

Tratamiento del síndrome neuroléptico maligno

Neuroleptic Malignant Syndrome treatment

Franklin Escobar Córdoba¹, Irina Goretty Polanía-Dussán², Sandra Milena Toro-Herrera²

Resumen

El síndrome neuroléptico maligno es una complicación grave del tratamiento con psicofármacos. La principal característica es la hipertermia, acompañada de hipertensión muscular, alteración del nivel de conciencia e inestabilidad autonómica. Identificar el tratamiento adecuado para los pacientes con síndrome neuroléptico maligno según la gravedad y la apropiada evaluación de riesgos y beneficios de las opciones terapéuticas. Se realizó una búsqueda en PubMed con los términos MESH: síndrome neuroléptico maligno, tratamiento y terapia; utilizando como límites: ensayos clínicos controlados, metaanálisis, guías de práctica clínica, revisiones, población adulta e idiomas: inglés, francés y alemán. Se hallaron 25 artículos, los cuales fueron analizados, y se encontró que el tratamiento se fundamenta en la sospecha clínica precoz y en la suspensión inmediata de los neurolepticos, la hidratación, el apoyo hemodinámico, corregir el desequilibrio del estado ácido-base y la hipoxemia. La administración de agonistas de la dopamina, dantrolene y benzodiazepinas puede ser de utilidad en algunos casos. El tratamiento debe ser escogido de forma individualizada, con base en la severidad de la enfermedad. Para casos leves, el soporte hídrico y metabólico puede ser suficiente; en casos severos se deben tomar medidas que incluyen agentes farmacológicos, terapia electroconvulsiva y monitorización en cuidados intensivos.

Palabras clave: Agentes antipsicóticos, benzodiazepinas. /efectos adversos, quimioterapia, síndrome neuroléptico maligno. /terapia.

Abstract

Neuroleptic malignant syndrome is a serious complication of the treatment with psychopharmaceutical drugs. The main characteristic is hyperthermia along with muscle hypertonia, fluctuating consciousness and autonomic instability. To identify the right treatment for patients with neuroleptic malignant syndrome, taking into consideration the severity of the symptoms. Also, the adequate risk evaluation and different treatment benefits. A search was made in PubMed using the MESH keywords: neuroleptic malignant syndrome, treatment and therapy. The limits that were used are: controlled clinical trials, meta-analysis, practice guidelines, reviews, adult population and languages: English,

¹ Profesor asociado, Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá (Colombia).

² Residente de segundo año, Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá (Colombia).

Correspondencia: Franklin Escobar-Córdoba. Carrera 30 n° 60-49. Oficina 103. Bogotá, D.C. (Colombia). Teléfonos: 57 (1) 2226274 - Fax: 57 (1) 2220419 - Celular: 57 313 892 4672. feescobar@bt.unal.edu.co

French and German. Twenty five articles were found and analyzed. Each article is supported on the early clinical suspicion and the medication suspension, besides hydration, hemodynamic support, correcting the acid-base disbalance and hypoxemia. The administration of dopamine agonists, along with dantrolene and benzodiazepines can be highly useful in some cases. Treatment should be chosen in an individualized mode. Treatment should be chosen empirically, based on disease severity. For mild cases, hydric and metabolic support can be enough. For severe cases, pharmacological agents, electroconvulsive therapy and intensive care unit monitoring must be used.

Keywords: Antipsychotic agents, benzodiazepines. /adverse effects, chemotherapy, neuroleptic malignant syndrome. /therapy.

INTRODUCCIÓN

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es un trastorno agudo de la termorregulación y el control neuromotor y se presenta como una complicación grave del tratamiento con antipsicóticos (1). Fue mencionado por primera vez en la literatura francesa por Delay et al. en 1960 (2). En 1968, Delay y Deniker realizaron la descripción original del SNM (3). Caroff publicó en 1980 la primera revisión de este trastorno, y a partir de esta década, diversos autores empezaron a publicar series de casos (4); las más numerosas son de Addonizio: inicialmente, en 1986, con 82 casos, y luego, al año siguiente, informó 115 casos estudiados retrospectivamente (5). En 1989, Rosebush y Stewart publicaron 24 casos del primer estudio prospectivo sobre esta entidad (6).

Las principales claves en la fisiopatología provienen de la observación clínica, así como de un síndrome similar descrito en pacientes con enfermedad de Parkinson al reducir la medicación antiparkinsoniana (7).

La Asociación Psiquiátrica Americana acogió el diagnóstico de SNM en el grupo de los Trastornos del Movimiento Inducidos por Neurolépticos en el Manual de Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSMIV) en la cuarta edición (8).

El SNM se caracteriza por una rigidez muscular severa, hipertermia, confusión e inestabilidad autonómica. Su etiología sigue siendo un enigma. Puede aparecer a cualquier edad y se ha relacionado principalmente con el consumo de fenotiazinas y butirofenonas, en presentaciones parenterales (9).

