

## SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO

### Raquel Sobrado Rojo. Urgencias Generales del CHN

Es una complicación idiosincrásica, no muy frecuente, pero de extrema gravedad, asociada al tratamiento con fármacos que alteran la función dopaminérgica, especialmente los neurolepticos.

La deshidratación y el uso concomitante de litio, aumentan la incidencia de síndrome neuroleptico maligno (SNM). Habitualmente se presenta relacionado con el inicio de un nuevo neuroleptico o un incremento de dosis en las dos semanas previas o hasta varios meses antes si se trata de presentaciones depot. Su incidencia oscila entre el 0,2-0,3% de los pacientes en tratamiento con neurolepticos.

#### 1-FISOPATOLOGÍA.

Este síndrome se produce por fármacos que son antagonistas de los receptores D2 dopaminérgicos. Parece deberse a una disminución de actividad dopaminérgica en el sistema nervioso central, por bloqueo de los receptores de dopamina o disminución en la disponibilidad de la misma. La hipertermia se genera tanto por aumento de la producción de calor como por descenso en la pérdida del mismo junto con alteración de la función termorreguladora del hipotálamo.

Los neurolepticos son los fármacos que con más frecuencia pueden producir este síndrome. El haloperidol y la flufenacina son los más descritos. Otros fármacos causantes se indican en la tabla II.

#### **Tabla II. FARMACOS CAUSANTES DE SNM.**

<b>Butirofenonas:</b> ( <i>Haloperidol, Droperidol y Bromoperidol</i> ).
<b>Fenotiazinas:</b> ( <i>Clorpromazina, Levomepromazina, Tifluoperazina, Flufenazina y Tioridazina</i> ).
<b>Análogos Fenotiazinas:</b> ( <i>Clozapina y Loxapina</i> ).
<b>Tioxantenos:</b> ( <i>Tiotixeno y Zuclopentixol</i> ).
<b>Otros Neurolepticos:</b> ( <i>Metoclopramida, Prometazina, Domperidona y Risperidona</i> ).
<b>Antidepresivos:</b> ( <i>Tricíclicos y Fluoxetina</i> ).
<b>Suspensión Brusca De Antiparkinsonianos:</b> ( <i>Levodopa, Levodopa/Carbidopa y Amantadina</i> ).
<b>Otros Fármacos con actividad antidopamina:</b> ( <i>Tetrabenazina, Alfa-Metiltirosina y Litio</i> ).

#### 2-MANIFESTACIONES CLINICAS.

Las primeras manifestaciones suelen aparecer a las 24-72 horas. Es más frecuente en varones de mediana edad en tratamiento psiquiátrico y favorecido por situaciones de estrés y agotamiento.

Generalmente suele comenzar con disfagia o disartria seguida de rigidez muscular de características extrapiramidales (akinesia y distonías) y central

(en tubo de plomo) A veces puede llegar a catatonia. Puede aparecer insuficiencia respiratoria por disminución de la distensibilidad del tórax y precisar intubación y conexión a ventilación mecánica.

La hipertermia es de instauración progresiva, pudiendo llegar a los 42º, si bien sólo un 13% pasan de 41º. Existen casos sin hipertermia.

Es frecuente la alteración del nivel de conciencia, con niveles variables, pudiendo progresar hasta el coma.

También cursa con disfunción autonómica que ocasiona taquicardia, hipo o hipertensión arterial, sudación profusa, incontinencia, sialorrea y palidez cutánea por vasoconstricción.

### 3-DIAGNÓSTICO.

Se debe sospechar ante un cuadro clínico con las características antes descritas.

Es necesario solicitar:

- Analítica básica. Suele cursar con elevación de transaminasas, urea y creatinina, y leucocitosis inespecífica. Habitualmente existe acidosis metabólica e hipoxemia. También puede asociar rabdomiolisis: elevación de CPK, mioglobinuria, proteinuria, hiperpotasemia y a veces fracaso renal agudo y CID. -
- Rx tórax. Para descartar una posible neumonía aspirativa asociada.
- TAC craneal que suele ser habitualmente normal.
- Punción lumbar. El LCR es normal, con discreto aumento de proteínas.
- ECG. Puede mostrar alteraciones de la conducción, del segmento ST, signos de isquemia o de infarto en relación con la hipertermia.

Para el diagnóstico de SNM existen los criterios de Caroff y Mann:

1. Tratamiento con neurolépticos 1-4 semanas antes del inicio de los síntomas.
2. Hipertermia  $\geq 38^\circ$ .
3. Rigidez muscular.
4. Exclusión de otra enfermedad neuropsiquiátrica, sistémica o inducida por fármacos.

A los criterios anteriores deben sumarse, al menos, cinco de los siguientes: cambio en estado mental, taquicardia, hipertensión, hipotensión, sudación, sialorrea, temblor, incontinencia, elevación de CPK o mioglobina en orina, leucocitosis, acidosis metabólica.

