

Síndrome neuroléptico maligno. Presentación de un caso y revisión de la literatura

Neuroleptic malignant syndrome. Presentation of a case and review of the literature

Solangel Colón Núñez¹, Yenis Angélica López Santacruz¹ y Alberto Brito Hernández²

¹Policlínico Nueva Paz. Mayabeque. Cuba, ²Unidad de Terapia Intensiva. Hospital provincial Leopoldito Martínez. Mayabeque. Cuba.

Caso clínico

Área: Medicina interna

Recibido: 14 de octubre, 2016

Aceptado: 18 de noviembre, 2016

Resumen

El Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), es una peculiar y peligrosa complicación del tratamiento con fármacos antipsicóticos, que se caracteriza por fiebre, rigidez muscular severa y cambios en el estado autonómico y mental. Se realizó una revisión de los aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, diagnósticos y enfoques terapéuticos siguiendo una investigación cualitativa descriptiva con triangulación de información, resultado del análisis de la historia clínica, del seguimiento y evolución del caso en la terapia intensiva y apoyada en la revisión de la literatura científica, sobre esta patología. Se presenta el caso clínico de un paciente con el SNM, después de la medicación con antipsicóticos, del tipo haloperidol, asociado a la administración de metoclopramida y que por sus complicaciones, presentó arritmias cardíacas, trastornos del medio interno y trombosis venosa profunda del miembro inferior izquierdo, lo que necesitó el ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Como conclusión, se destaca la importancia de mantener la vigilancia teniendo en cuenta un pensamiento clínico sobre los síntomas iniciales o de alerta de esta entidad, lo que permitirá realizar un diagnóstico precoz e iniciar un tratamiento oportuno y adecuado, logrando así reducir la morbilidad asociada.

Palabras clave: Fármacos antipsicóticos, complicaciones asociadas, síndrome, morbilidad.

Abstract

The Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) is a peculiar and dangerous complication of treatment with antipsychotic drugs, which is characterized by fever, severe muscle stiffness and autonomic and mental status changes. We conducted a review of the epidemiological aspects, physiopathological, diagnosis and therapeutic approaches following a descriptive qualitative research with triangulation of information, results of the analysis of the clinical history, monitoring and evolution of case in intensive therapy and supported in the review of the scientific literature about this pathology, the clinical case of a patient who presented the NMS, after medication with antipsychotics, haloperidol type, associated with the administration of metoclopramide and presented complications like cardiac arrhythmias, disorders of the internal environment and deep venous thrombosis of the left lower limb, which needed admission to the intensive care unit. As conclusion we highlight the importance of maintaining surveillance taking into account clinical thinking about early symptoms or warning of this entity, which will allow early diagnosis and initiate treatment timely and appropriate, and thus reducing the associated mortality and morbidity.

Key words: Drugs antipsychotic, associated complications, syndrome, morbidity and mortality.

Introducción

En 1952 se introdujo el uso clínico de los neurolepticos y en 1960 se informó por primera vez que habían causado una de enfermedad grave. El síndrome neuroleptico maligno (SNM), es una urgencia médica infrecuente, pero potencialmente fatal, fue descrito en asociación con el uso de Haloperidol, en 1960, por el médico francés Jean Delay, quien lo denominó inicialmente síndrome hipertónico acinético, desde entonces se han publicado varios casos, algunos de ellos mortales¹.

El SNM es una urgencia neurológica que amenaza la vida, está asociado al uso de agentes neurolepticos, y se caracteriza por un cuadro clínico distintivo de cambios en el estado mental, rigidez, fiebre y disautonomía. La mortalidad es resultado directo de las manifestaciones disautonómicas de la enfermedad y de las complicaciones sistémicas². Es una reacción aguda, potencialmente mortal e idiosincrática que se puede producir con cualquier medicación que afecte al sistema dopaminérgico central, con una frecuencia estimada de 0,5-1% de los pacientes tratados con neurolepticos. Las cuatro manifestaciones clínicas principales son: hipertermia, rigidez muscular severa, disfunción del sistema nervioso autónomo y alteración del nivel de conciencia. Los hallazgos de laboratorio consisten en elevación de los niveles plasmáticos de creatina cinasa (CK) y leucocitosis³. El mecanismo fisiopatológico por el que se produce sigue siendo desconocido, se ha sugerido que una reducción marcada de la actividad dopaminérgica central como resultado del bloqueo del receptor D2 en la vía nigro estriada, en hipotálamo, en la vía meso límbica y meso cortical pueden explicar algunos de los síntomas como la rigidez, la hipertermia y alteración del estado mental. El diagnóstico es clínico, y cuando un paciente en tratamiento con antipsicóticos presenta fiebre y rigidez muscular se recomienda determinar los niveles plasmáticos de creatina cinasa, ya que es un marcador útil para la detección precoz del síndrome⁴.