Las manifestaciones clínicas se han atribuido al bloqueo de los receptores dopaminérgicos, al aumento de la termogénesis a nivel hipotalámico y al daño muscular causado por la contractura prolongada, que puede provocar rhabdomiolisis e insuficiencia renal aguda (10).

En el tratamiento del SNM se han utilizado agentes dopaminérgicos, como bromocriptina y amantadina, dantrolene sódico, nitroprusiato de sodio (11), nifedipina, las benzodiacepinas (BZD) y la terapia electroconvulsiva (TEC) (12).

En la literatura médica colombiana pueden encontrarse algunas publicaciones de casos, y la serie más grande es de doce pacientes (12-14).

Epidemiología

Keck et al., al igual que otros autores, han informado una incidencia del SNM del 0,02 al 2,4% en pacientes tratados con neurolépticos

(15, 16). Alrededor del 40% de los pacientes informados tenían trastornos afectivos (5, 15), aunque en la experiencia colombiana se ha informado como diagnóstico psiquiátrico más común la esquizofrenia (12-14).

En las últimas décadas han disminuido los casos de SNM debido a una mayor conciencia de este trastorno, un patrón de prescripción más conservador y al uso de antipsicóticos atípicos (17). Antes de 1984 la mortalidad estaba alrededor del 24% y en años posteriores disminuyó a 11.6% (18), debido a la realización del diagnóstico e intervención precoz (17). Anualmente en Estados Unidos se diagnostican 2000 casos de SNM, con un costo de 70 millones de dólares y una mortalidad del 10% (17). La relación hombre: mujer era de 3. 2 y el promedio de edad de presentación del síndrome era los 40 años. Se han descrito varios factores predisponentes, los cuales se relacionan en la tabla 1.

Medicamentos comprometidos

El SNM puede ocurrir por el uso de una amplia variedad de drogas bloqueadoras de la

dopamina, principalmente las neurolepticas, que incluye el grupo de las drogas atípicas: tiapride, sulpiride, clozapina (2, 19), quetiapina (20), risperidona (21) y olanzapina (22). Además, puede ocurrir con agentes bloqueadores de la dopamina utilizados con otros propósitos, tales como las fenotiazinas antieméticas, como metoclopramida; neurolepticos de uso adyuvante anestésico, como droperidol; o antidepresivos, como amoxapina, desipramina, dotiepina, e incluso fluoxetina, pero hasta ahora no se conoce el mecanismo fisiopatológico (23, 24); sin embargo, algunos autores han sugerido que la serotonina disminuye la liberación de dopamina, lo cual favorece el estado hipodopaminérgico, llegando a producir un SNM (25).

También, agentes depletors de dopamina como la reserpina y agentes antagonistas y depletors combinados como la tetrabenzina.

Esto sugiere que el SNM es causado por un decremento en el tono dopaminérgico, y apoya el beneficio terapéutico de los agonistas dopaminérgicos. Las drogas utili-

Tabla 1. Factores de riesgo para el síndrome neuroleptico maligno

Patología infecciosa de base (17).
Trastorno afectivo mayor bipolar (63).
Enfermedad orgánica cerebral: demencia, delirium, epilepsia, enfermedad de Parkinson, parálisis cerebral, enfermedad vascular cerebral (17).
Retardo mental (5, 64).
Uso de neurolepticos de depósito, parenterales, así como la frecuencia y dosis en general (13).
Alteraciones electrolíticas, deshidratación y deficiencia de hierro (17).
Dependencia al alcohol etílico: provoca aumento del neuroleptico en el líquido extracelular y potencia los efectos secundarios (65).
Episodio previo de SNM: en el 15 al 20% de los casos (17).
Uso concurrente de múltiples psicotrpicos: varios antipsicóticos al mismo tiempo, uso concomitante de litio (66).
Agitación psicomotora (17).
Las edades extremas de la vida, principalmente los jóvenes (66).
Sexo masculino (66).

zadas en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, como la carbidopa/L-dopa, bromocriptina y amantadina, al reducir las dosis o al suspenderlas en algunos pacientes producen un tipo de SNM-Like (2); estas evidencias han cuestionado el nombre asignado inicialmente a este síndrome, y algunos autores proponen alternativas, como síndrome de hiperpirexia hipodopaminérgica o extrapiramidalismo con fiebre (26, 27).

Así, se ha informado el compromiso de los neurolépticos, antidepresivos y antiparkinsonianos en la etiología del SNM (3, 5, 28). Sin embargo, los neurolépticos más comprometidos son los de alta potencia y del grupo de dosis bajas: haloperidol y flufenazina (24). El haloperidol, la clorpromazina y la flufenazina de depósito encabezan la lista de drogas más implicadas, aunque se debe tener en cuenta el uso preferencial de estas medicaciones (5). En Colombia, en una revisión de casos, la medicación más relacionada fue la tioproperacina; es de advertir que para la época de esta publicación se encontraba fuera del mercado el haloperidol (12).

