

SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO ASOCIADO A ANTIPSICÓTICOS: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

GRADO EN MEDICINA

CURSO ACADÉMICO 2020/2021

TRABAJO FIN DE GRADO

Alumna: Ana Hompanera Miguélez

Tutora: Prof. Natalia Jimeno Bulnes

Junio 2021

ÍNDICE

Resumen	
1. Introducción SNM.....	5
1.1 Características generales de los fármacos antipsicóticos.....	5
1.2 Reacciones adversas de los antipsicóticos.....	6
1.3 Síndrome Neuroléptico Maligno: concepto y aspectos clínicos.....	7
2. Material y métodos.....	9
2.1 Criterios de inclusión y exclusión.....	9
3. Resultados.....	10
3.1 Epidemiología.....	14
3.2 Etiopatogenia.....	15
3.3 Clínica.....	17
3.4 Diagnóstico.....	19
3.5 Diagnóstico diferencial.....	19
3.6 Tratamiento.....	21
4. Discusión.....	23
4.1 Diagnóstico.....	23
4.2 Tratamiento.....	23
5. Conclusiones.....	25
6. Bibliografía.....	25

RESUMEN

Introducción: Los fármacos antipsicóticos son un tipo de fármacos utilizados en psiquiatría para el tratamiento de la psicosis, esquizofrenia y otros trastornos. Pueden causar diversas reacciones adversas, objetivando como efectos extrapiramidales, alteraciones cognitivas, síndrome metabólico y disfunción sexual. Dentro de las reacciones neurológicas se halla el Síndrome neuroléptico maligno (SNM). El objetivo del trabajo es realizar una revisión bibliográfica para analizar los actuales conocimientos sobre la epidemiología, clínica, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento del síndrome.

El SNM es la reacción adversa más grave derivada del uso de antipsicóticos, aunque también participan otros fármacos. Los antipsicóticos se dividen en dos grupos, típicos y atípicos.

Material y métodos: Los criterios de selección de artículos incluyen los artículos publicados en inglés y español entre los años 2010-2020 en bases de datos de Ciencias de la Salud.

Resultados: Se han seleccionado 21 artículos. El SNM es un cuadro poco frecuente, más usual en varones jóvenes y presenta una incidencia de un 1% en tratamiento con los antipsicóticos típicos y un porcentaje menor con los atípicos. La mortalidad se sitúa en torno al 10-20%. Los factores de riesgo para desarrollar este síndrome son el uso de fármacos de potencia elevada, y el ajuste de dosis reciente o rápido. La clínica incluye fiebre elevada, rigidez muscular, nivel de conciencia fluctuante y disfunción autonómica que evoluciona durante 24-72 horas. El Síndrome neuroléptico maligno supone una dificultad diagnóstica, destacando la necesidad de realizar el diagnóstico diferencial, esencial para el tratamiento adecuado.

Se concluye que el SNM es una urgencia médica, el pronóstico es favorable si el diagnóstico es temprano. Hoy en día, el incremento en la tendencia de uso de antipsicóticos demuestra la importancia de los médicos en reconocer el síndrome de forma precoz, por las posibles secuelas a largo plazo, y para realizar una adecuada prevención primaria informando a los pacientes de los síntomas de alarma.

Palabras clave: antipsicóticos, efectos adversos, síndrome neuroléptico maligno.

ABSTRACT

Introduction: Antipsychotic drugs are a class of drugs used in psychiatry for the treatment of psychosis, schizophrenia and other disorders. They can cause various adverse reactions, including extrapyramidal effects, cognitive impairment, metabolic syndrome and sexual dysfunction. Neurological reactions include neuroleptic malignant syndrome (NMS). The aim of the paper is to conduct a literature review to analyse the current knowledge on the epidemiology, clinical, pathophysiology, diagnosis and treatment of the syndrome.

NMS is the most serious adverse reaction resulting from the use of antipsychotics, although other drugs are also involved. Antipsychotics are divided into two groups, typical and atypical.

Material and methods: The article selection criteria included articles published in English and Spanish between 2010-2020 in Health Sciences databases.

Results: 21 articles were selected. NMS is a rare condition, more common in young men, with an incidence of 1% in treatment with typical antipsychotics and a lower percentage with atypical antipsychotics. Mortality is around 10-20%. Risk factors for developing this syndrome are the use of high potency drugs, and recent or rapid dose adjustment. Clinical features include high fever, muscle rigidity, fluctuating level of consciousness and autonomic dysfunction evolving over 24-72 hours. Neuroleptic malignant syndrome is a diagnostic difficulty, highlighting the need for differential diagnosis, which is essential for appropriate treatment.

It is concluded that NMS is a medical emergency, the prognosis is favourable if the diagnosis is early. Nowadays, the increasing trend in the use of antipsychotics demonstrates the importance of doctors to recognise the syndrome early, due to the possible long-term sequelae, and to carry out adequate primary prevention by informing patients of the warning symptoms.

Key words: antipsychotics, adverse effects, neuroleptic malignant syndrome.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS

Los antipsicóticos son un tipo de fármacos utilizados en psiquiatría para el tratamiento de la psicosis, esquizofrenia y otros trastornos. En cuanto a la bibliografía de referencia, se ha utilizado el texto *Meyler's side effects of psychiatric drugs* de Aronson (1), para sentar las bases. Los antipsicóticos se dividen en dos grandes grupos: típicos (*haloperidol, sulpiride, tiapride, clorpromacina, flufenazina*) y atípicos (*clozapina, risperidona, paliperidona, olanzapina, ziprasidona, amisulpiride, quetiapina, aripiprazol, cariprazina*).

Cada uno de los grupos farmacológicos presenta características específicas.

- *Típicos o 1ª generación*: aquellos de elevada potencia antipsicótica, eficaces en los síntomas positivos de la enfermedad pero no en los síntomas negativos. Elevada frecuencia de reacciones adversas de efectos extrapiramidales (EPS). Destacamos entre las butirofenonas el *haloperidol*; de los tioxantenos: *zuclopentixol*; de las benzamidas: *sulpiride, tiapride*. Otro grupo incluye *clorpromacina, levomepromazina, flufenazina, perfenazina*. Las fenotiazinas son los sedativos, con baja potencia antipsicótica, que favorecen la hipotensión ortostática y los efectos anticolinérgicos.
- *Atípicos o 2ª generación*: son antipsicóticos potentes, eficaces en síntomas positivos y negativos, menos tendencia a producir EPS que los típicos. En este grupo se encuentran: *clozapina, risperidona, paliperidona, olanzapina, ziprasidona, amisulpiride, quetiapina, sertindol, aripiprazol* y *cariprazina*. La *clozapina* es útil en tratamientos refractarios a otros antipsicóticos, aunque puede desarrollar como reacción adversa agranulocitosis. El antipsicótico atípico que más EPS produce es la *risperidona*, el que menos la *clozapina*.

- **Farmacodinamia**

El estudio del mecanismo de acción de los fármacos y la relación entre su concentración y el efecto sobre el organismo nos permite definir los dos grupos:

-*Típicos*: fármacos caracterizados por ser antagonistas de receptores:

- Antagonistas D2 en las 4 vías dopaminérgicas:
 - Mesolímbica: el antagonismo mejora delirios y alucinaciones.
 - Mesocortical: empeora los síntomas negativos y cognitivos.
 - Nigroestriatal: produce efectos adversos extrapiramidales.

-Tuberoinfundibular: genera hiperprolactinemia.

- Antagonistas además de receptores: colinérgicos muscarínicos tipo M1, alfa-1-adrenérgicos, histaminérgicos tipo H1.

-Atípicos:

- Antagonismo D2 y 5HT2A. En menor medida antagonismo de D1, D3, D4, 5HT, M1, alfa-1 y alfa-2, H1.

- **Farmacocinética**

Estudia qué sucede con los fármacos desde que son introducidos en el organismo hasta su total eliminación. Los antipsicóticos son sustancias que atraviesan la barrera hematoencefálica y, son metabolizados en el Citocromo P450: tipo 1 A2 desmetilación, tipo 2 D6 hidroxilación, tipo 3 A4.