Con el objetivo de actualizar los conocimientos, sobre esta complicación del tratamiento farmacológico con neurolepticos, se presenta un caso clínico del síndrome tras la administración del Haloperidol, en asociación a la Metoclopramida, se realiza una revisión sobre los aspectos clínicos-epidemiológicos y se actualiza la conducta terapéutica actual del síndrome.

Presentación del caso

Se trata de un paciente de 38 años de edad, del sexo masculino con antecedentes de retraso mental ligero, desde hace una semana está siendo valorado en la especialidad de psiquiatría, por manifestaciones de sobreactividad y de agitación psicomotriz, hace tres días se le impuso tratamiento con Haloperidol 2,5 mg tres veces al día, asociada a la Metoclopramida que ya venía tomando por un cuadro de náuseas y trastornos dispépticos.

El paciente acude al servicio de emergencias de su área de salud al cuarto día del tratamiento con Haloperidol, por presentar un cuadro de fiebre de 38°C, acompañada de sudoración intensa, constatándose al examen físico cifras de tensión arterial elevadas 180 de sistólica y 120 de diastólica, frecuencia cardíaca de 140 por minuto, frecuencia respiratoria de 30 por minuto, presentando además estupor profundo, rigidez e hipertonía generalizada, sin signos meníngeos ni afectación de par craneal. Los exámenes realizados en emergencias incluido TAC de cráneo simple, Rx de tórax, sedimento urinario, hematología y química sanguínea fueron normales, se le realizó además una punción lumbar sin complicaciones y arrojando resultados negativos.

El paciente fue admitido en cuidados intensivos, con marcada toma del estado general, deshidratado, en estupor profundo y marcada rigidez e hipertonía con compromiso ventilatorio que demandó la administración de oxígeno a 5 litros por minuto. Se observó empeoramiento del trastorno del ritmo con frecuencia cardíaca de 200 por minuto y cifras de tensión arterial de 200-140. Con los

antecedentes del paciente, la documentación del tratamiento con Haloperidol y Metoclopramida se planteó un Síndrome Neuroléptico Maligno, y se le impuso el siguiente esquema terapéutico: hidratación para corregir los signos y síntomas de contracción de volumen, se incorporó la Bromocriptina 2,5 mg cada 8 horas como agonista dopaminérgico, asociado al Propanolol 10 mg cada 8 horas para la hipertensión y trastornos del ritmo interpretados como manifestaciones de disautonomías.

La evolución fue la siguiente: a los 15 días desapareció la rigidez y la hipertonía, estaba sin fiebre y desde el punto de vista neurológico, estaba consciente orientado y respondiendo órdenes sencillas, a los veinte días de su ingreso en cuidados intensivos, presentó como complicación y secundario al encamamiento, una trombosis venosa profunda del miembro inferior izquierdo, para lo cual recibió tratamiento anticoagulante según protocolo establecido, con evolución satisfactoria, a los treinta días de estancia en cuidados intensivos fue trasladado a la sala de medicina interna del hospital, donde fue egresado una semana más tarde con resolución completa de su sintomatología y suspensión del tratamiento con Bromocriptina y Propanolol.

Discusión

El Síndrome Neuroléptico Maligno es una complicación muy grave que conlleva, una mortalidad muy elevada (10-20%), por ello, ante la mínima sospecha clínica del mismo se debe suspender inmediatamente la medicación causante, así como otros fármacos serotoninérgicos, anticolinérgicos o litio, hay que tener en cuenta que no sólo los antipsicóticos son responsables de la aparición del síndrome, otros bloqueadores dopaminérgicos usados como antieméticos pueden causarlo, por ello, en caso de vómitos hay que evitar el uso de Metoclopramida, y utilizar una alternativa que no implique la vía dopaminérgica como, por ejemplo, Ondasetrón⁵.

