

SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO: PRESENTACIÓN DE DOS CASOS Y REVISIÓN DEL TEMA

NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME: PRESENTATION OF TWO CASES

Dr. Juan D. Barrios M.*, Dra. Ribana Molino V.†

*Funcionario del Servicio de Medicina Interna del HST; †Residente del Servicio de Medicina Interna del HST

RESUMEN

Se describen las historias clínicas de 2 pacientes con criterios diagnósticos de Síndrome Neuroléptico Maligno que estuvieron hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Santo Tomás.

Ambos pacientes eran del sexo femenino y tenían antecedentes de tratamiento con neurolépticos por distintos trastornos psiquiátricos, con posterior desarrollo de rigidez muscular, hipertermia, alteración del estado de conciencia, inestabilidad autonómica y aumento en los niveles de creatinina fosfokinasa.

Se hace revisión del Síndrome Neuroléptico Maligno y su tratamiento.

Palabras Claves: Síndrome Neuroléptico Maligno, neurolépticos.

ABSTRACT

The clinical histories of two patients with diagnostic criteria for Neuroleptic Malignant Syndrome, hospitalized at the Internal Medicine Department of Santo Tomas Hospital, are described.

Both patients were females and had a history of treatment with neuroleptics for different psychiatric disorders, with a later development of muscular rigidity, hyperthermia, alteration of their conscious state, autonomic instability and increase in the levels of creatine phosphokinase.

A review is made of the Neuroleptic Malignant Syndrome and its treatment.

Key words: Neuroleptic Malignant Syndrome, Neuroleptic.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) es una complicación rara y potencialmente letal de la terapia con neurolépticos y se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, disfunción autonómica, fluctuación del estado de conciencia y rabiomólisis.¹⁻⁵

El síndrome clínico es secundario a la disminución de la actividad de dopamina en el Sistema Nervioso Central, ya sea por bloqueo de receptores de dopamina D2 o disminución en la disponibilidad de dopamina y tiene similitud con la hipertermia maligna y el síndrome de serotonina.^{1,3,5,6}

Todo agente antipsicótico, típico o atípico, puede precipitar el síndrome, al igual que agentes no neurolépticos que bloquean la dopamina a nivel central.^{5,7}

Reconocer los síntomas y signos que constituyen este síndrome y suspender el agente que lo ha causado son los pasos más importantes en el manejo, seguido por medidas de soporte y terapéuticas como el uso de los agonistas de dopamina como bromocriptina y/o amantadina o el relajante muscular dantroleno.

CASO N°1

Enfermedad Actual

Una paciente de 47 años presenta un cuadro de "psicosis aguda" ocho días antes de su admisión y es tratada

ambulatoriamente con clorpromazina oral, 100mg TID, por cuatro días. Subsecuentemente desarrolló rigidez y temblor generalizado, fiebre no graduada y alteración del estado de conciencia.

Historia Anterior

No tenía antecedentes relevantes.

Examen Físico

PA 130/80 mm Hg, fc 136 cpm,
fr 24 cpm, temperatura oral 38.5°C.

La paciente se encontraba temblorosa, somnolienta, intranquila, con lenguaje incoherente, desorientada y presentaba marcada rigidez generalizada, con episodios de sudoración profusa intermitentes. El resto del examen físico era normal.

Estudios Pertinentes

Las pruebas de laboratorio revelaron: hemoglobina : 9.2 g/dl, leucocitos: 11300/mm³, neutrófilos: 84%; creatinina: 1.6 mg/dl, sodio sérico: 154 mEq/l, SGOT: 83.5 U/l, CPK: 4020 U/l. El urinalisis mostró gravedad específica de 1.020 y sangre oculta de 2+. El resto de los análisis eran normales. La gasometría arterial era compatible con alcalosis respiratoria.

El electrocardiograma reveló taquicardia sinusal y las radiografías de tórax eran normales. El análisis y cultivo de LCR fue negativo, al igual que los cultivos de sangre y orina.

Evolución Posterior

Se sospechó el diagnóstico de SNM e inmediatamente se discontinuó la clorpromazina y se instauró terapia de sostén.

La paciente persistió con iguales condiciones clínicas durante siete días y, finalmente, desarrolló dificultad respiratoria súbita y falleció. La necropsia determinó que la causa de muerte fue tromboembolismo pulmonar masivo bilateral.

CASO N°2

Enfermedad Actual

Una paciente de 42 años, con antecedente de un desorden afectivo bipolar (maníaco depresivo) desde los 13 años de edad, era tratada ambulatoriamente con carbonato de litio oral. Presenta una exacerbación de su enfermedad por lo cual, una semana antes de su ingreso, se le aplicó una ampolla de decanoato de anatenol. Un día después de esta dosis, presentó rigidez generalizada progresiva, episodio de sudoración profusa intermitente, alteración del estado de conciencia, temblor generalizado y fiebre no graduada, por lo que fue traída al hospital.