La principal indicación de estos fármacos son los trastornos psiquiátricos, sobre todo los trastornos psicóticos: esquizofrenia, trastorno bipolar, alteraciones graves del comportamiento, aunque también están indicados para otras alteraciones por ejemplo como antieméticos. En la práctica clínica habitual es de elección el uso de antipsicóticos atípicos.

1.2 REACCIONES ADVERSAS DE LOS FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS

Las posibles reacciones adversas de estos fármacos son numerosas y variadas, derivadas de la hiperactividad simpática como consecuencia del antagonismo dopaminérgico. Se trata de un grupo amplio de efectos secundarios. Existen reacciones adversas de diversos tipos en función del distinto perfil farmacológico. Estas se pueden englobar, al igual que la clasificación de los fármacos, en típicas y atípicas.

Los antipsicóticos pueden actuar mediante un antagonismo de receptores D2 por la vía nigroestriatal, produciendo EPS como acatisia, distonía aguda, parkinsonismo y discinesia tardía; y si actúan por la vía tuberoinfundibular aparece hiperprolactinemia (causando ginecomastia, amenorrea, disminución de la libido, infertilidad y riesgo de cáncer de mama).

Si ejercen su acción antagonizando los receptores muscarínicos M1 realizan un bloqueo central (causan convulsiones, pirexia) o un bloqueo periférico (producen visión borrosa, retención urinaria, estreñimiento, reducción de secreciones como sequedad de boca, alteraciones cognitivas, amnesia y taquicardia sinusal). También pueden ejercer su acción mediante un antagonismo de receptores alfa-1-adrenérgicos, que genera hipotensión ortostática, mareos y

taquicardia. Si antagonizan los receptores histaminérgicos H1 producen sedación y aumento de peso. Si actúan bloqueando los receptores 5-HT2 tipo A producen como efecto adverso disfunción sexual, y si el bloqueo es del receptor 5-HT2 tipo C producen aumento de peso.

En resumen, los antipsicóticos de segunda generación han reducido la carga de los efectos secundarios del tratamiento comparándolos con los de primera generación, debido a que tienen menor frecuencia de síntomas extrapiramidales. Aun así, existe una complicación grave asociada al uso de estos fármacos, tanto típicos como atípicos, el Síndrome neuroléptico maligno.

1.3 SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO

El Síndrome neuroléptico maligno (SNM) es una reacción adversa idiosincrásica, dosis independiente, poco frecuente e imprevisible pero potencialmente fatal, relacionada con el uso de fármacos antipsicóticos (neurolépticos). Se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, disfunción del sistema nervioso autónomo (SNA) y alteración del nivel de conciencia.

Este trabajo quiere destacar la dificultad del diagnóstico de este cuadro, así como su gravedad, pudiendo llegar a comprometer la vida del paciente. Esto adquiere importancia debido al uso creciente de este tipo de fármacos y a un aumento en el diagnóstico de trastornos psiquiátricos.

Su cuadro clínico se aproxima al de otras enfermedades neurológicas como las encefalitis, aumentando la dificultad del diagnóstico diferencial, exigiendo afinar en el diagnóstico al presentar cuadros similares, pero con importantes implicaciones terapéuticas.

En primer lugar, el SNM es descubierto en 1960 por un grupo francés Delay et al. (16) mientras desarrollaban el haloperidol. Luego en 1968, Delay y Deniker describieron originalmente el síndrome (17). Hoy en día, se ha avanzado en el conocimiento de este síndrome, pero hay muchos aspectos relacionados con su epidemiología, etiología y fisiopatología que siguen siendo controvertidos, así como la propia definición de la enfermedad y sus criterios diagnósticos no estandarizados.

Existen diversos criterios diagnósticos del SNM, entre los más manejados son los criterios del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-V)*:

- Aparición de rigidez muscular intensa y fiebre elevada asociada con la toma de medicación antipsicótica.
- Dos (o más) de los siguientes síntomas: diaforesis, disfagia, temblor, incontinencia, cambios en la conciencia que van desde confusión hasta coma, mutismo,

taquicardia, tensión arterial elevada o fluctuante, leucocitosis, hallazgos analíticos que indican lesión muscular (por ejemplo elevación de la concentración sérica de Creatina Kinasa) (CK).

- Los síntomas no se deben a una sustancia o a una enfermedad médica.
- Los síntomas no se explican por la presencia de un trastorno mental.

Actualmente está aceptado que ningún antipsicótico está libre del riesgo de inducir SNM, sin embargo el SNM inducido por antipsicóticos de segunda generación se caracteriza por una menor frecuencia de aparición, menor gravedad y menor mortalidad, frente al SNM por antipsicóticos de primera generación (2).

Presenta un porcentaje de mortalidad media de 11,6% (máximo 20%), y una incidencia estimada de 0,5-1% en los pacientes tratados con neurolépticos. El diagnóstico es de exclusión y no existen unos criterios aceptados universalmente. Es característica la elevación de la enzima CK >1.000 UI/L, leucocitosis, insuficiencia renal y respiratoria. El tratamiento es de soporte y farmacológico, con una posibilidad de resolución completa en unas 2 semanas, persistencia de secuelas o muerte (3).

El SNM es una reacción poco frecuente, pero muy grave, que puede acabar con la vida del paciente o dejar secuelas neuropsiquiátricas, por lo que es esencial aumentar la conciencia entre los médicos especialistas para prevenir retrasos en el diagnóstico de esta enfermedad. Además, debido al uso extendido y al alza de medicación antipsicótica, es un diagnóstico poco frecuente, pero a tener presente ante la sola sospecha clínica.

Así pues, desde la perspectiva clínica es necesario actualizar los conocimientos del síndrome, ya que siguen siendo controvertidos diversos aspectos relacionados con su esfera, que permitan aplicar un enfoque multidisciplinar para disponer de un protocolo diagnóstico más específico, ya que engloba cuadros clínicos similares con tratamientos distintos.

Objetivos: Realizar una revisión bibliográfica para investigar y analizar los actuales conocimientos sobre la epidemiología, etiopatogenia, clínica, diagnóstico, diagnóstico diferencial y tratamiento del perfil de casos del SNM desde una perspectiva clínica.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Para desarrollar este Trabajo de Fin de Grado se ha realizado una recopilación y revisión del material bibliográfico en distintas bases de datos. La búsqueda de publicaciones y artículos de utilidad para este tema se inició en octubre de 2020 y finalizó en diciembre de 2020.

Las palabras clave que se buscaron fueron: antipsicóticos, antipsicóticos atípicos, síndrome neuroléptico maligno (antipsychotics, atypical antipsychotics, neuroleptic malignant syndrome).

Para realizar la búsqueda de revisiones y documentos bibliográficos en las distintas bases de datos, los términos a buscar se han combinado con operadores "AND", "OR" y "NOT" para poder seguir un orden lógico en la búsqueda, y se ha usado los paréntesis "()" para las búsquedas complejas.

El gestor bibliográfico *Mendeley* ha sido utilizado para elaborar la bibliografía.

2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Para el diseño del trabajo, los criterios de inclusión utilizados han sido los siguientes:

- Artículos cuyo tema principal es SNM (primer criterio).
- Búsqueda en diversas bases de datos de Ciencias de la Salud: *PubMed*, *Dialnet*, *Medline* y *Biblioteca Cochrane plus*, para poder reflejar una mayor evidencia documental.
- Artículos en habla española o inglesa.
- Artículos con los descriptores:
(SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO) Y (ANTIPSICÓTICOS). (NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME) AND (ANTIPSYCHOTICS).
(ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS) AND (NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME).
(SECOND GENERATION ANTIPSYCHOTICS) AND (NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME).
(AUTOIMMUNE ENCEPHALITIS) AND (NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME).
- Artículos con posibilidad de leer el *Abstract* en el que se muestre información relevante, para poder realizar una mejor selección, más concreta y ágil.
- Artículos con un diseño de *Review*, *Systematic review*, *Case Reports*, *Observational studies*.
- Artículos comprendidos entre el período de tiempo de 01/01/2.010-31/12/2.020
- Artículos con acceso al *Free full text*.

Los criterios de exclusión han sido:

- Artículos en los cuales no hacían referencia al SNM como efecto adverso en el uso de fármacos antipsicóticos en el título o en el contenido.
- Imposibilidad de acceso a texto completo.
- Artículos de >10 años de antigüedad.
- Ensayos clínicos.