Manifestaciones clínicas y evaluación diagnóstica

El diagnóstico se realiza teniendo en cuenta parámetros clínicos y pruebas de laboratorio. Es difícil de realizar por ser un síndrome raro. Se establece con el antecedente del consumo de sustancias bloqueadoras de la dopamina y la presencia del cuadro clínico (5, 8, 27, 29, 30).

Cuadro clínico

La principal característica es la hipertermia, con hipertonía de la musculatura esquelética, con alteración del nivel de conciencia e inestabilidad autonómica (31, 32): las dos

primeras constituyen el marcador clínico del síndrome y su ausencia puede poner en duda el diagnóstico (8).

Según algunos investigadores, los primeros síntomas que aparecen son la hipertonía muscular y la alteración en el estado de conciencia, luego, la fiebre y la inestabilidad autonómica, por tal motivo, con la tendencia actual de un diagnóstico precoz, estos dos últimos síntomas podrían tener una baja incidencia (2, 5, 14, 33, 35).

La disfunción autonómica se manifiesta por palidez, diaforesis, taquicardia, inestabilidad de la presión arterial, disnea, incontinencia de esfínteres e hipertermia severa (11, 36-37).

La hipertonía muscular denota un compromiso extrapiramidal severo (12, 13) y es un signo temprano que puede evolucionar hasta la acinesia total, con flexibilidad cérica que simula la catatonía (13, 15, 38, 39).

La alteración del nivel de conciencia es fluctuante, y puede pasar de la agitación psicomotora al estupor (12, 29). Es muy característica la apariencia del paciente dando la impresión de querer colaborar, sin poder hacerlo, por la presencia de un lenguaje ininteligible (6, 28, 29, 31, 33, 35).

Es importante tener en cuenta que el SNM tiene una clínica heterogénea en su inicio, presentación, curso y pronóstico (17).

Curso clínico y diagnóstico diferencial

El inicio del SNM no tiene una relación aparente con la duración de la exposición ni con la dosis elevada del neuroléptico. Tampoco ocurre que un nuevo tratamiento con el agente que inicialmente provocó el síndrome cause necesariamente su recurren-

cia; esto ha sugerido que el neuroléptico es necesario pero no es la causa suficiente para ocasionar el síndrome (5, 16).

Este trastorno puede aparecer en forma fulminante en el curso de pocas horas, de 24 a 48 horas (36), pero en la mayoría de los casos se presenta a las dos semanas de iniciado el consumo del neuroléptico (5).

Alrededor del 16% de los casos se desarrollan dentro de las 24 horas después de iniciar el tratamiento antipsicótico, el 66% dentro de la primera semana y virtualmen-

te todos los casos dentro de los primeros 30 días (17). Puede durar un promedio de 7 a 14 días, pero la duración puede duplicarse cuando se trata de drogas de depósito (24).

Después de suspender la droga hay resolución de los síntomas a los 13 días y se prolonga hasta los 26 para las formas de depósito (5, 37). Sin embargo, hay reportes de pacientes que continúan con síntomas parkinsonianos persistentes por semanas después de que el episodio agudo del SNM se ha resuelto (17).

Tabla 2. Diagnóstico diferencial del síndrome neuroléptico maligno

Diagnóstico	Hallazgos
Infección del SNC	La infección predispone al SNM y este favorece la aparición de infección por compromiso respiratorio, inmovilidad prolongada y cateterismo vesical (31). El riesgo es mayor con virus que afectan el SNC (17).
Toxicidad por drogas	Anticolinérgicos, litio, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina e inhibidores de la monoaminoxidasa (29, 65).
Síndrome catatónico	Mutismo, catalepsia, ecopraxia y ecolalia; rara vez se asocia con hipertermia, inestabilidad hemodinámica y elevación enzimática (67, 69).
Hipertermia maligna	Exposición a anestésicos de inhalación y a la utilización de relajantes musculares tipo succinilcolina (33, 37, 70).
Golpe de calor	Los neurolépticos pueden inhibir la disipación del calor. También predisponen los anticolinérgicos, la agitación, el ejercicio y la temperatura ambiental elevada (36, 37, 71).
Otras entidades	Tétanos, tetania por hipocalcemia, intoxicación por estricnina o cocaína, descerebración con hipertonia, masas intracraneales, status convulsivo, lesiones mesodiencefálicas y síndrome serotoninérgico (9, 32, 63, 72).

