

SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO

Dr. García de Casasola Sánchez. Unidad de Medicina Interna. Fundación Hospital Alcorcón. Madrid

Los neurolépticos se comenzaron a usar en 1950 y constituyeron una auténtica revolución en el tratamiento de los pacientes con enfermedades psiquiátricas. Sin embargo, como sucede con la mayoría de los medicamentos, pronto se describieron diversos efectos secundarios. De todos ellos, uno de los más graves es el denominado síndrome neuroléptico maligno (SNM).

EPIDEMIOLOGÍA

El SNM, descrito por primera vez en 1960, se observa en un 1% (0,07% a 2,4% según las series) de los enfermos tratados con neurolépticos. Es dos veces más frecuente en hombres que en mujeres. En la población general, la incidencia del SNM se ha cifrado en un caso por cada 1-5 millones de personas (1).

Es preciso señalar que el SNM es una reacción ideosincrática y que no se relaciona con la cantidad del fármaco recibida. Una única dosis de neuroléptico puede producir SNM. Por otra parte, un paciente que ha sufrido SNM relacionado con un determinado neuroléptico puede no volver a tener esta complicación aunque sea tratado con el mismo fármaco posteriormente. No obstante, las recurrencias son también posibles (2). Parece que existen factores predisponentes como el agotamiento físico, los ambientes calurosos, la deshidratación, la existencia de enfermedad orgánica intercurrente, el uso de neurolépticos de larga duración y los trastornos afectivos y cognitivos de base (3-5).

El SNM es más frecuente entre los enfermos tratados con los neurolépticos de mayor potencia, como haloperidol, tiotixeno y flufenazina (3;4;6;7). Neurolépticos de menor potencia, como clorpromacina y mesoridicina, parecen ser algo más seguros aunque hay controversias al respecto. Los "nuevos" neurolépticos, como clozapina, risperidona y olanzapina, que se lanzaron al mercado con el reclamo de ser más seguros y tener menos efectos secundarios que el resto de los neurolépticos también pueden producir SNM (8-13). El SNM también puede producirse en pacientes con enfermedad de Parkinson a los que se les suspende el tratamiento con L-dopa de forma brusca (14).

PATOGENIA

El SNM se distingue de otros síndromes catatónicos inducidos por neurolépticos por la presencia de fiebre. La hipertermia se debe a un aumento de la producción de calor provocada por la contracción muscular y el mayor tono simpático. También se alteran los centros de control de la temperatura hipotalámicos (3).

La etiología del SNM se relaciona con alteraciones en la regulación del sistema dopaminérgico. Los neurolépticos bloquean la transmisión dopaminérgica, en particular al actuar sobre el sistema de receptores D2 (inhibidores de la adenilciclase). El bloqueo dopaminérgico de los ganglios de la base produce hipertonía y temblores.

También existe bloqueo en las proyecciones dopaminérgicas diencefálicas en las que existen receptores D1 que inhiben el flujo simpático toracolumbar. Su bloqueo produce aumento del tono simpático y contribuye a la inestabilidad autonómica característica del SNM (15). El bloqueo de los receptores D1 hipotalámicos altera el centro regulador de la temperatura y contribuye a la hipertermia (3).

Algunas alteraciones del sistema de neurotransmisión glutamatérgico parecen estar implicadas. Por este motivo, la amantadina, fármaco antagonista de los receptores glutamato, puede ser eficaz en el tratamiento del SNM (4).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El SNM se caracteriza por la triada: hipertermia, encefalopatía y rigidez muscular. Además de la rigidez, los enfermos pueden tener aquinesia o distonía. La rigidez puede ser tan importante que puede producir una deformidad dolorosa de las articulaciones y alteraciones graves de la movilidad (16). La rigidez puede

ocasionar insuficiencia respiratoria y favorecer el desarrollo de infecciones respiratorias.