Procedimiento: primero se realizó la búsqueda de artículos, y de todos los artículos posibles hallados, se hizo una lectura del resumen en función del tema principal de la búsqueda. También descartaba los textos repetidos. Si el artículo no se ajustaba a los objetivos del trabajo era eliminado y, por el contrario, si sí mostraba información relevante y que se adecuaba a los criterios de inclusión, se obtenía el texto completo para realizar una lectura activa y detallada del material disponible. Tras la lectura y análisis, los resultados y su discusión se han expuesto en los siguientes apartados.

3. RESULTADOS

Se ha realizado un total de 13 búsquedas bibliográficas en las bases de datos de Ciencias de la Salud (*PubMed, Fundación Dialnet, Medline Plus y Biblioteca Cochrane Plus*). Las búsquedas proporcionaron un total de 182 artículos, de los cuales se han eliminado 144 por no tratar de manera directa del tema a exponer o por estar repetidos, obteniendo 38 artículos potencialmente útiles para realizar el trabajo. Se han seleccionado 21 artículos que cumplían los criterios de inclusión, lo que ha permitido realizar esta revisión.

SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO ASOCIADO A ANTIPSICÓTICOS

Tabla 1. Listado de artículos seleccionados

Nº art.	Autores	Año	Tipo publicación	Título publicación	Fuente publicación	Idioma	País	Cargo
1	Delay J Pichot P, Lempiere T, Ellisalde B, Peque F (16)	1960	Artículo de revisión	Un neuroleptique majeur non phenothiazinique et non reserpinque, l'haloperidol deus le traitement des psychoses	Ann Med Psychol	Francés	Francia	Sainte-Anne Hospital Center
2	Caroff SN (17)	1980	Artículo revisión	The neuroleptic malignant syndrome	J Clin Psychiatry	Inglés	EEUU	Dept Psychiatry, Univ of Pennsylvania
3	Aronson JK (1)	2009	Libro	Meyler's side effects of psychiatric drugs	Edit. Elsevier	Inglés	Reino Unido	Dept Primary Health Care, Univ of Oxford
4	Moscovich M, Nóvak FTM, Fernandes AF, Bruch T, Tomelin T, Nóvak EM, et al (11)	2011	Artículo revisión	Neuroleptic malignant syndrome	Arq Neuropsiquiatr	Inglés	Brasil	Neurology Serv, Univ of Paraná
5	Langan J, Martin D, Shajahan P, Smith DJ (6)	2012	Serie de reportes de casos	Antipsychotic dose escalation as a trigger for neuroleptic malignant syndrome (NMS): Literature review and case series report	BMC Psychiatry	Inglés	Escocia	Mental Health and Wellbeing, Univ of Glasgow
6	Trollor JN, Chen X, Chitty K, Sachdev PS (8)	2012	Artículo revisión	Comparison of neuroleptic malignant syndrome induced by first- and second-generation antipsychotics	Br J Psychiatry	Inglés	Australia	Psychiatric School, Univ of New South Wales. Neuropsychiatric Institute
7	Szota A, Oglodek E, Araszkievicz (10)	2013	Artículo revisión	Fever development in neuroleptic malignant syndrome during treatment with olanzapine and clozapin	Pharmacological Rep	Inglés	Polonia	Institute of Pharmacology, Polish Academy of Sciences
8	Dosi R, Ambaliya A, Joshi H, Patell R (12)	2014	Reporte de caso	Serotonin syndrome versus neuroleptic malignant syndrome: A challenging clinical quandary	BMJ Case Rep	Inglés	India	Medical College of Baroda
9	Tse L, Barr A, Scarapicchia V, Vila-Rodriguez F (13)	2015	Artículo revisión	Neuroleptic malignant syndrome: A review from a clinically oriented perspective	Current Neuropharmacol	Inglés	Canadá	Dept Pharmacology and Psychiatry, Univ of British Columbia

SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO ASOCIADO A ANTIPSICÓTICOS

Nº art.	Autores	Año	Tipo publicación	Título publicación	Fuente publicación	Idioma	País	Cargo
10	Belvederi Murri M, Guaglianone A, Bugliani M, Calcagno P, Respino M, Serafini G, et al (2)	2015	Artículo, revisión sistemática y reporte de caso	Second-generation antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: systematic review and case report analysis	Drugs R D	Inglés	Italia	Dept Psychiatry, Neuroscience, Univ Genova
11	Chiou YJ, Lee Y, Lin CC, Huang TL (7)	2015	Artículo de revisión, reporte de caso	A case report of catatonia and neuroleptic malignant syndrome with multiple treatment modalities: Short communication and literature review	MD J	Inglés	Taiwán	Dpt. Psychiatry, Chang Gung Univ.College of Medicine
12	Huang C, Kang Y, Zhang B, Li B, Qiu C, Liu S, Ren H, Yang Y, Liu X, Li T, Guo W (18)	2015	Reporte de caso	Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis in a patient with a 7-year history of being diagnosed as schizophrenia: complexities in diagnosis and treatment.	Neuropsychiatr Disease and Treatment. Dovepress J	Inglés	China	Dept Neurology, People's Hospital, Jining
13	Rodríguez EM, Rodríguez EDM (15)	2016	Artículo revisión	Síndrome neuroléptico maligno por risperidona	Rev Exp en Med Hosp Reg Lambayeque	Español	Perú	Serv de Medicina Interna, Hosp. Reg Lambayeque
14	Isabel A, García N, Teresa M, Ramos B, Calvo E (4)	2016	Artículo revisión	Síndrome neuroléptico maligno	Med Gen y Fam Ed Digit	Español	España	Univ Madrid
15	Hsu CW, Lee Y, Lee CY, Lin PY (9)	2016	Reporte de caso	Neurotoxicity and nephrotoxicity caused by combined use of lithium and risperidone: A case report and literature review	BMC Pharmacol and Toxicol	Inglés	Taiwán	Dept Psychiatry Chang Gung Memorial Hospital, Univ College of Medicine, Kaohsiung
16	Komatsu T, Nomura T, Takami H, Sakamoto S, Mizuno K, Sekii H, Hatta K, Sugita M (23)	2016	Reporte de caso	Catatonic symptoms appearing before autonomic symptoms help distinguish neuroleptic malignant syndrome from malignant catatonia	Internal Medicine	Inglés	Japón	Dept Emergency and Critical Care, Juntendo Univ Nerima Hospital
17	Oruch R, Pryme IF, Engelsen BA,	2017	Artículo de revisión	Neuroleptic malignant syndrome: An easily overlooked neurologic	Neuropsychiatric Disease	Inglés	Libia, Noruega	Dept Pharmacology Univ Benghazi.

SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO ASOCIADO A ANTIPSICÓTICOS

Nº art	Autores	Año	Tipo publicación	Título publicación	Fuente publicación	Idioma	País	Cargo
	Lund A (14)			emergency	Treatment. Dovepress J			Dept Neurology, Psychiatry Univ. Bergen
18	Sahoo MK, Kamath S, Sharan A (22)	2017	Reporte de caso	Neuroleptic malignant syndrome in a patient with stable dose of olanzapine	J of Family Medicine and Primary Care	Inglés	India	Dept Psychiatry, Tata Main Hospital
19	Teo DCL, Wong HK, Tan SN (21)	2018	Reporte de caso	Atypical neuroleptic malignant syndrome precipitated by clozapine and quetiapine overdose: A diagnostic challenge	Innov In Clinical Neuroscience	Inglés	Singapur	Dept Of Psychological Medicine, Changi General Hospital
20	Van Rensburg R, Decloedt EH (20)	2019	Reporte de caso	An approach to the pharmacotherapy of neuroleptic malignant syndrome	Psychopharmacol Bull	Inglés	Sudafrica	Clinical Pharmacology, Univ Cape Town
21	Ramos-Cabrera V, Ramírez-Calderón FE (3)	2019	Reporte de caso	Rigidez muscular, trastorno de sensorio y antipsicóticos: Reporte de caso	Horiz Médico	Español	Perú	Hospital Edgardo Martins. Dpto. Emergencia de adultos
22	Wang HY, Li T, Li XL, Zhang XX, Yan ZR, Xu Y (5)	2019	Revisión bibliográfica, reporte de caso	Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis mimics neuroleptic malignant syndrome: Case report and literature review	Neuropsychiatric Disease and Treatment. Dovepress J	Inglés	China	Dept Neurology, People's Hospital, Jining
23	Schieveld JNM, Strik JJMH, van Kraaij S, Nicolai J (19)	2019	Libro, capítulo 17	Psychiatric manifestations and psychopharmacology of autoimmune encephalitis: A multidisciplinary approach	Handbook of Clinical Neurology	Inglés	Holanda	Dept Psychiatry, Maastricht Univ. Medical Center

3.1 EPIDEMIOLOGÍA

El SNM presenta una incidencia de 0,4-2,4% con una media de 1% en los últimos años, siendo más frecuentemente causado por antipsicóticos típicos (*haloperidol, flufenazina*) (10). Por consiguiente, debido al auge en la prescripción de antipsicóticos atípicos en los últimos años (cuyo SNM es más raro y menos grave), se observa un descenso de esta incidencia acumulada. Esto sucede por un mayor conocimiento del tema, un diagnóstico más temprano y patrones de prescripción más conservadores.

