



Síndrome neuroléptico maligno

Sandra Reino Gelardo

R4 Medicina Interna

Hospital de Sagunto

DEFINICIÓN

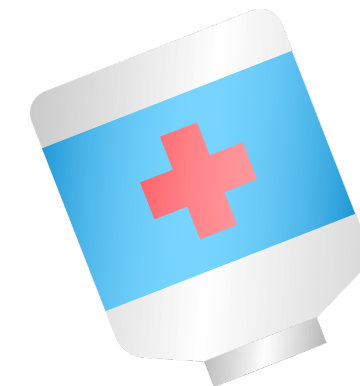
El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es una emergencia neurológica potencialmente mortal asociada al uso de antagonistas dopaminérgicos. Se caracteriza por hipertermia, rigidez, alteración mental y disautonomía.

Incidencia de 0,02-3% entre los pacientes que toman antipsicóticos

Mortalidad entorno al 10-20%



FÁRMACOS ASOCIADOS



Neurolépticos típicos (1ª generación)	Neurolepticos atípicos (2ª generación)	Antieméticos	Otros
Haloperidol	Olanzapina (Zyprexa)	Domperidona	Litio
Clorpromazina (Largactil®)	Clozapina (Leponex)	Metoclopramida	Tetrabenazina
Flufenazina	Risperidona (Risperdal)	Droperidol	
Tioridazina	Quetiapina (Seroquel)	Prometazina	
Trifluoperazina	Ziprasidona (Zeldox)		
Tiotixeno	Aripiprazol (Abilify)		
Loxapina	Zotepina		
Bromperidol	Amisulprida (Solian)		
Clopentixol			

16% desarrollan síntomas en las primeras 24 horas, 66% en la primera semana y el 96% dentro de los primeros 30 días de inicio del neuroléptico.

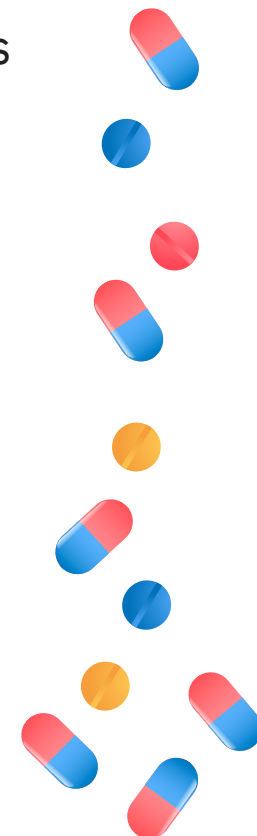
Retirada/cambio de fármacos dopaminérgicos * Síndrome
hipertermia parkinsoniana**

Levodopa

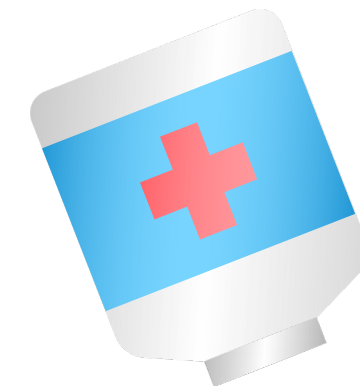
Amantadina

Tolcapone

Agonistas dopaminérgicos



FÁRMACOS ASOCIADOS



Neurolépticos típicos (1ª generación)	Neurolepticos atípicos (2ª generación)	Antieméticos	Otros
Haloperidol	Olanzapina (Zyprexa)	Domperidona	Litio
Clorpromazina (Largactil®)	Clozapina (Leponex)	Metoclopramida	Tetrabenazina
Flufenazina	Risperidona (Risperdal)	Droperidol	
Tioridazina	Quetiapina (Seroquel)	Prometazina	
Trifluoperazina	Ziprasidona (Zeldox)		
Tiotixeno	Aripiprazol (Abilify)		
Levomepromid	Zotepina		
Bromperidol	Amisulprida (Solian)		
Clopentixol			

16% desarrollan síntomas en las primeras 24 horas, 66% en la primera semana y el 96% dentro de los primeros 30 días de inicio del neuroléptico.