Tabla 3. Exámenes paraclínicos en el síndrome neuroléptico maligno

Paraclínico	Hallazgos
Hemograma	Leucocitosis: suele ser mayor de 10 000/ hasta 40 000/m ³ con tendencia a desviación a la izquierda; elevación plaquetaria (73).
Creatinfosfoquinasa (CPK)	Puede alcanzar niveles de 100 000 u/l (38).
Pruebas de función renal	Proteinuria, mioglobiuria y elevación transitoria de los nitrogenados (13).
Pruebas de función hepática	Aumento de la fosfatasa alcalina, de las bilirrubinas y de las aminotransferasas especialmente la SGOT (12).
Aldolasa sérica	Aumento
Equilibrio hidroelectrolítico	Deshidratación, hipematremia, hipocalcemia [28, 65], hipoferrinemia (33, 37), hipofosfatemia o hiperfosfatemia (45, 74).
Otros	Dependiendo de cada caso, evaluar si es necesario para realizar diagnósticos diferenciales: EEG, TAC cerebral, líquido cefalorraquídeo (13).

Establecer un diagnóstico diferencial es de suma importancia porque en condiciones generales el diagnóstico de SNM es de exclusión (17). Los principales diagnósticos diferenciales se resumen en la tabla 2.

Exámenes paraclínicos

Se deben solicitar desde el ingreso del paciente, y ante la sospecha de SNM son obligatorios. Es importante aclarar que estos hallazgos no son exclusivos del SNM, ya que pueden aparecer en otras entidades clínicas; por tal motivo, algunos autores son enfáticos respecto a su utilidad para seguimiento y progresión del SNM (tabla 3) (38).

OBJETIVO

Esta revisión explora parámetros que permitan identificar el tratamiento adecuado de pacientes con SNM según la gravedad de esta entidad, mediante la apropiada evaluación de riesgos y beneficios de cada uno de los procedimientos indicados.

DESARROLLO

Métodos

La búsqueda se realizó en PubMed con los siguientes términos MESH: síndrome neuroléptico maligno, tratamiento y drogas terapia; utilizando los siguientes límites: ensayos clínicos controlados, metaanálisis, guías de práctica clínica y revisiones, en idioma inglés, francés y alemán, en adultos mayores de 18 años.

Resultados

Se hallaron 25 artículos, los cuales fueron analizados, y se encontraron las siguientes conclusiones: El tratamiento se fundamenta

en la sospecha clínica precoz y se inicia con la suspensión inmediata de los neurolepticos. Luego es de vital importancia el tratamiento de soporte (39); la hidratación con la corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, el apoyo hemodinámico y la administración de agonistas de dopamina: bromocriptina, amantadina, y en algunos casos, la sedación y relajación muscular con BZD (12, 13). El volumen de reanimación hídrica debe ser agresivo, especialmente por las altas tasas de deshidratación que presentan estos pacientes (17). Es necesario reducir la temperatura mediante medios físicos refrigerantes, incluidos paños de agua fría o enemas con agua (17). Se debe prestar especial cuidado al estado ácido-base, corregir la hipoxemia con apoyo ventilatorio, si es el caso, y con un adecuado manejo de las secreciones. Así mismo, realizar monitoría hemodinámica para detectar en forma temprana las arritmias cardíacas o la labilidad tensional. Igualmente, debe controlarse cuidadosamente la función renal, y si los nitrogenados se elevan a pesar de la hidratación adecuada, el paciente debe ser sometido a hemodiálisis (12, 13). Algunos autores sugieren que la alcalinización, e incluso el uso de bicarbonato, podrían prevenir la falla renal y la consecuente hemodiálisis (17).

Hay evidencia limitada para el tratamiento farmacológico del SNM por su curso natural; sin embargo, se han encontrado algunos recursos que facilitan la recuperación y mejoran los resultados de la enfermedad; principalmente bromocriptina, amantadina, dantrolene y las BZD (BZD) (17, 40, 44); y otros con menos evidencia (45, 48). Se recomienda mantener las dosis de estas drogas durante por lo menos dos semanas luego de la desaparición de los síntomas. La interrupción prematura causa recaídas y agravación de los mismos. Pero no hay evidencia acerca de cuál de estas opciones es

el tratamiento específico para disminuir la morbimortalidad del SNM (17).

Los agonistas dopaminérgicos como la bromocriptina, cuya dosis oral es de 2.5 a 10 mg tres a cuatro veces al día, hasta un máximo de 45 mg/día (17), disminuyen rápidamente la rigidez, en menos de 24 horas, y la temperatura en menos de una semana. Normaliza la tensión arterial y disminuye los niveles de creatinfosfoquinasa (CPK) (5, 28, 40, 41). Se pueden obtener resultados satisfactorios al combinarla con dantrolene sódico (10). La amantadina produce marcada disminución de la temperatura y la rigidez, sin mayor acción sobre la alteración del estado de conciencia; se utiliza en dosis de 200 a 400 mg/día, en dos dosis (5, 9). La dosis recomendada por vía oral es de 100 mg, administrados tres veces al día.