Afecta más a varones jóvenes que a mujeres (2:1) (4). En el 90% de los casos, el síndrome aparece en el primer mes tras instaurar el tratamiento y, en otros, sucede tras aumentar rápidamente la dosis. Entre los factores de riesgo establecidos se encuentran el uso de antipsicóticos típicos de elevada potencia, ajuste de la dosis reciente o rápido, retirada brusca de anticolinérgicos, agitación, deshidratación, hipertiroidismo, enfermedad de Párkinson, trastorno cerebral orgánico, alcoholismo y psicosis.

El SNM es causado principalmente por antipsicóticos, pero también está descrito con antidepresivos (*clomipramina, desipramina*), antieméticos (*metoclopramida*), *carbamazepina* (anticolinérgico L-Dopa) entre otros (Ver Tabla 1). Dos tercios de los casos son causados por antipsicóticos típicos, y un tercio por atípicos (11). El diseño de antipsicóticos de segunda generación fue con intención de buscar un tratamiento para el SNM y, resultaron también causantes de este síndrome (14).

La mortalidad del SNM se encuentra entre el 10-20% en nuestro medio (4). Antes de 1984 la mortalidad era del 25%, después, se situó en un 11%, gracias al mejor reconocimiento del síndrome con una intervención más temprana (11). Además, la mortalidad por SNM en antipsicóticos de 2ª generación es 3%, vs. 1ª generación que es 16% (8). Debe tenerse especial precaución en los ancianos, y en pacientes con tratamiento antidepresivo concomitante, ya que aumenta el riesgo de muerte.

Tabla 2. Fuente: Medicamentos asociados al Síndrome neuroléptico maligno (3)

Neurolépticos típicos	Neurolépticos atípicos	Antieméticos	Agentes dopaminérgicos	Otros
<i>Haloperidol</i>	<i>Olanzapina</i>	<i>Droperidol</i>	<i>Levodopa</i>	<i>Tetrabenazina</i>
<i>Clorpromazina</i>	<i>Clozapina</i>	<i>Dompridone</i>	<i>Amantadina</i>	<i>Reserpina</i>
<i>Fluphenazine</i>	<i>Risperidona</i>	<i>Metoclopramida</i>	<i>Tolcapone</i>	<i>Amoxapine</i>

Neurolépticos típicos	Neurolépticos atípicos	Antieméticos	Agentes dopaminérgicos	Otros
<i>Tioridazina</i>	<i>Quetiapina</i>	<i>Prometazina</i>	<i>Agonistas de dopamina</i>	<i>Diatrizoate</i>
<i>Trifluordazine</i>	<i>Ziprasidona</i>	<i>Proclorperazina</i>		<i>Litio</i>
<i>Trioithixene</i>	<i>Aripiprazol</i>			<i>Phenelzine</i>
<i>Loxapine</i>	<i>Zotepina</i>			<i>Dosulepin</i>
<i>Bromperidol</i>	<i>Amisulprida</i>			<i>Trimipramina</i>
<i>Promazine</i>				<i>Desipramina</i>
<i>Clopentixol</i>				

3.2 ETIOPATOGENIA

Cabe destacar la relación de mecanismos que podrían explicar el síndrome. Existen dos hipótesis no necesariamente excluyentes: tradicionalmente, se considera que el SNM es el resultado del antagonismo del receptor dopaminérgico D2 en el Sistema Nervioso Central (SNC). Este antagonismo desencadena una serie de respuestas homeostáticas que elevan la temperatura, crean rigidez muscular y deterioran el estado mental como resultado de la desregulación del SNA (13).

El bloqueo de receptores de dopamina a nivel del SNC es el origen de este síndrome, y esto está confirmado con la respuesta a fármacos agonistas de dopamina y secundariamente, también al aumento de serotonina y noradrenalina, lo que crea un desequilibrio de la dopamina. Este bloqueo dopaminérgico en los ganglios de la base produce hipertonia y temblores, y el bloqueo en los receptores hipotalámicos D1 altera el centro regulador de la temperatura dando lugar a la hipertermia (4).

Sin embargo, la patogenia del SNM no se conoce completamente. En cuanto a la generación de la rigidez muscular, se han propuesto dos mecanismos: central (bloqueo dopaminérgico) y periférico (alteración de la recaptación de calcio por retículo sarcoplásmico) (15).

En segundo lugar, recientemente se ha postulado que el SNM es el resultado de un efecto tóxico de los fármacos en las fibras musculoesqueléticas, dirigiendo así al síndrome completo (13). Consiste en una cascada de desregulación que acaba desembocando en un Síndrome hipermetabólico (2). La disminución del tono dopaminérgico, más la desregulación del SNA, se repite en ciclos en un número creciente de sistemas, dañando de manera progresiva el tejido muscular y degenerando en fallo multiorgánico.

Estudios recientes indican que también podría intervenir un defecto genético en enzimas reguladoras del calcio en neuronas simpáticas del SNA, apoyando la teoría de la hiperactividad simpaticoadrenal (14).

El Síndrome Serotoninérgico (SS) simula el SNM en clínica, pero aún no está claro el papel de la serotonina en este síndrome. Además, los antidepresivos se basan en crear un estado hipodopaminérgico relativo, aumentando la serotonina a nivel central, derivando esto en un aumento del riesgo de desarrollar SNM al usar simultáneamente estos grupos farmacológicos.

En cuanto a la fiebre, en la revisión de Szotta (10) los autores concluyeron que la *Clozapina* no aumenta la temperatura corporal de manera proporcional con la dosis. Por el contrario, la *Olanzapina* tiene una doble influencia (pirética: en politerapia alcanza fiebre mayor a 38°C independientemente de la dosis; y antipirética: en monoterapia las interleucinas están disminuidas). Investigaciones en este campo permitirían elegir una terapia más segura si se cuantifican citocinas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) para poder monitorizar el estado del paciente.

Entre los factores de riesgo que se han descrito se encuentran la deshidratación, agitación, deficiencia de hierro, empleo de contención mecánica y elevada temperatura corporal (4). También enfermedad orgánica cerebral, retraso mental, esquizofrenia, trastorno afectivo bipolar (15) y uso de fármacos vía intramuscular (10). Así mismo, es factor de riesgo el postparto y las formas oleosas de depósito de acción prolongada (*decanoato de haloperidol, risperdal, decanoato de flufenazina, enantoato de flufenazina*) (14).

No se ha visto asociación significativa (2) entre gravedad y edad, género, dosis, porcentaje de aumento de dosis la semana anterior, uso concomitante de estabilizadores del ánimo o *benzodiazepinas* (BZDs). Sí hay asociación entre gravedad y el uso la última semana de antidepresivos.

El informe de Hsu (9) señala la interacción de neurotoxicidad del *litio* (inhibe la liberación de dopamina presináptica) y la *risperidona* (bloquea el receptor de dopamina). Los pacientes presentaban efectos adversos si se combinaban los dos fármacos: letargo, *delirium* y SNM, y si se interrumpía el tratamiento revertían estos efectos.