La hipertermia puede alcanzar los 42° C y puede producir golpe de calor, lesión cerebral permanente, coma y muerte. También es muy característico la inestabilidad autonómica que condiciona alteraciones de la tensión arterial, diaforesis y taquicardia. La encefalopatía se manifiesta generalmente en forma de cambios del nivel de consciencia que fluctúan desde la alerta con agitación y mutismo al coma.

Los primeros síntomas suelen aparecer entre los 3 y los 9 días del comienzo del tratamiento con neurolépticos aunque también es posible que se observe mucho tiempo después del inicio del mismo (3). Los síntomas se desarrollan en un período de 24 a 72 horas y suelen durar hasta 5 ó 10 días después de la interrupción de los neurolépticos orales y el doble o triple de tiempo cuando los neurolépticos utilizados son con sistema de depósito (3;4;6).

Existen formas larvadas de SNM en las que faltan algunos de los signos más característicos. La sospecha diagnóstica en estos casos es muy difícil. Se han descrito formas graves de SNM en las que no había fiebre ni rigidez muscular (3).

La mortalidad del SNM es de un 12% a un 20%. Las causas más frecuentes de morbimortalidad son la insuficiencia renal asociada a la mioglobulinuria producida por la rhabdomiólisis y la insuficiencia respiratoria relacionada con neumonía aspirativa. Las broncoaspiraciones están favorecidas por el bajo nivel de consciencia de los enfermos y por su disfagia. Otras complicaciones médicas del SNM son el infarto agudo de miocardio, la insuficiencia cardíaca y las arritmias. En algunos casos se ha observado trombopenia y coagulación intravascular diseminada (4).

DATOS DE LABORATORIO

La mayoría de los datos de laboratorio son inespecíficos. Es habitual la elevación de la creatínquinasa (CPK) y la leucocitosis. La cifra de leucocitos varía desde las 10.000 a las 40.000 células/mm³, generalmente acompañada de desviación izquierda. A pesar de que la fiebre y la leucocitosis son datos característicos del SNM es obligado descartar procesos infecciosos intercurrentes que suelen complicar el curso evolutivo de la enfermedad, especialmente si persiste la hipertermia a pesar de la normalización de la CPK o si los síntomas se mantienen durante más de 2 semanas.

Pueden observarse diversas alteraciones iónicas como hipernatremia (relacionada generalmente con deshidratación) e hiperpotasemia. Los niveles de calcio y de magnesio pueden estar disminuidos en relación con el grado de lesión muscular. También es posible detectar hipertransaminasemia y elevación de la láctico-deshidrogenasa y de la fosfatasa alcalina.

En los enfermos con SNM son habituales los niveles elevados de CPK debido a la intensa y sostenida contracción muscular. Los valores suelen estar comprendidos entre 2.000 y 15.000 U/L, aunque se han descrito cifras superiores a 100.000 U/L.

Es importante realizar un TAC cerebral y una punción lumbar con el objeto de descartar infección del sistema nervioso central u otro tipo de complicación intracerebral (17). El LCR suele ser normal o con cambios inespecíficos (discreta hiperproteíorraquia). En el TAC cerebral tampoco se detectan alteraciones específicas. El EEG es normal o mostrar datos de encefalopatía inespecífica y también puede ser importante realizarlo si existe sospecha de estatus epiléptico no convulsivo o de encefalitis vírica (4;6).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El pronóstico de los enfermos con SNM depende mucho de la realización de un correcto diagnóstico de forma precoz (2;18). Entre las enfermedades que pueden cursar con encefalopatía, fiebre y rigidez están las infecciones del sistema nervioso central (meningitis, encefalitis), el síndrome serotoninérgico, el síndrome anticolinérgico central, el golpe de calor y las reacciones distónicas agudas.

El síndrome anticolinérgico central se produce por la acción de fármacos anticolinérgicos (antidepresivos tricíclicos, neurolépticos) y se caracteriza por signos periféricos de intoxicación atropínica como piel seca y eritematosa, boca seca, midriasis, hipoperistaltismo y retención urinaria. La temperatura suele estar elevada y el paciente está confuso y desorientado. La fisostigmina parenteral produce una breve resolución de los síntomas y ello puede ayudar a diferenciar el síndrome anticolinérgico del SNM.