Estos agentes dopaminérgicos han demostrado que disminuyen la mortalidad y el tiempo de recuperación cuando se usan solos o en combinación con algún tratamiento (17). Sin embargo, se debe tener presente que pueden reactivar la psicosis y producir vómito, con el riesgo de broncoaspiración.

El dantrolene sódico es un relajante muscular, y se ha utilizado en casos de SNM con extrema rigidez y elevación de la temperatura (17). La dosis es de 1 a 2.5 mg/kg, seguido de 1 mg/kg/ c/6 horas por vía intravenosa, hasta un máximo de 10 mg/kg/día (17). Por vía oral, la dosis es de 100 a 200 mg diarios.

La disminución de la temperatura coincide con la relajación muscular, lo cual confirma la hipótesis de que además de la disfunción en la termorregulación hipotalámica, la termogénesis en el SNM se debe también a la contracción tónica y sostenida de la musculatura esquelética (10, 38).

Algunos estudios han reportado que la monoterapia con dantrolene mejora en un 80% los casos de SNM (17), además de acortar la duración de los síntomas y disminuir la mortalidad; sin embargo, otros autores no están de acuerdo con esa afirmación (42).

En varios reportes clínicos se sugiere que las BZD pueden mejorar los síntomas y acelerar la recuperación del SNM, particularmente en los casos leves, pero en otros reportes afirman que no tienen ninguna repercusión clínica importante (17); esto se explica porque algunos autores expresan que la deficiencia de GABA puede desempeñar un papel clave en la génesis del SNM (5, 6, 43).

La dosis recomendada de lorazepam es de 1 a 2 mg vía parenteral, especialmente en pacientes con síntomas leves o con predominio de síntomas catatónicos (17).

Algunos autores han expuesto que la TEC es útil en casos de SNM resistentes a las medidas de soporte y a la farmacoterapia. La efectividad de la TEC no está determinada por ningún tipo de factor asociado al SNM (12, 17).

En la literatura existen algunos reportes de caso que proponen otras opciones terapéuticas: Tadke y Suryavanshi describieron un caso de efectividad con ácido valproico intravenoso en un paciente con SNM (45). Otros han descrito la efectividad de la apomorfina subcutánea, agonista dopaminérgico, en casos de pacientes con SNM que tienen dificultades en la vía oral (46). Además de estos, también se encuentran en la literatura informes de caso que describen efectividad con la carbamazepina (47), infusión de levodopa intravenosa o plasmaféresis en pacientes con SNM en los que el tratamiento convencional ha fallado (44, 48).

Complicaciones, secuelas y pronóstico

La mortalidad del SNM se ha estimado entre el 20 y 30%. La mioglobinuria y la falla renal han sido descritas como fuertes predictores de fatalidad (49). La muerte usualmente ocurre entre el día 3 y 30 luego del inicio de la sintomatología. Debido al desequilibrio hidroelectrolítico se pueden presentar arritmias cardíacas y paro cardiorrespiratorio. Otras complicaciones cardiovasculares incluyen edema o tromboembolismo pulmonar, neumonitis aspirativa o infección pulmonar por la restricción de la ventilación que produce la rigidez muscular, que en casos severos puede comprometer hasta el diafragma.

En 1980 Caroff informó una mortalidad del 20% (4); en 1985, Levenson (50) encontró 15% en una revisión de 53 casos; Shalev y Munitz (51) en 1986 informaron 22%, sin encontrar relación entre la dosis del neuroleptico y mortalidad; Shalev et al (52). en 1989 mostraron una mortalidad de 18.8%, la cual se reduce al 11.6% cuando se consideran únicamente los casos a partir de 1984.

Con menor frecuencia se ha informado de otras complicaciones, como la coagulación vascular diseminada, la falla hepática, daño cerebral por hipoxia y síndrome tibial anterior (18).

La prevalencia de secuelas a largo plazo se ha estimado en 3.3%, presentándose las siguientes: contracción de las extremidades, disfonías de carácter permanente, polineuritis y alteración neurocognitivas (49). Algunos autores han reportado daño cerebral con manifestaciones clínicas de ataxia, dismetría y disartria posterior al SNM (53).

El tratamiento psiquiátrico luego de la ocurrencia de un episodio de SNM debe ser cui-

dadoso. No se recomienda la utilización de los neurolepticos, por el riesgo elevado de reaparición del cuadro clínico, considerado en más del 50% de los casos, lo que plantea un importante dilema; sin embargo, el reinicio de los antipsicóticos con una droga de clase diferente y baja potencia puede ser considerado, si es necesario, después de la resolución completa del SNM y por lo menos dos semanas después, aunque de todas maneras puede ocurrir una recaída. La TEC parece ser una adecuada opción para el trastorno mental subyacente (54, 57).

