso de plasmaféresis también se encuentra descrito, los fármacos neurolépticos muestran una alta afinidad a las proteínas del plasma y no se remueven con el uso de diálisis.^{21,22} Durante el tratamiento de la paciente, se realizaron las medidas indicadas para soporte hemodinámico, con prevención de deterioro renal secundario a rabdomiólisis, con uso de benzodiazepinas y manejo de desequilibrio ácido-base y electrolítico.

Existen factores de recurrencia, los principales son: el reinicio del tratamiento en un lapso menor a dos semanas del fármaco desencadenante y discontinuación abrupta de agentes dopaminérgicos. Es prudente introducir de manera gradual fármacos de menor potencia y titulaciones de dosis bajas si es que es inminente la continuación del tratamiento con antineurolépticos.¹⁸

El síndrome neuroléptico maligno ha de considerarse un diagnóstico de exclusión. Se enlistan los diagnósticos diferenciales en la [Tabla 2](#). En este caso uno de los diagnósticos diferenciales a descartar era la presencia del síndrome serotoninérgico el cual es una reacción dosis-dependiente. Desde el aspecto fisiopatológico existe una excesiva transmisión a nivel sistémico de serotonina, no se encuentra identificado un receptor específico de los siete subtipos distintos (5 HT1-7), clínicamente se presenta con la triada de alteración del estado de conciencia, compromiso del sistema neuromuscular e hiperactividad autonómica, sin presencia de elevación térmica. Se debe sospechar cuando exista uso o abuso de fármacos por serotoninérgicos y de manera primordial los inhibidores de recaptura de serotonina.^{23,24}

La defunción resulta de las manifestaciones clínicas y las complicaciones sistémicas secundarias al síndrome neuroléptico maligno, en la década de los 60 era de hasta

75%.²⁵ En la actualidad sólo 20% de los casos presentan desenlaces fatales, esto seguramente asociado a un diagnóstico más precoz, intervenciones más efectivas y mayor sospecha diagnóstica.²⁶

REFERENCIAS

1. Caroff SN, Mann SC, Campbell EC. Hipertermia y síndrome maligno ocasionado por neurolépticos. *Anesth Clin North Am*. 1994; 3: 523-543.
2. Gelenberg AJ, Bellinghausen B, Wojcik JD, Falk WE, Sachs GS. A prospective survey of neuroleptic malignant syndrome in a short-term psychiatric hospital. *Am J Psychiatry*. 1988; 145 (4): 517-518.
3. Hermesh H, Aizenberg D, Lapidot M, Munitz H. Risk of malignant hyperthermia among patients with neuroleptic malignant syndrome and their families. *Am J Psychiatry*. 1988; 145 (11): 1431-1434.
4. Adityanjee, Aderibigbe YA, Mathews T. Epidemiology of neuroleptic malignant syndrome. *Clin Neuropharmacol*. 1999; 22 (3): 151-158.
5. Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 1985; 142 (10): 1137-1145.
6. Nimmo SM, Kennedy BW, Tullett WM, Blyth AS, Dougall JR. Drug-induced hyperthermia. *Anaesthesia*. 1993; 48: 892-895.
7. Velamoor VR. Neuroleptic malignant syndrome. Recognition, prevention and management. *Drug Saf*. 1998; 19 (1): 73-82.
8. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am*. 1993; 77 (1): 185-202.
9. Keck PE Jr, Pope HG Jr, Cohen BM, McElroy SL, Nierenberg AA. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. A case-control study. *Arch Gen Psychiatry*. 1989; 46 (10): 914-918.
10. Chandran GJ, Mikler JR, Keegan DL. Neuroleptic malignant syndrome: case report and discussion. *CMAJ*. 2003; 169 (5): 439-442.
11. Hayashi K, Chihara E, Sawa T, Tanaka Y. Clinical features of neuroleptic malignant syndrome in basal ganglia disease. Spontaneous presentation in a patient with Hallervorden-Spatz disease in the absence of neuroleptic drugs. *Anaesthesia*. 1993; 48 (6): 499-502.
12. Rosenberger AD, Bernstein RL, Grande CM. *Problems in anesthesia*. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; Volume 8. Number 3. 1994. pp. 148-156.
13. Addonizio G, Susman V. Neuroleptic malignant syndrome and use of anesthetic agents. *Am J Psychiatry*. 1986; 143 (1): 127-128.
14. Gurrera RJ. Sympathoadrenal hyperactivity and the etiology of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 1999; 156 (2): 169-180.
15. Ebadi M, Srinivasan SK. Pathogenesis, prevention, and treatment of neuroleptic-induced movement disorders. *Pharmacol Rev*. 1995; 47 (4): 575-604.
16. Adnet P, Lestavel P, Krivosic-Horber R. Neuroleptic malignant syndrome. *Br J Anaesth*. 2000; 85 (1): 129-135.
17. Strawn JR, Keck PE Jr, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 2007; 164 (6): 870-876.
18. Knorr R, Schöllkopf J, Haen E. Neuroleptic malignant syndrome. *Nervenarzt*. 2018; 89 (3): 300-310.
19. Berman BD. Neuroleptic malignant syndrome: a review for neurohospitalists. *Neurohospitalist*. 2011; 1 (1): 41-47.
20. Tsujimoto S, Maeda K, Sugiyama T, Yokochi A, Chikusa H, Maruyama K. Efficacy of prolonged large-dose dantrolene for severe neuroleptic malignant syndrome. *Anesth Analg*. 1998; 86 (5): 1143-1144.
21. Caroff SN, Mann SC, Keck PE Jr. Specific treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry*. 1998; 44 (6): 378-381.
22. Gaitini L, Fradis M, Vaida S, Krimerman S, Beny A. Plasmapheresis in neuroleptic malignant syndrome. *Anaesthesia*. 1997; 52 (2): 165-168.

23. Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review. *CMAJ*. 2003; 168 (11): 1439-1442.
24. Ener RA, Meglathery SB, Van Decker WA, Gallagher RM. Serotonin syndrome and other serotonergic disorders. *Pain Med*. 2003; 4 (1): 63-74.
25. Shalev A, Hermesh H, Munitz H. Mortality from neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry*. 1989; 50 (1): 18-25.
26. Modi S, Dharaiya D, Schultz L, Varelas P. Neuroleptic malignant syndrome: complications, outcomes, and mortality. *Neurocrit Care*. 2016; 24 (1): 97-103.

www.medigraphic.org.mx