El grupo de investigadores de Langan (6) estudió si el aumento rápido de la dosis de antipsicóticos en los 30 días previos conducía a desarrollar el síndrome, para identificar los factores de riesgo y la posible asociación. El estudio apoya que altas tasas de titulación de antipsicóticos es factor de riesgo potencial para desarrollo de SNM, pero no demostró evidencia en un aumento rápido de dosis. Además, la mayoría de los casos ocurrían poco después de la exposición inicial.

3.3 CLÍNICA

El SNM está caracterizado por una tétrada clásica (15):

- Alteraciones del estado mental: deterioro de conciencia (confusión, estupor, coma), deterioro cognitivo, *delirium*, psicosis, signos catatónicos, mutismo, afasia.
- Rigidez muscular “en tubo de plomo”, signos extrapiramidales: hipertonía, tremor, opistótonos, trismus, corea, acinesias, discinesias, distonía, disartria, disfagia.
- Fiebre/hipertermia: Es importante destacar que la hipertermia se puede retrasar 24 horas después de la aparición de los primeros síntomas (14).
- Disautonomía: diaforesis, taquicardia, taquipnea, presión arterial lábil, incontinencia urinaria, sialorrea.

Los pródromos son la hiperpirexia y la rigidez. Las alteraciones metabólicas también están presentes (14). En la actualidad se considera que la clínica es heterogénea (*criterios DSM-5*) (6). El SNM suele aparecer a las 24-72 horas tras el inicio o cambio en el tratamiento.

En un artículo de 2015 de Belvederri (2) se comparan antipsicóticos atípicos individualmente, observando sus efectos adversos (en concreto el SNM), y comparándolos con los típicos. Los resultados mostraron que la incidencia, prevalencia, duración y gravedad de síntomas de SNM es diferente para cada fármaco. “La evidencia disponible sugiere que el SNM es menos frecuente durante el tratamiento con antipsicóticos de 2^o generación que con los de la 1^a. Cada antipsicótico de 2^a generación tiene propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas específicas, y distintos perfiles de efectos clínicos y toxicidad. Las propiedades farmacológicas podrían constituir la base de diferencias intraclase en expresión de SNM, relacionado con los antipsicóticos de 2^a generación”.

Los antipsicóticos atípicos presentan menor gravedad e incidencia de SNM, aun así, ningún fármaco está exento de riesgo de producir la enfermedad. Esto hace que el SNM sea realmente un problema clínico relevante dado su difícil diagnóstico.

Se pueden distinguir dos patrones (2) de clínica farmacológica del SNM: uno “típico” y otro “atípico”. Dentro del “típico” se encuentra la *risperidona* (caracterizado por pacientes jóvenes, fiebre alta, abundantes efectos extrapiramidales, taquicardia, rhabdomiólisis), *paliperidona*, y *ziprasidona*. Por otro lado, dentro del patrón “atípico” predominan las características más “atípicas” (menos efectos extrapiramidales y menos fiebre): en este grupo están la *clozapina*, *amisulprida*, *quetiapina*, *olanzapina*.

La *clozapina* da lugar al cuadro más atípico, en el que se observó con más frecuencia el antecedente de SNM previo, falta de rigidez característica, presencia de síntomas autonómicos como taquicardia, taquipnea, labilidad de la tensión arterial, menos efectos extrapiramidales,

duración más larga y menos grave, menos traslados a UCI y uso de menos agentes antiparkinsonianos. Se acompaña de elevación retardada de la CK y período de inducción corto (8, 21). Otras características de los distintos fármacos son: *aripiprazol* (menos fiebre, menos diaforesis), *amisulprida* (menos efectos extrapiramidales, menos fiebre), *quetiapina* (característico en pacientes de edad alta, efectos extrapiramidales y disautonómicos) (21), *olanzapina* (aumento de gravedad global y de la tasa de mortalidad, fiebre muy alta y cambios en el estado mental, pero los hallazgos no son suficientes para clasificarlo como presentación atípica) (10, 22).

Según Trollor y su equipo (8) indican que dentro de los de segunda generación, el que más difiere de ese patrón atípico es la *clozapina* (falta de rigidez característica) por lo que para poder sospechar su cuadro será explorando los signos de SNM no motores, y no los signos motores, ya que no aparecerá rigidez. Estos investigadores proponen que los factores característicos de la *clozapina* (antagoniza ambos receptores D2 y 5HT2A en la vía nigroestriatal, posee un ratio alto 5HT2/D2, baja afinidad por D2 y selectividad mesolímbica) conducen a desarrollar efectos extrapiramidales, que, por consiguiente, no se verían en el SNM, al distinguir en el síndrome el efecto opuesto de su acción farmacológica (8).

Los casos atípicos suelen estar causados por fármacos de menos potencia, que generan menos rigidez (21). Puede incluso no haber fiebre (14). Las secuelas que pueden desarrollar los pacientes tras la resolución del cuadro son: parkinsonismo permanente, ataxia, demencia (11).

A continuación, presento varios casos clínicos tipo:

- Mujer de 74 años que acude con deshidratación, hipotensión arterial, leucocituria, trastorno del sensorio, rigidez de extremidades, fallo renal secundario a rabdomiólisis y antecedente de uso de neurolépticos hace 2 semanas para tratar su esquizofrenia paranoide diagnosticada hace 10 años. Inicialmente se piensa en una sepsis de origen urinario y se pautan fluidos y antibióticos. Ante la no mejoría y la persistencia de hipotensión, rigidez y disminución de la conciencia, a lo que se suma el antecedente de toma de antipsicóticos, se le realiza un diagnóstico diferencial con patología infecciosa, no aportando las pruebas ningún resultado. Se realiza el diagnóstico por exclusión de SNM. Son pautados fluidos, oxigenoterapia, nefroprotección y neuroprotección, y la paciente a los 16 días es dada de alta (3).

- Mujer de 60 años con fiebre de origen desconocido que presenta un aumento de creatinina, leucocitosis y aumento de marcadores de daño muscular (CK-MB y CPK). Esta CPK elevada confirma el diagnóstico de SNM. Ingreso en UCI por rabdomiólisis y disminución del nivel de conciencia. Se suspenden los neurolépticos pautados por su diagnóstico de

esquizofrenia catatónica, y se instila fluidoterapia intensiva. Pasada una semana se consigue estabilizar a la paciente y se reinician los antipsicóticos (7).

3.4 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es clínico y de exclusión. Se requiere un alto índice de sospecha por parte del especialista, sin embargo, se ha observado que no hay consenso acerca de los criterios diagnósticos a utilizar. Entre los más utilizados están los criterios del *DSM-V*. Otros autores recomiendan los *Criterios de Levenson* (15).

Dada la alta prevalencia de la elevación de la CK, presente en el 90% de los casos, es útil para el diagnóstico precoz (>1.000 UI/L pudiendo llegar a 100.000 UI/L) (13). Otras condiciones que elevan la CK (restricción física, inyecciones intramusculares) generalmente causan aumentos por debajo de 600 UI/L, por lo que monitorizar la CK sirve para el diagnóstico y para controlar la evolución, ya que los niveles deben disminuir con el tiempo, a medida que mejora la condición (3).

Como resultado, las analíticas suelen ser no específicas, nos permiten ver la gravedad del paciente y las posibles complicaciones presentes. Son hallazgos típicos del SNM: $CK > 1.000$ UI/L, elevación de enzimas hepáticas y aumento de LDH (14). Las pruebas de imagen realizadas para el diagnóstico diferencial no aportan datos específicos (TAC cerebral, estudio de LCR), a excepción del EEG en el que se observa enlentecimiento generalizado (4). La radiografía de tórax se realiza para descartar infección respiratoria.

3.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Notablemente, el diagnóstico diferencial del SNM es un aspecto muy importante. Se debe realizar con patología infecciosa del SNC (veríamos focalidad neurológica, LCR anormal), síndrome serotoninérgico, encefalitis autoinmunes, hipertermia maligna (antecedente de anestésicos fluorados), catatonía maligna, encefalopatías tóxicas, alteraciones metabólicas (hipertiroidismo, tetania, hipocalcemia, hipomagnesemia), golpe de calor (historia de exposición al calor y al sol), cuadros psicóticos extremos (4), masas/tumores en SNC (13) e hiperpirexia inducida por clozapina.