Historia Anterior

Desorden afectivo bipolar (maníaco depresivo) desde los 13 años de edad. Tratada ambulatoriamente con carbonato de Litio oral.

Examen Físico

PA 140/90 mm Hg, fc 100 cpm,
fr 24 cpm, temperatura 39.5°C.

Se encontraba consciente, diaforética, con facies inexpresiva, obedecía órdenes sencillas, tenía un temblor fino generalizado y marcada rigidez de las cuatro extremidades. El resto del examen físico era normal.

Estudios Pertinentes

Las pruebas de laboratorio eran normales, excepto por CPK en 1100 U/l, SGPT 79 U/l y SGOT 77 U/L.

Los cultivos de sangre, orina y LCR fueron negativos y la gasometría arterial mostraba una alcalosis respiratoria. Los niveles de Litio sérico estaban dentro del rango terapéutico y la mioglobulinuria fue negativa.

El electrocardiograma mostraba taquicardia sinusal y la radiografía de tórax era normal.

Evolución Posterior

Se consideró que reunía los criterios para ser diagnosticada como un SNM y se le dio terapia de sostén junto con bromocriptina, hasta una dosis de 10 mg TID. La fiebre disminuyó a las 48 horas, con recuperación paulatina y egresó a las seis semanas sin secuelas.

DISCUSIÓN

Las drogas neurolépticas, o antipsicóticas como también se les conoce, son ampliamente usadas en psiquiatría para el tratamiento de diversas enfermedades psicóticas y en medicina por sus propiedades antieméticas, antihistamínicas y sedantes.^{1,2}

Entre las complicaciones de la quimioterapia con neurolépticos, la más seria y potencialmente fatal es el Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), el cual se caracteriza por hipertermia extrema, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, fluctuación en el estado de conciencia, leucocitosis y rabdomiólisis evidenciada por aumento en la creatinina fosfoquinasa.³

Los criterios diagnósticos del DSM IV para el Síndrome Neuroléptico Maligno incluyen rigidez severa y fiebre acompañada por dos de los siguientes hallazgos menores: diaforesis, disfagia, temblor, incontinencia, estado mental alterado, mutismo, taquicardia, presión arterial elevada o lábil, leucocitosis y elevación en la creatinina fosfoquinasa.^{2,3}

Nuestros dos casos reunían los criterios para ser catalogados como SNM. (Cuadro 1) Uno de ellos estuvo asociado al uso de un neuroléptico oral de baja potencia y falleció de una complicación frecuente en estos casos.

Cuadro 1 Criterios diagnósticos para síndrome neuroléptico maligno

- Tratamiento con neuroléptico dentro de los siete días de su aparición (dos a cuatro semanas para los neurolépticos de depósito).
- Hipertermia (>38°C)
- Rigidez muscular
- Cinco de los siguientes:
 - a. cambios en el estado mental
 - b. taquicardia
 - c. hipertensión o hipotensión arterial
 - d. taquipnea o hipoxia
 - e. diaforesis o sialorrea
 - f. temblor
 - g. incontinencia
 - h. elevación de la CPK o mioglobulinuria
 - i. leucocitosis
 - j. acidosis metabólica
- Exclusión de otras enfermedades inducidas por drogas, sistémicas o neuropsiquiátricas.

Fuente: Caroff SN, Mann SC: Neuroleptic Malignant syndrome. Med Clin North Am 1993; 77: 185-202.

El otro estuvo asociado al uso de un neuroléptico de depósito, con respuesta favorable a bromocriptina oral.

El SNM ha sido reportado en todos los grupos de edad y en ambos sexos. Su incidencia se estima en 0.02% a 3.2%, lo cual refleja diferencias en criterios diagnósticos, técnicas de vigilancia, tipo de poblaciones, ámbitos clínicos y prácticas terapéuticas.^{2,4}

En China, un estudio prospectivo reveló una prevalencia de 0.12% que es más baja que la reportada en países occidentales (1.4 a 2.4%).³

El mecanismo aceptado por el cual los neurolépticos causan este síndrome es a través del antagonismo del receptor D2 de dopamina. El bloqueo de estos receptores en el cuerpo estriado e hipotálamo altera el balance entre la producción y la disipación del calor produciendo la hipertermia característica. El bloqueo de éstos receptores en la médula espinal y el sistema nigroestriado parecen ser responsables de la disautonomía y cambio en el estado mental, respectivamente.^{3,5-7}