Existen algunos informes de reiniciación de neurolepticos sin recaída de la entidad, situación muy riesgosa de establecer en los pacientes (5, 12, 52, 58). Si es necesario usar un neuroleptico, en algunos casos se ha reiniciado un antipsicótico atípico como la clozapina (59), aunque de esta también hay reportes de casos de pacientes que presentaron SNM con su uso (60, 61).

El psiquiatra debe reevaluar el trastorno mental del paciente e iniciar el tratamiento indicado, considerando alternativas como carbamazepina, ácido valproico, litio, TEC, antipsicóticos tipo levomepromazina y clorpromazina a dosis bajas.

Según lo anterior y con el ánimo de disminuir la morbimortalidad del SNM, cada vez que se usen antipsicóticos se deben tener en cuenta las siguientes recomendaciones: los pacientes con factores de riesgo o predisponentes deben ser identificados como individuos de alto riesgo; se debe ser cuidadoso en iniciar tratamientos agresivos con neurolepticos; los signos vitales deben ser monitoreados por lo menos diariamente; la taquicardia, la elevación de la presión arterial y la fiebre deben ser evaluadas, y no pensar que se trata únicamente de episodios de agitación psicomotora.

En pacientes con sospecha de SNM se debe realizar tempranamente conteo de leucocitos y medir la CPK. La elevación de estos resultados puede apoyar el diagnóstico temprano de SNM. En pacientes con sospecha de SNM, leucocitosis y CPK elevada se recomienda suspender inmediatamente los antipsicóticos (5, 6, 17).

CONCLUSIONES

El tratamiento del SNM debe ser escogido de forma individualizada y empíricamente con base en la duración, la gravedad y el estado clínico del paciente (17). Para casos leves, el cuidado hemodinámico, la hidratación y monitorización estricta pueden ser suficientes; en casos severos se deben tomar medidas más agresivas, incluyendo agentes farmacológicos, TEC o monitorización en cuidados intensivos (17). Finalmente, es necesario que en las unidades de atención psiquiátrica se implementen de manera rutinaria programas preventivos y protocolos de atención y tratamiento del SNM (62), que no son difíciles de llevar a cabo, lo cual redundará en un gran beneficio para los pacientes.

Conflicto de intereses: Ninguno.

REFERENCIAS

- (1) Neuhut R, Lindenmayer JP, Silva R. Neuroleptic malignant syndrome in children and adolescents on atypical antipsychotic medication: a review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19(4):415-22.
- (2) Trollor JN, Chen X, Sachdev PS. Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotic drugs. *CNS Drugs* 2009; 23(6):477-92.
- (3) Muller P VJ, Fermaglieh J. Neuroleptic Malignant Syndrome. *JAMA* 1983; 249 (3): 386-8.
- (4) Caroff SN. The neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1980;41(3):79-83.
- (5) Addonizio GSL, Roth S. Neuroleptic Malignant Syndrome: Review and Analysis of 115 cases. *Biol Psychiatry* 1987; 22:1005-20.
- (6) Rosebush P, Stewart T. A prospective analysis of 24 episodes of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1989; 146 (6):717-25.
- (7) Kuno SKO, Mizuta E et al. Neuroleptic malignant syndrome associated with withdrawal of antiparkinsonian drugs. *Mov Disord* 1990; 5 (Suppl 1):171.
- (8) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4^a ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 1994.
- (9) Araki M TA, Higuehi I. Neuroleptic Malignant Syndrome. *Neurology* 1988:297-300.
- (10) Vargas A, Gómez-Restrepo C. Síndrome neuroléptico maligno. *Rev Colomb Psiquiatr* 2007; 36(Suppl 1):101S-125S.
- (11) Blue MG, Schneider SM, Noro S, Fraley DS. Successful treatment of neuroleptic malignant syndrome with sodium nitroprusside. *Ann Intern Med* 1986; 104 (1): 56-7.
- (12) Vega D, Escobar-Córdoba F, Vergara I, Lorenzana-Pombo P. Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM). *Acta Neurológica Colombiana* 1993;9 (1):19-29.
- (13) Sánchez-Pedraza R, Escobar-Córdoba F. Tratamiento del síndrome neuroléptico maligno con dopaminérgicos y relajantes musculares. *Rev Colomb Psiquiatr* 1989;18 (1):36-42.
- (14) Méndez J, Patrón H. El Síndrome Neuroléptico Maligno: Revisión bibliográfica y reporte de un caso. *Rev Colomb Psiquiatr* 1993; 22 (2):95 -105.
- (15) Keck P MS, Pope H. Epidemiology of NMS. *J Clin Psychiatry* 1991;21:148-51.
- (16) Rusyniak DE, Sprague JE. Toxin-induced hyperthermic syndromes. *Med Clin North Am* 2005; 89(6): 1277-96.
- (17) Strawn JR, Keck PE, Jr., Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 2007 June;164(6):870-6.