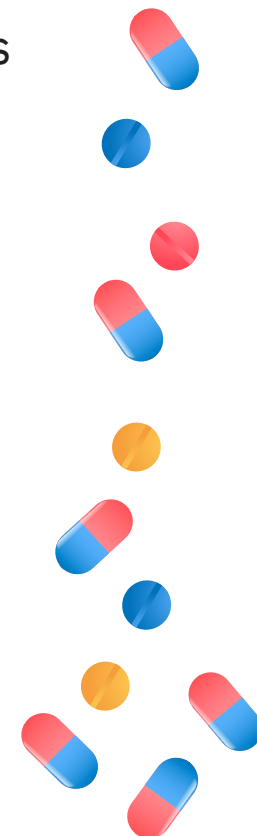
Retirada/cambio de fármacos dopaminérgicos * Síndrome
hipertermia parkinsoniana**

Levodopa

Amantadina

Tolcapone

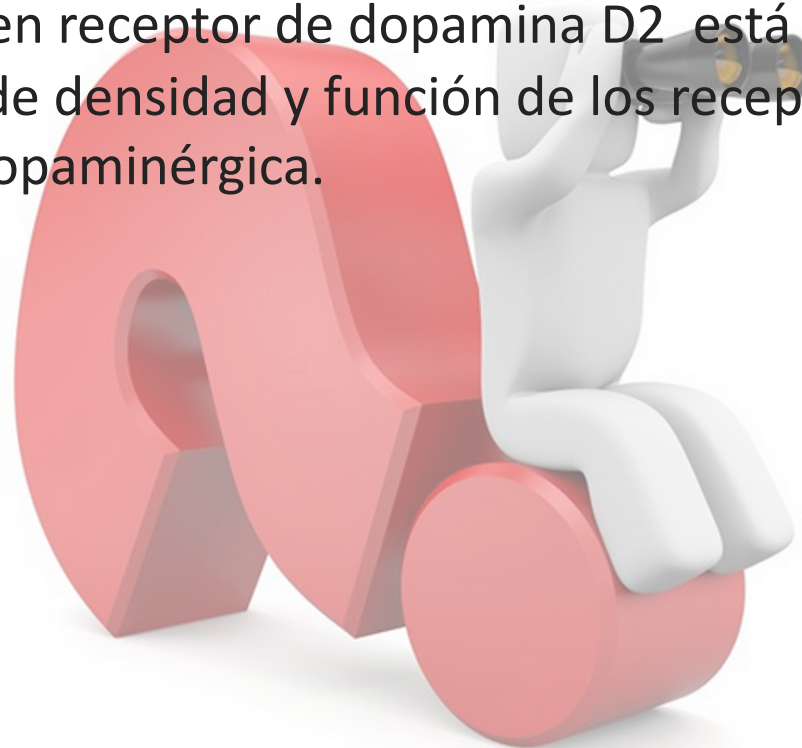
Agonistas dopaminérgicos



IDIOSINCRÁSICA

FISIOPATOLOGÍA

- Patogenia no aclarada
- Agregación familiar, sugiere una predisposición genética.
- * Un alelo específico del gen receptor de dopamina D2 está sobreexpresado en pacientes con SNM ---> disminución de densidad y función de los receptor de dopamina así como disminución de actividad dopaminérgica.

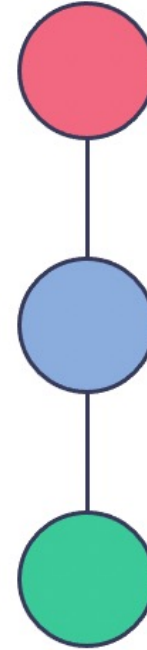
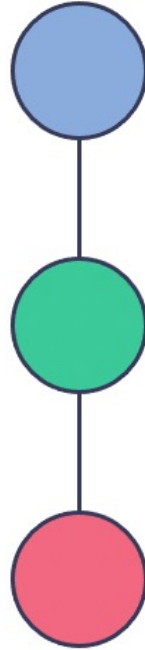


FISIOPATOLOGÍA

**Alteración neurotransmisión
dopaminérgica a nivel SNC**

Nivel hipotalámico:
termorregulación.
Hipertermia.

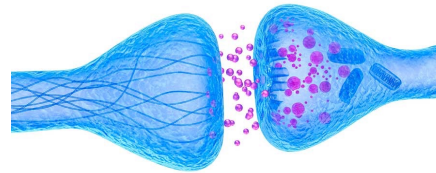
Ganglios basales (núcleo
subcortical): coordinación
motora y tono. **Rigidez,
temblor, hipertonía.**



**Toxicidad fibra
musculoesquelética**

Similitudes con sdme
hipertermia maligna. Respuesta
a dantroleno.