El síndrome serotoninérgico se caracteriza por alteraciones del nivel de consciencia, hiperreflexia, náuseas y vómitos y marcada inestabilidad autonómica. Puede ser bastante parecido al SNM y por ello es muy importante realizar una correcta anamnesis en la que se especifique cuidadosamente el tratamiento médico del enfermo. En el síndrome serotoninérgico generalmente está implicado un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina asociado a otros fármacos que potencian la acción serotoninérgica (inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos)(4;19).

En el diagnóstico diferencial del SNM también hay que incluir a las vasculitis (tanto sistémicas como la vasculitis aislada del sistema nervioso central).

La hipertermia maligna también debe tenerse en consideración cuando el enfermo ha sido recientemente anestesiado. (más información sobre hipertermia maligna: clínica y diagnóstico ([ver artículo](#)) tratamiento ([ver artículo](#))).

Una mención especial merece la catatonía letal que forma parte de un grupo de entidades englobadas dentro de la catatonía maligna y que también cursan con fiebre y encefalopatía (20).

TRATAMIENTO

El tratamiento del SNM se sustenta en dos pilares fundamentales: suspensión de los neurolépticos y meticuloso manejo de los trastornos hidroelectrolíticos y de las diversas complicaciones que pueden surgir durante el curso de la enfermedad (2;6).

Es fundamental mantener un adecuado estado de hidratación. La insuficiencia renal es una de las complicaciones médicas más frecuentes en el SNM debido a la deshidratación y al depósito de mioglobina en los túbulos renales si la rabdomiolisis es importante. Se debe mantener una diuresis de unos 50 a 100 mL/hora. La inestabilidad autonómica aumenta considerablemente las pérdidas insensibles de agua (hasta 500 mL por cada grado de aumento de temperatura corporal). Es muy conveniente controlar la fiebre y para ello es muy eficaz usar mantas frías. Los antitérmicos sólo son eficaces si el aumento de la temperatura está relacionado con algún proceso infeccioso intercurrente (2-4).

Hay que monitorizar las constantes vitales cuidadosamente y colocar una sonda nasogástrica dado el riesgo de broncoaspiraciones. También es preciso realizar profilaxis de enfermedad tromboembólica. La monitorización de los enfermos con SNM se hace mejor en las unidades de cuidados intensivos.

Además de las medidas de soporte existen algunas formas de tratamiento específico para el SNM (21). El dantroleno sódico (3-5 mg/Kg iv al día repartido en tres o cuatro dosis) favorece la relajación muscular. Este medicamento actúa bloqueando la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico de las fibras musculares (22). La bromocriptina (5 mg cada 6 horas por sonda nasogástrica inicialmente aunque puede aumentarse la dosis hasta 40 mg al día si fuese necesario) también puede ser útil. La bromocriptina es un agonista dopaminérgico y favorece la restauración de la transmisión dopaminérgica. En esta misma línea de tratamiento también se han empleado los suplementos de L-dopa (carbidopa/levodopa por SNG o L-dopa iv). Otros tratamientos empleados son: pancuronio, carbamacepina, amantadina, anticolinérgicos, anestésicos y plasmaféresis (4;23).

Una forma especial de tratamiento del SNM es la terapia electroconvulsiva. Su mecanismo de acción no está del todo bien aclarado pero parece ser eficaz no sólo para el SNM sino también para la mayoría de los tipos de catatonía (24).

Con respecto a todas estas formas específicas de tratamiento del SNM hay que tener en cuenta que no existen ensayos clínicos bien diseñados metodológicamente que demuestren claramente su utilidad y algunos estudios han cuestionado su utilidad (25).