#### 4-DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

Debe hacerse con las siguientes entidades:

- Procesos que cursen con hipertermia y afectación neurológica: meningitis y encefalitis.
- Golpe de calor.
- Hipertermia maligna (entidad propia del ámbito operatorio, uso de gas anestésico y relajantes despolarizantes).
- Síndrome serotoninérgico (escalofríos, giros de cabeza y rigidez más acusada en extremidades inferiores).
- Síndrome anticolinérgico.
- Endocrinopatías (tirotoxicosis, feocromocitoma).
- Hemorragia hipotalámica. Hidrocefalia aguda.

#### 5-TRATAMIENTO.

##### Algoritmo de tratamiento basado en la gravedad de NMS.<sup>7,8</sup>

Woodbury Estadio	Presentación Clínica	Cuidados de Apoyo	Farmacoterapia
Etapa I: fármacos que provocan Parkinsonismo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rigidez y / o temblor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender los neurolepticos</li> <li>• Reducir o cambiar el régimen antipsicótico</li> </ul>	Lorazepam 1-2 mg IM / IV cada 4-6 horas
Etapa II: catatonía inducida por fármacos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rigidez</li> <li>• AMS (alteración del estado mental)</li> <li>• Mutismo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir los neurolepticos</li> <li>• Reducir o cambiar el régimen antipsicótico</li> <li>• Corregir los factores de riesgo</li> </ul>	Lorazepam 1-2 mg IM / IV cada 4-6 horas
Etapa III: NMS leve y temprana	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moderada rigidez</li> <li>• Catatonía o confusión</li> <li>• Temperatura &lt;38 ° C</li> <li>• Frecuencia cardíaca ≤ 100 pm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender los antipsicóticos</li> <li>• Corregir los factores de riesgo</li> <li>• Vigilar de cerca</li> </ul>	Lorazepam 1-2 mg IM / IV cada 4-6 horas, o Diazepam 10 mg IV cada 8 horas
Etapa IV: NMS moderada	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moderada rigidez; Catatonía o Confusión</li> <li>• Temperatura 38 ° C- 40 ° C</li> <li>• Frecuencia cardíaca 100-120 bpm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir los neurolepticos</li> <li>• Hidratación y sustitución de electrolitos</li> <li>• Mantas de refrigeración</li> <li>• Corregir los factores de riesgo</li> </ul>	Lorazepam 1-2 mg IM / IV cada 4-6 horas, o Diazepam 10 mg IV cada 8 horas, más Bromocriptina 2,5 a 5 mg enteralmente, o Amantadina 100 mg enteralmente cada 8 horas
Etapa V: NMS severa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gran rigidez</li> <li>• Catatonía o confusión</li> <li>• Temperatura ≥ 40 ° C</li> <li>• Frecuencia cardíaca ≥ 120 pm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir los neurolepticos</li> <li>• Hidratación y sustitución de electrolitos</li> <li>• Mantas de refrigeración</li> <li>• Corregir los factores de riesgo</li> <li>• Medidas de cuidados intensivos</li> </ul>	Dantroleno 1-2,5 mg / kg IV cada 6 horas o Continuamente durante 48 horas, disminuido, más Bromocriptina 2,5-5 mg por vía enteral, o Amantadina 100 mg enteralmente cada 8 horas

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Weiner JS, Khogali M. A physiological body-cooling unit for treatment of heat stroke. *Lancet*. 1980 Mar 8;1( 8167): 507-9. PubMed PMID:[6102233](#)
2. Bristow G, Patel L. Hyperthermia. En: Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH. *Principles of Critical CARE*. Mc Graw-Hill Inc. USA, 1992; pp. 858-868.
3. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North am*. 1993;77:185.
4. GratzSS, Simpson GM. Neuroleptic Malignant Syndrome: Diagnosis, Epidemiology and Treatment. *CSN.Drug* 1994;2(6):429-439.
5. León Valles M, Laguardia Serrano P. Hipertermia inducida por fármacos. En:Montejo JC, García de Lorenzo A, Ortiz Leyba C, Bonet A. *Manual de Medicina Intensiva 2º ed*: Harcourt.Madrid, 2000; pp.498-500.
6. Jiménez Murillo I: Montero Pérez FJ *Guía diagnóstica y protocolos de actuación Medicina de Urgencias y emergencias 5º edición*. Elsevier.2015.730-732:ISBN 978-84-9022-149-5.
7. Woodbury MM, Woodbury MA. Neuroleptic-induced catatonia as a stage in the progression toward neuroleptic malignant syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992;31:1161-1164.
8. Neuroleptic Malignant Syndrome. Pileggi DJ, Cook AM. *Ann Pharmacother*. 2016 Nov;50(11):973-981.