El bloqueo del receptor D2 puede causar la remoción de la inhibición tónica del sistema nervioso simpático, lo que resulta en hiperactividad adrenérgica y trastorno en la regulación que lleva a disfunción autonómica.^{3,4}

Este síndrome ha sido asociado virtualmente a toda clase de antagonistas de receptores D2, no sólo con neurolépticos usados en el tratamiento de psicosis, sean típicos o atípicos, sino también con neurolépticos usados como antieméticos (proclorperazina), anestésicos, sedantes y antidepressivos. La discontinuación abrupta de agentes antiparkinsonianos y el uso de agentes que depletan la dopamina también pueden producir SNM.^{3,8-10}

Casos de SNM se han reportado con el uso de antipsicóticos atípicos como clozapina, olanzapina, risperidona y quetiapina. Algunos de estos casos no han presentado rigidez o fiebre y se piensa que éstos antipsicóticos atípicos pueden causar SNM por un mecanismo diferente debido a que sus propiedades de bloqueo del receptor D2 son débiles; sin embargo, no hay suficiente evidencia para hablar de un Síndrome Neuroléptico Maligno Atípico.¹¹⁻¹⁶

Por la rara concurrencia de este síndrome, se piensa que otros cofactores son necesarios para iniciar un episodio e incluyen el estado fisiológico del paciente, enfermedades psiquiátricas subyacentes, la tasa de incremento en las dosis de neuroléptico, el uso de medicación parenteral, retiro de medicación anti-Parkinsonismo, historia de SNM, uso de fármacos como litio y agentes anticolinérgicos son factores de riesgo potenciales.¹⁻⁴

La ocurrencia familiar del SNM sugiere un mecanismo genético predisponente y se ha sugerido que el polimorfismo para el gen del receptor de dopamina D2 (Taq1 A DRD2) está asociado a esta predisposición familiar.¹⁷

El SNM puede desarrollarse entre 24 horas y 30 días del inicio del tratamiento neuroléptico, y su curso clínico es autolimitado una vez discontinuado el neuroléptico, de cinco a 10 días para los neurolépticos orales y un periodo de dos a tres veces más largos para los neurolépticos de depósito.^{3,4}

El diagnóstico diferencial comprende una amplia gama de desórdenes que puede presentarse con fiebre, rigidez muscular, cambios en el estado mental y disfunción autonómica e incluye: hipertermia maligna asociada con anestesia, catatonia letal aguda, rabdomiólisis por otras causas, infecciones del sistema nervioso central, intoxicación con litio, síndrome por serotonina, interacción con inhibidores de la monoamino oxidasa y síndrome anticolinérgico central.^{1,3,4,6}

La mortalidad oscila entre 10 a 20%, y las principales causas de muerte son falla cardiaca, infarto del miocardio, arritmias, broncoaspiración y tromboembolismo pulmonar.^{1,3,4,18}

El tratamiento del SNM consiste principalmente en el reconocimiento temprano del síndrome clínico, discontinuar la droga desencadenante e instituir un cuidado médico intensivo con énfasis en la reposición de líquidos, reducción de la temperatura y soporte cardiorrespiratorio y renal de ser necesario, además de profilaxis antitrombótica en el paciente inmovilizado y evitar fármacos antagonistas de dopamina como metoclopramida.^{3,4,6}

Srinivassan y col. reportaron 4 casos de SNM que se recuperaron espontáneamente al discontinuar la medicación neuroléptica sin la necesidad de medicación específica.¹⁹

En la mayoría de los casos, los síntomas se resuelven en 1 a 2 semanas, pero en caso de fármacos de depósito la recuperación puede durar un mes.

La patogénesis del SNM implica un bloqueo de receptores D2 a nivel central y periférico, por lo cual se usan agentes agonistas de la dopamina como la bromocriptina (2.5 a 10 mg tres veces al día) y la amantadina (100 mg 2 veces al día vía oral) con resultados favorables en la reducción de morbilidad y mortalidad. El Dantroleno sódico ha sido usado exitosamente en el SNM para reducir la rigidez, el metabolismo muscular y la generación de calor.^{2-4,6,20}

En casos de SNM que no responden a la terapia de soporte o farmacológica y en aquellos casos de diagnóstico ambiguo como catatonía letal, el uso de terapia electroconvulsiva puede ser una alternativa viable de tratamiento, pero complicaciones serias tales como arresto cardíaco y fibrilación ventricular han ocurrido en pacientes con SNM tratados con terapia electroconvulsiva.^{4,21}

Existe un riesgo de recurrencia del SNM al reintroducirse la terapia con neurolepticos, pero en aquellos casos en que se requiera puede hacerse en forma segura una vez ocurra la recuperación completa del SNM, bajo estricta vigilancia médica y con dosis bajas de neurolepticos de baja potencia, con incremento de dosis muy lentamente.^{4, 22}

El SNM es un síndrome relativamente raro y que deben conocer todos los médicos que prescriban neurolepticos o agentes que depletan a la dopamina, ya que requiere un reconocimiento temprano y un tratamiento intensivo de sostén que reduzca la morbilidad y mortalidad.