- (18) Adityanjee, Sajatovic M, Munshi KR. Neuropsychiatric sequelae of neuroleptic malignant syndrome. *Clin Neuropharmacol* 2005 july - august; 28(4):197-204.
- (19) Huang TL. Neuroleptic malignant syndrome associated with long-term clozapine treatment: report of a case and results of a clozapine rechallenge. *Chang Gung Med J* 2001; 24(8):522-5.
- (20) Gortney JS, Fagan A, Kissack JC. Neuroleptic malignant syndrome secondary to quetiapine. *Ann Pharmacother* 2009; 43(4):785-91.
- (21) Aboraya A, Schumacher J, Abdalla E, LePage J, McGhee M, Butcher D et al. Neuroleptic malignant syndrome associated with risperidone and olanzapine in first-episode schizophrenia. *W V Med J* 2002; 98(2):63-5.
- (22) Norgard NB, Stark JE. Olanzapine-associated neuroleptic malignant syndrome. *Pharmacotherapy* 2006;26(8):1180-2.
- (23) Heinemann F, Assion HJ, Laux G. Neuroleptic malignant syndrome from treatment with antidepressives. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1997; 65(5):208-13.
- (24) Davis J JP, Khan A. Neuroleptic Malignant Syndrome. In Dunner DL. *Current Psychiatric Therapy*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1993; 27:170-5.
- (25) Stevens DL. Association between selective serotonin-reuptake inhibitors, second-generation antipsychotics, and neuroleptic malignant syndrome. *Ann Pharmacother* 2008; 42 (9):1290-7.
- (26) Cunningham MA, Darby DG, Donnan GA. Controlled-release delivery of L-dopa associated with nonfatal hyperthermia, rigidity, and autonomic dysfunction. *Neurology* 1991; 41(6):942-3.
- (27) Levinson DF, Simpson GM. Neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms with fever. Heterogeneity of the 'neuroleptic malignant syndrome'. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43(9):839-48.
- (28) Addonizio G, Susman VL, Roth SD. Symptoms of neuroleptic malignant syndrome in 82 consecutive inpatients. *Am J Psychiatry* 1986; 143(12):1587-90.
- (29) Guze BH, Baxter LR, Jr. Current concepts. Neuroleptic malignant syndrome. *N Engl J Med* 1985;18;313(3):163-6.
- (30) Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M, Weibhorn R, Wappler F. Dantrolene – A review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. *Anaesthesia* 2004; 59:364-373.
- (31) Kogoj A, Velikonja I. Olanzapine induced neuroleptic malignant syndrome – a case review. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2003 March; 18:301-9.
- (32) Kontaxakis V, Havaki-Kontaxaki B, Christodoulou N, Paplos K. Olanzapine – associated neuroleptic malignant syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26:897-902.
- (33) Stauder S. Dantrolene in Lethal Catatonia. *Am J Psychiatry* 1991; 148:268-9.
- (34) Shiloh R, Valevski A, Bodinger L, Misgav S, Aizenberg D, Dorfman-Etrog P et al. Precautionary measures reduce risk of definite neuroleptic malignant syndrome in newly typical neuroleptic-treated schizophrenia inpatients. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18:147-179.
- (35) Rosebush PI, Mazurek MF. Serum iron and neuroleptic malignant syndrome. *Lancet* 1991; 338(8760):149-51.
- (36) Lazarus, A. Differentiating neuroleptic related Heatstroke from Neuroleptic Malignant Syndrome. *Psychosomatics* 1986; 30:454-6.
- (37) Kish, J. Fatal Hyperthermia Syndrome. *Am J Psychiatry* 1991; 148:1411-2.
- (38) Susman VL. Clinical management of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr Q* 2001; 72(4):325-36.
- (39) Woodbury MM, Woodbury MA. Neuroleptic-induced catatonia as a stage in the progression toward neuroleptic malignant syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31(6):1161-4.
- (40) Ungvari GA. Treatment of neuroleptic malignant syndrome with dopamine hydro-