Efecto antipiscóticos regulación
Ca²⁺ fibra muscular:
contracción mantenida →
rigidez → hipertermia.



Alteración de la modulación de la actividad eferente del sistema simpático
(aumento de tono, hipermetabolismo)



FACTORES DE RIESGO

Agitación psicomotriz/ catatonia

Vía intravenosa

Formulaciones depot

Aumento rápido de dosis

Dosis elevadas

Antecedentes familiares de SNM

Episodios previos de SNM

Uso concomitante litio, ISRS

Abuso de tóxicos

Patología médica aguda

Patología neurológica de base

Deshidratación, malnutrición

¿CUANDO SOSPECHARLO?

Paciente en tratamiento con **NEUROLÉPTICOS** (típicamente en las primeras dos semanas de inicio o cambio de tratamiento)

Alteración estado
mental
(agitación,
mutismo, delirio,
somnolencia,
coma)

Rigidez muscular
(86%)
"Lead pipe"

Hipertermia
(88%)

Disfunción
autonómica

¿COMO DIAGNOSTICARLO?

Neuroleptic malignant syndrome diagnostic criteria: Expert panel consensus

Diagnostic criterion
Exposure to dopamine antagonist, or dopamine agonist withdrawal, within past 72 hours
Hyperthermia ($>100.4^{\circ}\text{F}$ or $>38.0^{\circ}\text{C}$ on at least 2 occasions, measured orally)
Rigidity
Mental status alteration (reduced or fluctuating level of consciousness)
Creatine kinase elevation (at least 4 times the upper limit of normal)
Sympathetic nervous system lability, defined as at least 2 of the following: ■ Blood pressure elevation (systolic or diastolic ≥ 25 percent above baseline) ■ Blood pressure fluctuation (≥ 20 mmHg diastolic change or ≥ 25 mmHg systolic change within 24 hours) ■ Diaphoresis ■ Urinary incontinence
Hypermetabolism, defined as heart-rate increase (≥ 25 percent above baseline) AND respiratory-rate increase (≥ 50 percent above baseline)
Negative work-up for infectious, toxic, metabolic, or neurologic causes

Gurrera RJ, Caroff SN, Cohen A, et al. An International Consensus Study of Neuroleptic Malignant Syndrome Diagnostic Criteria Using the Delphi Method. *The Journal of Clinical Psychiatry*, Volume 72, Pages 1222-8, 2011. Copyright © 2011, Physicians Postgraduate Press. Reprinted with permission.

Diagnostico de exclusión No claros criterios diagnósticos

Analíticamente:

- Elevación CK (típicamente 1.000-100.000 UI/L), se correlaciona con la gravedad
- Leucocitosis con neutrofilia
- Elevación de LDH, FA, ALT y AST
- Acidosis metabólica y alteraciones electrolíticas
- Mioglobinuria e insuficiencia renal aguda
- Ferropenia (sensible para dx DNM)

Descartar otras causas, completar estudio con punción lumbar, EEG, RNM cerebral

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

SÍNDROME SEROTONINÉRGICO	HIPERTERMIA MALINGA	CATATONIA MALIGNA	OTROS
- Uso de ISRS - Tiritona, hiperreflexia, ataxia, mioclonia - Náuseas y diarrea - Menos fiebre y rigidez que en SNM	- Anestésicos halogenados inhalados y/o succinilcolina. - Cuadro similar a SNM	- Semanas previas cambios comportamentales: psicosis, agitación, catatonia agitada - Hipertermia y rigidez, postura distónica, movimientos estereotipados	- Intoxicación por drogas (MDMA, cocaína) - Intoxicación por litio - Intoxicación por anticolinérgicos - Infección SNC, vasculitis, encefalitis/meningitis paraneoplásica - Infección sistémica - Estatus convulsivo - Endocrinopatías: tirotoxicosis, feocromocitoma - Sdme de abstinencia - Porfiria aguda - IAM - SNM like: suspensión baclofeno intratecal

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Table 4. Differential diagnoses.