Para empezar, habría que realizar una batería de pruebas: análisis de sangre completo, para excluir leucocitosis y todo tipo de hemólisis; hemocultivos, para excluir posibilidades de shock séptico; niveles de transaminasas, para excluir insuficiencia hepática; niveles de BUN (nitrógeno

ureico en sangre) y creatinina, para excluir insuficiencia renal; calcio, fosfato, potasio y sodio, para excluir los desequilibrios de electrolitos y la hemólisis; niveles de CK, a fin de evaluar si hay rabdomiólisis u otras necrosis de tipo miocítico; nivel de hierro sérico, por rabdomiólisis y otras patologías hemolíticas; nivel de mioglobina en orina, para excluir la mioglobinuria; análisis de gases en sangre arterial, para excluir insuficiencia respiratoria y acidosis metabólica; estudios de coagulación, para excluir insuficiencia hepática y CID (coagulación intravascular diseminada) y cribado toxicológico, para excluir el envenenamiento por ácido acetil-salicílico/cocaína en suero, y anfetaminas en orina.

Para ilustrar este aspecto, paso a comentar características del diagnóstico diferencial de algunas de las patologías que se aproximan al SNM:

- ❖ **Encefalitis anti-receptor NMDA (encefalitis autoinmune):** Varón de 29 años es diagnosticado de SNM pero con dudas acerca del diagnóstico, pues presentaba síntomas ya antes de prescribir antipsicóticos. La clínica del paciente es: rigidez, fiebre, alteración de la conciencia, disfunción autonómica, HTA, leucocitosis, aumento de frecuencia cardíaca y exposición a antipsicóticos. La enfermedad progresa y el título de anticuerpos antirreceptor NMDA se hace positivo, rectificando el diagnóstico a encefalitis autoinmune (5).

Según Trollor (8) la pregunta es si posiblemente estemos ante una progresión natural de la encefalitis anti-NMDA en un subconjunto de pacientes, o que se trate de una progresión común de las dos enfermedades. Al retirarle el neuroléptico *olanzapina* y dar *BZDs* no hubo mejoría, sólo alcanzó mejoría al pautar un inmunomodulador. Por el contrario, el SNM es un cuadro autolimitado si se retira el fármaco antipsicótico, con una media de 7 a 10 días de resolución. Cabe mencionar la posibilidad de precipitar un cuadro de SNM en los pacientes con encefalitis si se prescriben antipsicóticos, ya que estos se encontrarían dentro del arsenal terapéutico (8,18,19).

- ❖ **Síndrome serotoninérgico (SS):** cuadro que consiste en toxicidad generada por los antidepresivos *Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS)*. Ambos síndromes pueden tener presentaciones superpuestas y generar confusión, especialmente si hay polifarmacia. Ambos alteran la conciencia y el SNA, y la TA fluctúa. Se distinguen por la clínica (evidenciando dos patrones distintos): el SS presenta hipercinesia (clonus, temblor, mioclonías, ataxia, midriasis, síntomas gastrointestinales); hiperactividad característica de extremidades inferiores; valores de CK normales; sin leucocitosis; y se trata con *ácido valproico*, *litio*, *ciproheptadina* y *ondansetrón*. El SNM, como ya hemos comentado, se caracteriza por hipertensión (rigidez “en tubo de plomo”), bradicinesia e hiporreflexia. En el SS los síntomas aparecen en las primeras 24h tras agentes serotoninérgicos y se resuelven en días. El SNM es

más lento en comenzar y tarda aproximadamente 14 días para remitir. El tratamiento del SNM, la *bromocriptina*, empeora el SS. Y la *clorpromazina*, tratamiento de SS, empeora el SNM. Por lo tanto, diferenciarlos puede ser un desafío diagnóstico pero de vital importancia por las graves consecuencias que se pueden generar con un tratamiento erróneo (12).

- ❖ **Catatonía:** el diagnóstico diferencial entre catatonía y SNM también es difícil. En el informe de 2015 de Chiou (7) se ejemplifica la difícil distinción entre catatonía maligna y SNM, pudiendo solaparse los cuadros clínicos hasta en un 20% de los casos. La catatonía maligna es la inmovilidad motora de causa neurogénica. La mujer de 60 años del caso presenta clínica de mutismo, estupor, rigidez, manos estereotipadas, acciones de agarrar y mirar fijamente. Comparte hiperpirexia y rigidez con el SNM, pero difiere en la existencia de síntomas conductuales prodrómicos (psicosis, agitación y excitación catatónica) (23). El tratamiento de la catatonía es *BZDs*, practicando 3 veces el protocolo *Lorazepam-Diazepam*, con respuesta limitada. También se usó *bromocriptina* y *amantadina* con la misma respuesta. Se señala que la TEC es eficaz cuando otros tratamientos han fallado, optando por este tratamiento y consiguiendo resolver el cuadro. La paciente con SNM presentaba un estado catatónico residual tras casi 1 mes hospitalizada, y tras las 11 sesiones de TEC pudo volver a comunicarse.

3.6 TRATAMIENTO

El SNM se trata de una urgencia neurológica. La prontitud en el diagnóstico y un tratamiento adecuado es fundamental. El manejo de un caso sospechoso incluye ingreso en UCI. Cabe destacar que no hay acuerdo general en los fármacos a usar, por lo que se sigue la línea de tratamiento sintomático y no del síndrome (14).

La primera medida a adoptar es interrumpir el fármaco neuroléptico que está causando el cuadro. Además, debe administrarse fluidoterapia intensiva, para evitar la insuficiencia renal aguda por la deshidratación y la elevación de la CPK. Algunos estudios recomiendan dar *BZDs* en casos leves y moderados. Este tratamiento de soporte es la piedra angular: hidratación, control de la fiebre, protección de la vía aérea, oxigenoterapia, aliviar la rigidez y prevenir complicaciones (15). Así mismo se recomienda elevar la cama 45 grados para no broncoaspirar y corregir los desequilibrios hidroelectrolíticos o las alteraciones del pH (por ejemplo, inducir alcalosis para excretar detritos mioglobínúricos, pautar diuréticos de asa) (13). También los pacientes pueden requerir intubación y sonda nasogástrica.

SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO ASOCIADO A ANTIPSICÓTICOS

El tratamiento complementario farmacológico o de segunda línea es: *bromocriptina* (agonista dopaminérgico central) a dosis de 2,5 mg/día-45 mg/día máximo y *amantadina* (200-400 mg/día). Estos fármacos aceleran la recuperación y disminuyen la mortalidad. La dosis mínima eficaz son 10 días tras resolución. Si está contraindicada la vía oral en el paciente, está indicado *dantroleno* intravenoso (desacoplador de la fosforilación oxidativa y relajante muscular). Los bloqueantes de canales de calcio (*nifedipino*) resultan útiles para el tratamiento sintomático de la hipertensión, fiebre, taquicardia, incontinencia y rigidez (4) (20).

Estos fármacos aportan un posible beneficio para la fibra musculoesquelética. El tratamiento se considerará beneficioso si disminuye la temperatura, desaparece la rigidez y se normalizan la CK y la TA. No obstante, la evidencia disponible del uso de los fármacos es incierta (15). Ésta se basa en un consenso de opiniones de expertos fundamentada en series de casos (13).

Con respecto a la evolución de la enfermedad, la mayoría de los pacientes se recuperan totalmente, aunque cabe la posibilidad de complicaciones y muerte principalmente por neumonía, fallo respiratorio, insuficiencia renal por rabdomiólisis y mioglobinuria (4), CID, miocardiopatía dilatada reversible (Takotsubo) o fallo multiorgánico (13). La complicación más frecuente es la rabdomiólisis. En cuanto a los desequilibrios electrolíticos, pueden generar arritmias cardíacas graves que deriven en paro cardíaco. También se puede observar prolongación del intervalo QT (*torsade de pointes*) con riesgo de muerte súbita. En todo caso, la insuficiencia respiratoria aguda es el indicador pronóstico independiente de mortalidad más fuerte (14).

En referencia al manejo en cada subgrupo de antipsicóticos atípicos, se ha observado que el porcentaje de recuperación completa varía en función del fármaco, así como en la tasa de mortalidad (que está relacionada con la edad de los pacientes) (2).

Una vez resuelta esta grave complicación, se instaurará el tratamiento neuroléptico a dosis bajas controlando la temperatura y la CK (con especial atención a evitar el fármaco que anteriormente precipitó el SNM, pues el antecedente de haberlo sufrido aumenta el riesgo posterior). Para prevenir la recurrencia, lo más seguro es el uso de agentes de baja potencia titulados lentamente (11).