REFERENCIAS

1. Guze BH, Baxter LR Jr. Current Concepts. Neuroleptic Malignant Syndrome. *N Engl J Med* 1985; 313: 163 – 6.
2. Caroff Sn, Mann SC. Neuroleptic Malignant Syndrome. *Med Clin North Am* 1993; 77: 185 – 202.
3. Sholevar DP. Neuroleptic Malignant Syndrome. Disponible en URL : <http://www.emedicine.com/med/topic2614.htm>.
4. Adnet P, Lestavel P, Krivosic-Horber R. Neuroleptic Malignant Syndrome. *Br J Anaesth* 2000; 85: 129 – 35.
5. Challoner K. Toxicity, Neuroleptic Agents. Disponible en URL: <http://www.emedicine.com/emerg/topic.338.htm>.
6. Simon HB. Hyperthermia. *N Engl J Med* 1993; 329: 483 – 7.
7. Heiman-Patterson TD. Neuroleptic Malignant Syndrome and Malignant Hyperthermia. Important issues for the medical consultant. *Med Clin North Am* 1993; 77: 477 – 92.
8. Chan-Tack KM. Neuroleptic Malignant Syndrome Due to Promethazine. *South Med J* 1999; 92: 1017 – 8.
9. Singh SP, Giridhar C, Avasthi A. Neuroleptic Malignant Syndrome With Trifluoperidol. *Br J Psychiatry* 1989; 155: 561 – 5.
10. Manser TJ, Warner JF. Neuroleptic Malignant Syndrome Associated with Prochlorperazine. *South Med J* 1990; 83: 73 – 4.
11. Philibert RA, Adam LA, Frank FM, Carney-Doebbeling C. Olanzapine Usage Associated With Neuroleptic Malignant Syndrome. *Psychosomatics* 2001; 42: 528 – 9.
12. Berry N, Pradhan S, Sagar R, Gupta SK. Neuroleptic Malignant Syndrome in an Adolescent Receiving Olanzapine-Lithium Combination Therapy. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 255 – 9.
13. Reeves RR, Torres RA, Liberto V, Hart RH. Atypical Neuroleptic Malignant Syndrome Associated With Olanzapine. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 641 – 4.
14. Sing KJ, Ramaekers GM, Van Harten PN. Neuroleptic Malignant Syndrome and Quetiapine (Letter)(erratum publicado en *Am J Psychiatry* 2002; 156:892). *Am J Psychiatry* 2002; 159: 149 – 50.
15. Cassidy EM, O'Kearne V. Neuroleptic Malignant Syndrome after Venlafaxine (Letter). *The Lancet* 2000; 355: 2164 – 5.
16. Sharma R, Trappler B, Ng YK, Leeman C. Risperidone-Induced Neuroleptic Malignant Syndrome. *Ann Pharmacother* 1996 ; 30 : 775 – 8.
17. Suzuki A, Kondo T, Otani K, Mihara K, Yasui-Furukori N, Sano A, et al. Association of the Taq1 Polymorphism of the Dopamine D2 Receptor Gene With Predisposition to Neuroleptic Malignant Syndrome. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1714 – 6.
18. Patel U, Agrawal M, Krishnan P, Niranjana S. Neuroleptic Malignant Syndrome Presenting as Pulmonary Edema and Severe Bronchorrhea. *J Natl Med Assoc* 2002; 94: 279 - 82.
19. Srinivasan AV, Murugappan M, Krishnamurthy SG, Sayeed ZA. Neuroleptic Malignant Syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 514 – 6.
20. Mueller PS, Vester JW, Fermaglich J. Neuroleptic Malignant Syndrome. Successful Treatment with Bromocriptine. *JAMA* 1983; 249: 386 - 8.
21. Harland CC, O'Leary MM, Winters R, Owens J, Hayes B, Melikian V. Neuroleptic Malignant Syndrome : a case for electroconvulsive therapy. *Postgrad Med J* 1990; 66 (771): 49 – 51.
22. Padgett R, Lipman E. Use of Neuroleptics after an Episode of Neuroleptic Malignant Syndrome. *Can J Psychiatry* 1989; 34: 323 – 5.