NMS Differential Diagnosis	
<u>Diagnosis</u>	<u>Key differential characteristics</u>
Central anticholinergic syndrome	No rigidity, CPK levels normal
Lithium toxic encephalopathy	No fever, CPK levels are normal
Malignant hyperthermia	There is history of anesthesia with fluoronade anesthetics
Heat shock related to neuroleptics	No diaphoresis, no rigidity
Heat shock	No diaphoresis, no rigidity; History of heat and sun exposition
CNS Infection	Abnormal CSF, usually there is neurological focality
Lethal Catatonia	Semiology can be very similar but there is no history of neuroleptic administration
Serotonin Syndrome	CPK levels are normal; no leukocytosis; no rigidity, but clonus and hyperreflexia are present

CPK, creatinine phosphokinase; CNS, central nervous system; CSF, cerebrospinal fluid.

Tse L, Barr AM, Scarapicchia V, Vila-Rodriguez F. Neuroleptic Malignant Syndrome: A Review from a Clinically Oriented Perspective. Curr Neuroparmacol. 2015;13(3):395-406.

TRATAMIENTO Y MANEJO

COMPLICACIONES
Deshidratación
Alteraciones electrolíticas
Fracaso renal agudo (rabdomiolisis)
Arritmias cardíacas
Infarto de miocardio, cardiomiopatía
Insuficiencia respiratoria secundaria a: - Rigidez pared torácica - Broncoaspiración - Tromboembolismo pulmonar
Trombosis venosa profunda
Trombocitopenia
Coagulación intravascular diseminada
Hipertransaminasemia. Fallo hepático
Convulsiones
Sepsis

MEDIDAS GENERALES

Monitorización. Valorar ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos

Fluidoterapia intensiva (tener en cuenta pérdidas insesibles por hipertermia y sudoración)

Medidas antitérmicas físicas, puede usarse paracetamol o aspirina

Heparina de bajo peso molecular profiláctica

Control de TA si cifras elevadas (clonidina, nitroprusiato)

**SUSPENDER
NEUROLÉPTICOS!!**

TRATAMIENTO ESPECIFICO

BENZODIACEPINAS

1ª línea de tratamiento
Reducir hipertermia,
taquicardia, agitación

Diazepam 10 mg iv /8h

Lorazepam 1 ó 2 mg/6 h
horas

DANTROLENO

Relajante muscular acción
directa. Rigidez, hipertermia

Dosis inicial 1-2.5 mg/kg,
posteriormente 1 mg/kg cada
6 horas

Hepatotoxicidad

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

BROMOCRIPTINA

Inicio 2,5 mg vo cada 6-8
horas (max 40 mg/día)

AMANTADINA

Alternativa

TERAPIA ELECTROCONVUSIVA

Pacientes refractarios a
tratamiento

**Cuidado con complicaciones
asociadas (arritmias,
broncoaspiración, estatus
epiléptico)**

¿HASTA CUÁNDO MANTENER EL TRATAMIENTO?

DANTROLENO: mantener 10 días a la misma dosis tras control de SNM seguido de descenso progresivo de dosis VS interrupción tras unos días

BROMOCRIPTINA: mantener 10 días tras control del cuadro

REINICIO DE ANTIPSICÓTICOS

- Esperar al menos 2 semanas a la reintroducción
- Empezar con los AP de baja potencia
- Iniciar a dosis bajas
- Evitar litio
- Monitorizar aparición de síntomas de SNM
- **Tasa recurrencia del 30%**

CASO CLÍNICO

Mujer de 42 años ingresada a cargo de Psiquiatría por **esquizofrenia grave catatónica con agitación**.

Antecedentes familiares: hermano fallecido causa **psiquiátrica/farmacológica**

Antecedentes médicos:

Esquizofrenia paranoide de 20 años de evolución. TEC en 1998 y 2017 por brote psicótico y **catatonia**.