BIBLIOGRAFÍA

1. Adityanjee, Aderibigbe YA, Mathews T. Epidemiology of neuroleptic malignant syndrome. *Clin Neuropharmacol* 1999; 22:151-158.
2. Velamoor A, Varadaraj R. Neuroleptic malignant syndrome: recognition, prevention, and management. *Drug Safety* 1999; 19:73-82.
3. Carbone JR. The neuroleptic malignant and serotonin syndromes. *Emer Med Clin North Am* 2000; 18:317-325.
4. Martínez E, Domingo P, Lloret J. Síndrome neuroléptico maligno. *Med Clin (Barc)* 1994; 102:181-188.
5. Cruz JM, Pato M, Gomez XA, Batalla A, Cutrin C. Síndrome maligno por neurolepticos en el anciano: descripción de cuatro pacientes. *An Med Interna* 1997; 14:415-418.
6. Pelonero AL, Levenson JL, Pandurangi AK. Neuroleptic malignant syndrome: a review. *Psychiatr Serv* 1998; 49:1163-1172.
7. Segado SA, López-González CC, Villalba-García MV, Gil GJ, Muino MA, Millán-Nuñez CJ. Síndrome neuroléptico maligno. *An Med Interna* 1997; 14:231-235.
8. Aguirre C, García-Monco JC, Mendibil B. Síndrome neuroléptico maligno asociado a risperidona.

Med Clin (Barc) 1998; 110:239.

9. Bajjoka I, Patel T, O'Sullivan T. Risperidone-induced neuroleptic malignant syndrome. *Ann Emerg Med* 1997; 30:698-700.
10. García-López MM, Ciprés L, de Cendra E, Vilalta FJ. Síndrome neuroléptico maligno asociado a olanzapina. *Med Clin Barc* 1999; 113:239.
11. Gleason PP, Conigliaro RL. Neuroleptic malignant syndrome with risperidone. *Pharmacotherapy* 1997; 17:617-621.
12. Hasan S, Buckley P. Novel antipsychotics and the neuroleptic malignant syndrome: a review and critique. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1113-1116.
13. Trayer JS, Fidler DC. Neuroleptic malignant syndrome related to use of clozapine. *J Am Osteopath Assoc* 1998; 98:168-169.
14. Keyser D, Rodnitzky R. Neuroleptic malignant syndrome in Parkinson's disease after withdrawal or alteration of dopaminergic therapy. *Arch Intern Med* 1991; 151:794-797.
15. Gurrera RJ. Sympathoadrenal hyperactivity and the etiology of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1999; 156:169-180.
16. Craddock B, Craddock N. Contractures in neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1997; 154:436.
17. Caroff SN, Mann SC, McCarthy M, Naser J, Rynn M, Morrison M. Acute infectious encephalitis complicated by neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18:349-351.
18. Balzan MV. The neuroleptic malignant syndrome: a logical approach to the patient with temperature and rigidity. *Postgrad Med J* 1998; 74:72-76.
19. Gillman PK. Serotonin syndrome: history and risk. *Fundam Clin Pharmacol* 1998; 12:482-491.
20. Huang TL, Ree SC, Huang YC, Liu HY, Yang YY. Catatonic features: differential diagnosis and treatments at an emergency unit. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 53:63-66.
21. Caroff SN, Mann SC, Keck-PE J. Specific treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry* 1998; 44:378-381.
22. Tsutsumi Y, Yamamoto K, Matsuura S, Hata S, Sakai M, Shirakura K. The treatment of neuroleptic malignant syndrome using dantrolene sodium. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 52:433-438.
23. Hasan MY, Schauben JL, Holmes CH. Management of neuroleptic malignant syndrome with anticholinergic medication. *Vet Hum Toxicol* 1999; 41:79-81.
24. Nisijima K, Ishiguro T. Electroconvulsive therapy for the treatment of neuroleptic malignant syndrome with psychotic symptoms: a report of five cases. *J ECT* 1999; 15:158-163.
25. 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; 157:709-712.

Fecha Modificación: 13 de Febrero 2001