En el seguimiento del paciente tratado con antipsicóticos, para estar alerta de posibles efectos adversos que puedan surgir del tratamiento farmacológico, se propone pesar a los pacientes, hacer controles sanguíneos de glucosa, triglicéridos y del colesterol, practicar electrocardiogramas de control, y preguntar si experimentaron efectos sexuales secundarios (3).

4. DISCUSIÓN

4.1 DIAGNÓSTICO

El SNM es un síndrome infradiagnosticado, se requiere un alto índice de sospecha para diagnosticarlo al tratarse de un diagnóstico clínico. Además, no existe una prueba confirmatoria, lo que se suma a que no existan unos criterios universales, dificultando en ocasiones el diagnóstico correcto.

Ante la sospecha de un paciente con SNM debe considerarse el diagnóstico diferencial de encefalopatía autoinmune, sobre todo la encefalitis por anticuerpos antirreceptor de NMDA, que es la causa más frecuente de encefalitis autoinmune. Debuta con una clínica psiquiátrica, comienza con una etapa psicótica y convulsiones, seguida por conductas estereotipadas, reducción de la conciencia, inestabilidad autonómica (fluctuación de la presión arterial y temperatura, taquicardia, bradicardia, paros cardíacos y diaforesis) y movimientos anormales. A diferencia del SNM, el diagnóstico se confirma mediante la demostración de los autoanticuerpos anti-RNMDA en plasma y LCR.

Existe polémica respecto a los criterios diagnósticos de SNM a utilizar, pocos autores establecen qué criterios usaron para concretar el síndrome. Es un debate en curso, puede haber discordancias en la propia definición del SNM, no correspondiéndose con la práctica clínica habitual. Para solventar esto, otros autores hablan de casos probables.

De la misma forma, las variaciones en los valores de la incidencia que podemos observar pueden ser debidos a que no haya una definición exacta de la enfermedad en sí, a causa de haber utilizado distintos métodos de vigilancia o porque hubiera diferencias en las poblaciones muestreadas. ¿Y existe vulnerabilidad individual? Se podría estudiar si existen mutaciones en genes de receptores de neurotransmisores o de la actividad metabólica.

En definitiva, el problema de cómo diagnosticar este síndrome radica en el hecho de que no podemos predecir su aparición, puede ocurrir con la primera dosis recibida de un fármaco, o después de muchos años en tratamiento crónico. Por tanto, es una condición idiosincrásica.

4.2 TRATAMIENTO

Este síndrome ilustra que sabemos poco sobre fisiopatología cerebral y del Síndrome neuroléptico maligno. Cuando entendamos la fisiopatología detrás del SNM podremos entender cómo ejercen los antipsicóticos su acción farmacológica a nivel neuronal. Actualmente, las teorías de las que disponemos tienen limitaciones para poder explicar todas las características clínicas de este síndrome, se requieren más investigaciones al respecto.

Es primordial conocer la fisiopatología de las enfermedades psiquiátricas a nivel bioquímico en las neuronas para poder diseñar fármacos más selectivos. Deberían estar exentos de efectos adversos graves como el SNM.

Debe hacerse una especial mención a la necesidad de desarrollar métodos de recogida de datos estandarizados del curso y gravedad de los síntomas y, a abrir puertas a futuras investigaciones sobre el uso común y potencialmente peligroso de antidepresivos y antipsicóticos atípicos.

En cuanto a la evolución de los pacientes, si se suspende la medicación antipsicótica y se inicia el tratamiento de apoyo, la evolución natural de la enfermedad es hacia la mejoría, fluctuando la clínica y normalizándose los datos analíticos. Aun así, la mortalidad se puede aproximar al 20%, es decir, elevada, fundamentalmente si hay retrasos en la instauración del tratamiento.

También existen diferencias en la evolución respecto a las encefalitis autoinmunes, pues en éstas la estrategia terapéutica demuestra excelente respuesta al tratamiento con inmunomoduladores; una primera línea, que incluye esteroides e inmunoglobulinas, y una segunda, consistente en *Rituximab* (anticuerpo monoclonal dirigido) y *ciclofosfamida*. En el seguimiento de los pacientes con encefalitis antiNMDA, la mayoría presentan una evolución favorable en función de si se les administró tratamiento de manera precoz.

Se deberían promover acciones de concienciación y prevención de la salud en las áreas sanitarias donde más pueda pasar desapercibido este síndrome (Atención Primaria, Urgencias). Intentar formar a este personal que prescribe antipsicóticos en la reacción adversa posible más grave que puede surgir tras su uso, para advertir al paciente de posibles señales de alarma y que esto desemboque en un mejor trato al paciente, al poder detectarlo lo antes posible.

Esta revisión resume y destaca la importancia de un diagnóstico certero, conociendo las dificultades a las que se enfrentan los especialistas. También enfatiza la necesidad de un abordaje multidisciplinar necesario para un tratamiento adecuado, en aras de poder ofrecer al paciente la mejor calidad asistencial sobre su salud.

La principal limitación del trabajo es que se trata de un síndrome poco frecuente, de tal forma que puede ser que exista una posible sobreinterpretación de casos atípicos. No obstante, se ha realizado el estudio recopilando información suficiente y exacta para su posterior análisis.

Finalmente, sería interesante concluir con vistas a futuras investigaciones el poder conocer de manera más exacta la patogenia de la enfermedad y mejorar el manejo de esta grave patología, a fin de poder desarrollar fármacos dirigidos y más específicos y poder identificar los pródromos

del síndrome para así atacarlo de manera más temprana. En el futuro, la farmacogenómica puede que permita establecer las bases para prevenir las interacciones farmacológicas.

5. CONCLUSIONES

1. El Síndrome neuroléptico maligno es la reacción adversa más grave derivada del uso de fármacos antipsicóticos. Es poco frecuente pero potencialmente fatal, con una mortalidad de hasta el 20%. Presenta una incidencia en torno al 1% en tratamiento con antipsicóticos típicos, y una incidencia menor con los atípicos.
2. El Síndrome neuroléptico maligno es producido fundamentalmente por antipsicóticos, sin embargo, antieméticos, antidepresivos y agentes dopaminérgicos también pueden causarlo.
3. El síndrome ha disminuido hoy en día su incidencia, pero continúa siendo relevante por la gravedad de sus posibles secuelas neuropsiquiátricas y físicas a largo plazo.
4. El pronóstico del Síndrome neuroléptico maligno es bueno si el diagnóstico es temprano y correcto.
5. El tratamiento sintomático es fundamental. Debe prestarse atención a la fluidoterapia, control de la fiebre, protección de la vía aérea, oxigenoterapia, alivio de la rigidez y prevención de complicaciones.
5. Los antipsicóticos son fármacos habitualmente prescritos en psiquiatría y Atención Primaria y se observa un incremento en la tendencia de su uso. Por ello, los médicos deben estar familiarizados con los posibles efectos adversos para informar de los síntomas de alarma a los pacientes y así, realizar una buena prevención primaria.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Aronson JK. *Meyler's Side Effects of Psychiatric Drugs*. 1ªed. Elsevier; 2009.
2. Belvederi Murri M, Guaglianone A, Bugliani M, Calcagno P, Respino M, Serafini G, et al. Second-Generation Antipsychotics and Neuroleptic Malignant Syndrome: Systematic Review and Case Report Analysis. *Drugs R D*. 2015;15(1):45–62.
3. Ramos-Cabrera V, Ramírez-Calderón FE. Rigidez muscular, trastorno de sensorio y antipsicóticos: Reporte de caso. *Horiz Médico*. 2019;19(3):78–83.
4. Isabel A, García N, Teresa M, Ramos B, Calvo E. *Medicina General Y De Familia*. Edición Digit. 2016;5(2):64–7.
5. Wang HY, Li T, Li XL, Zhang XX, Yan ZR, Xu Y. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis mimics neuroleptic malignant syndrome: Case report and literature review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:773–8.