Hipotiroidismo



Fiebre de hasta **38,5°C**

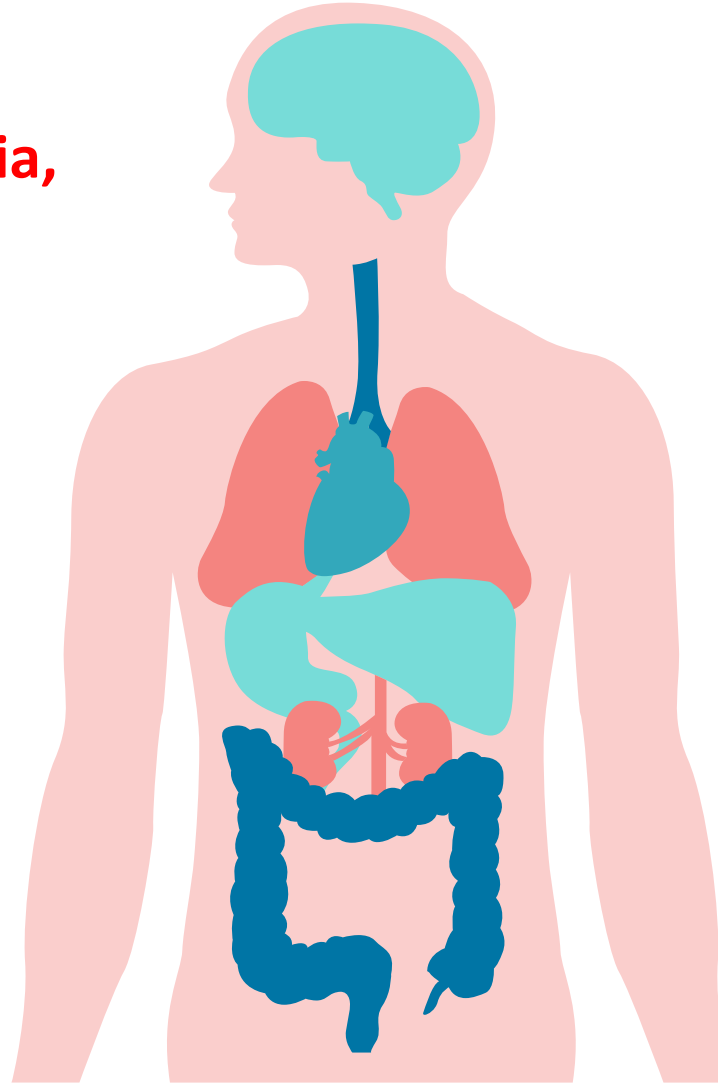
Tendencia a la somnolencia, no colaboradora, lenguaje incoherente, repititivo.
Contenciones mecánicas

Rigidez generalizada

Sudoración profusa

FC 100 lpm

TA 120/80 mmHg



No clínica infecciosa por aparatos

No elevación RFA

Rx tórax y sedimento anodino

PCR COVID-19 negativa

En analítica destaca **elevación progresiva de CK (900 →1.647 →2.684 UI/L)**

TRATAMIENTO NEUROLEPTICO

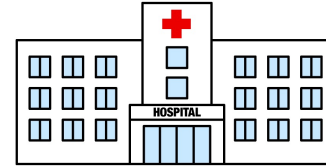


En domicilio (mala adherencia)

Risperidona 3mg 1-1-0 (antipsicótico de 2ª generación)

Quetiapina 100 mg 1-1-0 (AP 2ª generación)

Clozapina 100 mg 1/2-0-3 (AP 2ª generación)



En Psiquiatría

Risperidona 3mg 1-1-0

Olanzapina 10 mg 0-0-2 (AP 2ª generación)

Haloperidol 2.5 mg iv 1-1-1 (AP 1ª generación)

Clorpromacina (AP 1ª generación) + haloperidol si agitación

MANEJO INICIAL Y EVOLUCIÓN

- **Se suspenden antipsicóticos (12/02)**
- Se deja con **Valium 10 mg cada 8 horas** (12/02)
- Fluidoterapia, sondaje vesical y HBPM profiláctica
- Precisa ingreso en UCI para monitorización.
- Se inicia **Dantroleno (13/02)** hasta el 22/02 (hepatotoxicidad).
- Afebril con CK en descenso, persistiendo estado de catatonia, agitación psicomotriz y rigidez.
- Se reinician neurolépticos el 22/02 y se remite a HCUV para **TEC.**
- Complicaciones: TEP lobar y segmentario, ITU

CONCLUSIONES

- El síndrome neuroléptico maligno es una entidad poco frecuente pero potencialmente letal asociado a la exposición de antagonistas dopaminérgicos.
- Descrita una predisposición genética, con tasas de recidiva entorno al 30%.
- Asociado tanto a neurolépticos típicos como atípicos. Reacción idiosincrásica.
- Diagnostico de exclusión, requiere elevada sospecha para el diagnóstico.
- El tratamiento se basa en la retirada de los antagonistas dopaminérgicos, medidas de soporte y medidas farmacológicas y no farmacológicas (TEC).

GRACIAS

A group of hands holding up large red letters spelling 'GRACIAS'. The letters are thick and three-dimensional. The hands are of various skin tones and are positioned below the letters, supporting them. The background is a solid, bright white.