- chloride: a case report. *Pharmacopsychiatry* 1987;20(3):120-1.
- (41) Dhib-Jalbut S, Hesselbrock R, Mouradian MM, Means ED. Bromocriptine treatment of neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1987;48(2):69-73.
- (42) Reulbach U, Dutsch C, Biermann T, Sperling W, Thuerauf N, Kornhuber J et al. Managing an effective treatment for neuroleptic malignant syndrome. *Crit Care* 2007 Jan; 11(1):R4.
- (43) Fricchione GL, Cassem NH, Hooberman D, Hobson D. Intravenous lorazepam in neuroleptic-induced catatonia. *J Clin Psychopharmacol* 1983; 3(6):338-42.
- (44) Nisijima KNM, Ishiguro T. Intravenous injection of levodopa is more effective than dantrolene as therapy for neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry* 1997; 41(8):913-4.
- (45) Tadke RR, Suryavanshi P. Use of intravenous valproate in a patient with neuroleptic malignant syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; 18(1):131-2.
- (46) Lattanzi LMF, Romano A, Bonuccelli U, Casano GB, Fagiolini A. Subcutaneous apomorphine for neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 2006 August; 163(8):1450-1.
- (47) Thomas PMM, Rasclé C, Cottencin O, Vaiva G, Goudemand M. Carbamazepine in the treatment of neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry* 1998; 43(4):303-5.
- (48) Priestley. Plasmapheresis in neuroleptic malignant syndrome. *Anaesthesia* 1997; 52(6):612-3.
- (49) Chan LG, Lee J, Ng BT, Chua HC, Sim K, Lee EL. Rare neuropsychiatric sequelae following neuroleptic malignant syndrome: a case report and review of the literature. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32(8):1998-9.
- (50) Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1985; 142(10):1137-45.
- (51) Shalev A, Munitz H. The neuroleptic malignant syndrome: agent and host interaction. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 73(4):337-47.
- (52) Shalev A, Hermesh H, Munitz H. Mortality from neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1989; 50(1):18-25.
- (53) Labuda A, Cullen N. Brain injury following neuroleptic malignant syndrome: case report and review of the literature. *Brain Inj* 2006; 20(7):775-8.
- (54) Troller JN, Sachdev PS. Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases. *Aust N Z J Psychiatry* 1999; 33:650-9.
- (55) Hermesh H, Aizenberg D, Weizman A. A successful electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 75(3):237-9.
- (56) Adityanjee. Role of electroconvulsive therapy in neuroleptic malignant syndrome (NMS). *Acta Psychiatr Scand* 1987; 76(5):603-4.
- (57) Escobar-Córdoba F, Sánchez-Pedraza R, Jaramillo-González L. Protocolo para la utilización de la terapia electroconvulsiva. *Rev Colomb Psiquiatr* 1990; 19(2):127-38.
- (58) Baldessarini RJ, Katz B, Cotton P. Dissimilar dosing with high-potency and low-potency neuroleptics. *Am J Psychiatry* 1984; 141(6):748-52.
- (59) Rosebush PI, Stewart TD, Gelenberg AJ. Twenty neuroleptic rechallenges after neuroleptic malignant syndrome in 15 patients. *J Clin Psychiatry* 1989; 50(8):295-8.
- (60) DasGupta K, Young A. Clozapine-induced neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1991; 52(3):105-7.
- (61) Miller DD, Sharafuddin MJ, Kathol RG. A case of clozapine-induced neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1991; 52(3):99-101.
- (62) Fernando ML, Manchanda R, Kirk C. Neuroleptic malignant syndrome: a preventive program. *J Psychiatry Neurosci* 1992; 17(1):31-3.
- (63) Hermesh H, Aizenberg D, Weizman A, Lapidot M, Mayor C, Munitz H. Risk for definite neuroleptic malignant syndrome. A prospective study in 223 consecutive inpatients. *Br J Psychiatry* 1992; 161:254-7.

- (64) Clark T, Ananth J, Dubin S. On the early recognition of neuroleptic malignant syndrome. *Int J Psychiatry Med* 1985; 15(4):299-310.
- (65) Fogel BGR. Neuroleptic Malignant Syndrome. *N Engl J Med* 1985; 313:1292-3.
- (66) Keck PE, Jr., Pope HG, Jr., Cohen BM, McElroy SL, Nierenberg AA. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. A case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46(10):914-8.
- (67) Fisher CM. 'Catatonia' due to disulfiram toxicity. *Arch Neurol* 1989; 46(7):798-804.
- (68) Sieber F, A M. Neuroleptic Malignant Syndrome. *N Engl J Med* 1985; 313:1292-3.
- (69) Hite T, Brown K. Low serum iron levels and neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1991; 148(1):148-9.
- (70) Srenbach, H. The Serotonin Syndrome. *Am J Psychiatry* 1991; 148:705-11.
- (71) Granato JE, Stern BJ, Ringel A, Karim AH, Krumholz A, Coyle J et al. Neuroleptic malignant syndrome: successful treatment with dantrolene and bromocriptine. *Ann Neurol* 1983; 14(1):89-90.
- (72) Merry SN, Werry JS, Merry AF, Birchall N. The neuroleptic malignant syndrome in an adolescent. *J Am Acad Child Psychiatry* 1986; 25(2):284-6.
- (73) Reilly TH, Kirk MA. Atypical antipsychotics and newer antidepressants. *Emerg Med Clin North Am* 2007; 25(2):477-97.
- (74) Seitz D. Hypophosphatemia and Neuroleptic Malignant Syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 2007 June; 27(3):302-3.