6. Langan J, Martin D, Shajahan P, Smith DJ. Antipsychotic dose escalation as a trigger for Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS): Literature review and case series report. *BMC Psychiatry*. 2012;12.
7. Chiou YJ, Lee Y, Lin CC, Huang TL. A case report of catatonia and neuroleptic malignant syndrome with multiple treatment modalities: Short communication and literature review. *Med (United States)*. 2015;94(43):1–4.
8. Trollor JN, Chen X, Chitty K, Sachdev PS. Comparison of neuroleptic malignant syndrome induced by first- and second-generation antipsychotics. *Br J Psychiatry*. 2012;201(1):52–6.
9. Hsu CW, Lee Y, Lee CY, Lin PY. Neurotoxicity and nephrotoxicity caused by combined use of lithium and risperidone: A case report and literature review. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2016;17(1):15–8.
10. Szota A, Oglodek E, Araszkievicz A. Fever development in neuroleptic malignant syndrome during treatment with olanzapine and clozapin. *Pharmacol Reports*. 2013;65(2):279–87.
11. Moscovich M, N6vak FTM, Fernandes AF, Bruch T, Tomelin T, N6vak EM, et al. Neuroleptic malignant syndrome. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69(5):751–5.
12. Dosi R, Ambaliya A, Joshi H, Patell R. Serotonin syndrome versus neuroleptic malignant syndrome: A challenging clinical quandary. *BMJ Case Rep*. 2014.
13. Tse L, Barr A, Scarapicchia V, Vila-Rodríguez F. Neuroleptic Malignant Syndrome: A Review from a Clinically Oriented Perspective. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13(3):395–406.
14. Oruch R, Pryme IF, Engelsen BA, Lund A. Neuroleptic malignant syndrome: An easily overlooked neurologic emergency. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:161–75.
15. Rodríguez EM, Rodríguez EDM. Síndrome Neuroléptico Maligno por Risperidona. *Rev Exp en Med del Hosp Reg Lambayeque*. 2016;2(2):73–5.
16. Delay J, Pichot P, Lempiere T, Ellisalde B, Peque F. Un neuroleptique majeur non phenothiazinique et non reserpinque, l'haloperidol deus le traitement des psychoses. *Ann Med Psychol* 1960; 118:145-152.
17. Caroff SN. The neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry*. 1980;41(3):79-83.
18. Huang C, Kang Y, Zhang B, Li B, Qiu C, Liu S, Ren H, Yang Y, Liu X, Li T, Guo W. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis in a patient with a 7-year history of being diagnosed as schizophrenia: complexities in diagnosis and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015; 11:1437-42.
19. Schieveld JNM, Strik JJMH, van Kraaij S, Nicolai J. Psychiatric manifestations and psychopharmacology of autoimmune encephalitis: A multidisciplinary approach. *Handb Clin Neurol*. 2019; 165:285-307.
20. Van Rensburg R, Decloedt EH. An Approach to the Pharmacotherapy of Neuroleptic Malignant Syndrome. *Psychopharmacol Bull*. 2019 Feb 15;49(1):84-91.
21. Teo DCL, Wong HK, Tan SN. Atypical Neuroleptic Malignant Syndrome Precipitated by Clozapine and Quetiapine Overdose: A Diagnostic Challenge. *Innov Clin Neurosci*. 2018 Aug 1;15(7-8):20-22.
22. Sahoo MK, Kamath S, Sharan A. Neuroleptic malignant syndrome in a patient with stable dose of olanzapine. *J Family Med Prim Care*. 2017 Jan-Mar;6(1):158-160.
23. Komatsu T, Nomura T, Takami H, Sakamoto S, Mizuno K, Sekii H, Hatta K, Sugita M. Catatonic Symptoms Appearing before Autonomic Symptoms Help Distinguish Neuroleptic Malignant Syndrome from Malignant Catatonia. *Intern Med*. 2016;55(19):2893-2897.



Universidad de Valladolid
Facultad de Medicina

SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO ASOCIADO A ANTIPSICÓTICOS: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Hompanera Miguélez, Ana Tutor: Prof. Natalia Jimeno Bulnes
Departamento de Pediatría e Inmunología, Obstetricia, Nutrición y Dermatología,
Psiquiatría e Hª de la Ciencia. Trabajo de Fin de Grado. Curso 2020/2021

INTRODUCCIÓN

- El Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) es una reacción adversa idiosincrásica poco frecuente e imprevisible pero potencialmente mortal relacionada con el uso de fármacos antipsicóticos. Es importante por la gravedad del cuadro y por la necesidad de un diagnóstico precoz.
Dos grupos de antipsicóticos: típicos y atípicos.
- **Objetivo:** analizar los actuales conocimientos sobre la epidemiología, etiopatogenia, clínica, diagnóstico, diagnóstico diferencial y tratamiento del perfil de casos del SNM.

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión bibliográfica con búsqueda de revisiones, revisiones sistemáticas, series de casos y estudios observacionales. Material recopilado de *PubMed, Dialnet, Medline y Cochrane Plus*.

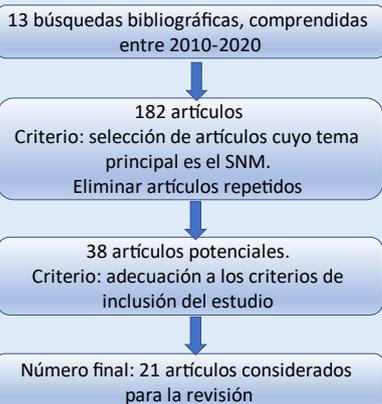


Figura 1. Método, criterios de selección y número de artículos finalmente seleccionados.

RESULTADOS

- El SNM es más frecuente con antipsicóticos típicos. Los atípicos presentan menor gravedad, incidencia, prevalencia y duración de los síntomas del SNM, aún así, cada fármaco desarrolla distintas características.
- **Epidemiología:** Incidencia media 1%. 2/3 causado por antipsicóticos típicos o de primera generación. Factores de riesgo: uso de neurolépticos potentes. Mortalidad media 11,6%.
- **Etiopatogenia:** hiperactividad simpática como consecuencia del antagonismo dopaminérgico.
- **Clínica:** alteraciones del estado mental + rigidez muscular + fiebre + disautonomía.
- El diagnóstico es clínico y de exclusión.
- **Diagnóstico diferencial:** infecciones, encefalitis autoinmunes, síndrome serotoninérgico, hipertermia maligna, catatonía, alteraciones metabólicas, tumores.
- **Tratamiento:** retirada del fármaco, monitorización en UCI, y tratamiento sintomático. *Benzodiazepinas, bromocriptina, amantadina, dantroleno*.
- Es una urgencia neurológica.

DISCUSIÓN

- Síndrome infradiagnosticado y sin criterios diagnósticos universales.
- Dificultad del diagnóstico diferencial con encefalitis anti-NMDA.
- Tratamiento sintomático fundamental. Evolución favorable al suspender los antipsicóticos.
- Futuras investigaciones: actualizar los conocimientos sobre fisiopatología cerebral para diseñar fármacos más selectivos sin efectos adversos graves.
- Acciones de concienciación y prevención de la salud informando sobre síntomas de alarma, abordaje multidisciplinar.

CONCLUSIONES

- ✓ El SNM es la reacción adversa más grave derivada del uso de fármacos antipsicóticos.
- ✓ El síndrome ha disminuido hoy en día su incidencia, pero continúa siendo relevante por la gravedad de sus posibles secuelas neuropsiquiátricas y físicas a largo plazo.
- ✓ El pronóstico es bueno si el diagnóstico es temprano y correcto.
- ✓ Los antipsicóticos son fármacos habitualmente prescritos en psiquiatría y Atención Primaria y se observa un incremento en la tendencia de su uso. Por ello, los médicos deben estar familiarizados con los posibles efectos adversos para informar de los síntomas de alarma a los pacientes y así, realizar una buena prevención primaria.

BIBLIOGRAFÍA

- Trollor JN, Chen X, Chitty K, Sachdev PS. Comparison of neuroleptic malignant syndrome induced by first- and second-generation antipsychotics. *Br J Psychiatry*. 2012;201(1):52-6.
- Belvederi Murri M, Guaglianone A, Bugliani M, Calcagno P, Respino M, Serafini G, et al. Second-Generation Antipsychotics and Neuroleptic Malignant Syndrome: Systematic Review and Case Report Analysis. *Drugs R D*. 2015;15(1):45-62.