En este caso clínico, varios hechos justifican la aparición del síndrome, como es la asociación de un neuroléptico, con un antiemético bloqueador de la vía dopaminérgica y, estando presente además los 3 criterios diagnósticos mayores de Levenson para plantearlo (fiebre, rigidez muscular y elevación de la creatinasa), junto a criterios menores de inestabilidad autonómica (taquicardia, taquipnea, presión arterial anormal, alteración de la conciencia, diaforesis) y leucocitosis⁶.

En un análisis de 340 casos, el 70% de los pacientes siguieron un curso clínico típico, caracterizado por cambio en el estado mental, seguido de rigidez, hipertermia y disfunción autonómica, algunos casos reportados documentan retardo en la aparición de la fiebre de más de 24 h, llevando a una confusión del diagnóstico inicial⁷.

Entre los factores de riesgo más importantes, para el desarrollo de la complicación, se citan a la administración de neurolépticos, la deshidratación, agotamiento, la agitación psicomotora, trastornos cerebrales orgánicos, alteraciones febriles, trastornos neurológicos crónicos con retraso mental, la hiperactividad simpático adrenal y anomalías del metabolismo muscular en alcohólicos que sensibiliza el músculo a la acción de los neurolépticos⁸, afecta a todas las edades, pero un 75% de los casos son menores de 40 años con una incidencia del doble en los pacientes varones. Este caso resultó ser un paciente de 38 años de edad, del sexo masculino, con antecedentes de retraso mental, presentando además como otro factor de riesgo, la deshidratación.

Con relación al diagnóstico diferencial, los trastornos que pueden presentar características clínicas similar a este síndrome son: rabdomiolisis por otras causas, infecciones del SNC, septicemia, una masa cerebral, tétanos, intoxicación con litio, síndrome serotoninérgico, tirotoxicosis, catatonía, envenenamiento con metales pesados (arsénico), el síndrome central anticolinérgico y los anestésicos que inducen hipertermia maligna, casi todos estos procesos pueden excluirse con datos clínicos o complementarios, sin embargo, la catatonía letal puede manifestarse de forma idéntica al SNM,

aunque la mayoría de autores coinciden en que se trata de procesos distintos^{9,10,11}, insistiéndose en que el diagnóstico del síndrome es fundamentalmente clínico y conlleva criterios de exclusión, el primer punto para su diagnóstico se basa en un alto índice de sospecha ante todo paciente tratado con dichos fármacos y que presenta una clínica similar a la descrita anteriormente.

Con relación al manejo terapéutico¹², el éxito del tratamiento, depende de la rapidez con que se diagnostique la complicación, de un pronto retiro del neuroléptico y, además, de que se lleven a cabo las siguientes medidas generales y específicas, lo primero es mantener una adecuada hidratación, nutrición, disminución de la temperatura, corrección de alteraciones electrolíticas y soporte ventilatorio, en la unidad de cuidados intensivos, hasta que el paciente tenga la capacidad de ingerir fluidos oralmente y haya normalidad en las funciones cardiorrespiratoria, renal y concentraciones de creatina-cinasa menores de 1.000.

El tratamiento debe ser individualizado a cada paciente, dependiendo del cuadro clínico, su gravedad y la duración de los síntomas. Dentro del tratamiento farmacológico, se han utilizado los agonistas dopaminérgicos como Bromocriptina, Amantadina, Apomorfina, Lisuride y Levodopa-carbidopa y relajantes musculares como el dantrolene. La Bromocriptina es la primera elección, se inicia con dosis de 2,5 mg dos a tres veces al día. Si se requiere, se lleva a una dosis total de 4,5 mg al día.

El Dantrolene es un relajante muscular efectivo, se recomienda usarlo, con precaución por casos reportados de hepatitis con dosis altas (mayores a 10 mg/kg/día), se administra de forma intravenosa, en dosis de 2-3 mg/kg/día, sin exceder los 10 mg/kg, o en bolos de 1 a 10 mg/kg, así como en dosis orales divididas entre 100 a 200 mg/día. El medicamento interactúa con el Verapamil (bloqueador de los canales de calcio) y otros antagonistas del calcio, y puede llevar a la fibrilación ventricular¹³.

La Terapia Electroconvulsiva (TEC)¹⁴, se recomienda en casos graves, refractario al tratamiento médico, esta terapia es un verdadero desafío porque requiere anestesia, en donde se evitaría el uso de la Succinilcolina no solo por el riesgo de hipertermia maligna asociada, sino porque además puede causar hiperkalemia y arritmias cardíacas en pacientes con rabdomiólisis y disfunción autonómica. La sugerencia es utilizar agentes no despolarizantes para la relajación neuro-muscular durante este tipo de terapia.

El caso que se reporta, fue manejado en la Unidad de Cuidados Intensivos, recibiendo medidas de soporte cardiorrespiratorio, corrección de los trastornos del medio interno, administración de betabloqueadores para la hipertensión y trastornos del ritmo y se le administró Bromocriptina, con resolución completa de la sintomatología a los 15 días, de internación, presentando como complicación una trombosis de miembro inferior izquierdo, que se manejó con anticoagulantes según los protocolos establecidos con evolución satisfactoria del evento presentado. Con relación a la evolución y complicaciones¹⁵, la mayoría de los episodios se resuelven en dos semanas, principalmente entre 7 a 11 días, se recuperan sin secuelas neurológicas, excepto cuando hay hipoxia severa o elevación importante de la temperatura o por un periodo prolongado¹⁶. La severidad de la enfermedad y la ocurrencia de complicaciones médicas son un fuerte predictor de mortalidad, cuyo porcentaje reportado es de 5 a 20%¹⁷.

Conclusiones

Se caracterizó el síndrome neuroléptico maligno como complicación del tratamiento farmacológico con neurolépticos, a través de un caso clínico posterior a la administración del Haloperidol, en asociación a la Metoclopramida, lo que evidenció la importancia de la detección precoz, utilizando los criterios diagnósticos establecidos, es el primer paso para mejorar el pronóstico del paciente y evitar así complicaciones mortales.

Referencias Bibliográficas

1. Neuuhut R, Lindenmayer JP, Silva R. Neuroleptic malignant syndrome in children and adolescents on atypical antipsychotic medication: a review. *J Child Adolesc Psychopharmacology*. 2009; 19(4):415-422.
2. Martínez MA, Lozano A, García JC. Síndrome Neuroléptico Maligno. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2016; 16(1):38-46.
3. Caballero JL, Pale LA. Síndrome neuroléptico maligno con mínima elevación de creatina cinasa: breve revisión a propósito de un caso. *Actas Esp Psiquiatr*. 2015; 43(4):194-196.
4. Nisijima K, Shioda K. Temporal changes in serum creatine kinase concentration and degree of muscle rigidity in 24 patients with neuroleptic malignant syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;(9):853-859.
5. González L. Recidiva de un síndrome neuroléptico maligno. *Actas Esp Psiquiatr*. 2013; 41(5):314-318.
6. Gurrera R, Caroff SN, Cohen A, Carroll BT, Deroos F, Francis A, et al. An international consensus study of neuroleptic malignant syndrome diagnostic criteria using the Delphi method. *J Clin Psychiatry*. 2011; 72:1222-1228.
7. Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 1985, 142:1137-1145.
8. Barahona TH. Síndrome Neuroléptico Maligno un diagnóstico de exclusión: Etiologías, características y mecanismos patogénicos. *BUN Synapsis* 2011, 3(2) Enero-Abril, 28-33.
9. Rivera JM, García Bragado F, Iriarte LM, Lozano Gutiérrez F. Síndrome neuroléptico maligno. Análisis de 9 casos. *Med Clin (Barc)*. 1990; 94:121-125.
10. Salinas C, Laso M, Vargas A. Síndrome neuroléptico maligno-like como complicación en enfermedad de Parkinson. Desenlace fatal. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Chil Neuropsiquiatr*. 2014; 52 (2):89-92.
11. Huete M, Jeff V. Trombosis venosa profunda como complicación médica en un paciente con catatonía. *Rev Neuropsiquiatr*. 2016, 79 (1):52-58.
12. Vargas A, Restrepo C. Síndrome neuroléptico maligno. *Rev. Colomb. Psiquiat*. Vol. XXXVI, Suplemento No. 1, 2007.
13. Escobar F, Milena S. Tratamiento del síndrome neuroléptico maligno. *Salud Uninorte. Barranquilla (Col.)* 2011; 27 (2):247-258.
14. Caroff SN, Mann SC, Keck PE Jr. Specific treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry*. 1998; 44:378-381.
15. Rosebush P, Stewart T. A prospective analysis of 24 episodes of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 1989; 146:717-725.
16. Silva RR, Munoz DM, Alpert M, Perlmutter IR, Diaz J. Neuroleptic malignant syndrome in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999; 38:187-194.
17. Merequillo ED. síndrome Neuroléptico Maligno por risperidona. *Rev Exp Med*. 2016; 2(2):73-75.