

Síndrome Neuroléptico Maligno

Notas clínicas

Puede ser causado por TODOS los antipsicóticos (51% APPG y 45% APSG: incluyendo aripiprazol, asenapina, clozapina, iloperidona, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona y ziprasidona). Incidencia 0.2%, sobre todo con AP1G incisivos (Haloperidol en el 44% de todos los casos), menor con AP2G. AP1G sedativos no tienen registro como causa única de SNM. Factores de riesgo: patología orgánica preexistente, uso concomitante de litio, infección, retirada de anticolinérgicos o alcohol.¹. Es más frecuente en hombres en un 50%, sobre todo jóvenes.². Desarrollo: 16% dentro de las 24 horas de iniciación del antipsicótico, 66% a la semana, 90% ocurren dentro de los primeros 30 días.

Encare

Agrupación sindromática

Síndrome de alteración de la conciencia

Ver Delirium

Síndrome de inhibición psicomotriz

Estupor catatónico. Rigidez muscular generalizada (en caño de plomo). Aquinesia.

Fenómenos acompañantes

Fiebre, temblor, sialorrea. Distonía, trismo, mioclono. Disartria, disfagia, rabdomiólisis. Secuencia habitual(70%): alteración de conciencia rigidez muscular fiebre disfunción autonómica.

Diagnóstico

Es un diagnóstico de exclusión (ver diferenciales).

Criterios propuestos por DSM-IV

1. Rigidez muscular intensa + fiebre + asociación temporal con administración de antipsicótico.
2. 2 o + de: diaforesis, disfagia, temblor, incontinencia, disminución del nivel de conciencia (de confusión a coma), mutismo, taquicardia, PA elevada o fluctuante, leucocitosis, aumento de CPK o equivalente.
3. Descartar otras causas (drogas, neurológicas) D. No se explica mejor por otro cuadro (Síndrome catatónico)

Criterios de expertos

Un consenso de expertos propuso criterios algo más restrictivos:

1. Exposición a un antagonista de DA o retiro de un agonista de DA en las 72 horas anteriores al inicio de los síntomas
2. Hipertermia en 2 ocasiones mayor o iguala 38oC oral.
3. Rigidez
4. Alteración del estado mental con reducción o fluctuación de niveles de conciencia.
5. Elevación de la CPK al menos 4 veces por encima de lo normal.
6. Labilidad del sistema Simpático en al menos 2 de los siguientes parámetros:
 1. PA > 25% sobre lo basal
 2. Fluctuaciones de PA > 20 mmHg en la diastólica o 25 mm Hg en la sistólica dentro de 24 horas

¹Schneider, M., Regente, J., Greiner, T., Lensky, S., Bleich, S., Toto, S., ... & Heinze, M. (2020). Neuroleptic malignant syndrome: evaluation of drug safety data from the AMSP program during 1993–2015. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 270, 23-33.

²Gurrera, R. J. (2017). A systematic review of sex and age factors in neuroleptic malignant syndrome diagnosis frequency. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 135(5), 398-408.

3. Diaforesis d. Incontinencia urinaria.
7. Hipermetabolismo definido como FC % sobre lo basal y FR >50% sobre lo basal.
8. Ausencia de otras etiologías (infecciones, toxinas, causas metabólicas o neurológicas).

Diagnóstico diferencial

Causas orgánicas:

- Causas neurológicas:
 - Drogas: estados hipermetabólicos secundarios a drogas (fenilciclidona)
 - Infecciosas: encefalitis viral aguda, tétanos, infecciones parasitarias, bacterianas, micóticas
 - Efecto de masa: tumores, abscesos
 - ACV
 - Traumático
- Catatonía: en un trastorno del humor o en esquizofrenia. La catatonía maligna puede ser indistinguible del SNM.
- Endocrinológico: feocromocitoma, tirotoxicosis
- Sistémico: LES, enfermedades del tejido conectivo.
- Otros: insolación, síndrome serotoninérgico, toxinas, hipertermia maligna luego de exposición a agentes anestésicos inhalatorios, hipertermia parkinsoniana por discontinuación de agonistas DA (levodopa, amantadina), hipertermia por estimulantes (cocaína, anfetaminas) o abuso de alucinógenos (fenciclidina), envenenamiento anticolinérgico, abstinencia de alcohol o sedantes.

Paraclínica

Valoración general

- Hemograma: leucocitosis.
- Ionograma: hiponatremia / hipernatremia. Gasometría: acidosis metabólica o hipoxia en 75%
- CPK: elevada - 4 (95%)
- Orina: mioglobulinuria (67%)
- Función renal: falla renal aguda por necrosis muscular producto de la rigidez, hipertermia e isquemia.
- EEG: enlentecimiento difuso en 54%
- Sideremia: Fe disminuido
- Estudio de LCR y neuroimagen: no son de primera línea, suelen dar normales.

Etiopatogenia y fisiopatología

Desencadenado por bloqueo de receptores D2 de centros reguladores del hipotálamo y tronco cerebral que provocan un síndrome hipermetabólico generalizado sistémico. Se postula que la disregulación con hiperactividad del SN Simpático explica muchas manifestaciones del SNM.

Una disregulación del Simpático previa por estrés emocional podría constituir una vulnerabilidad por el SNM. Otro factor de vulnerabilidad sería la hipoactividad D2 previa. Factores de riesgo: agitación psicomotriz, administración parenteral, aumento rápido de dosis, dosis total diaria elevada, varón joven, síndrome orgánico cerebral, retardo mental. Otros factores: extenuación, deshidratación, malnutrición, episodios previos de SNM (17-30% de incidencia si se someten nuevamente a antipsicóticos).

Tratamiento

Cesación de agente causante. Tratamiento de apoyo

- monitorización constante
- aporte de volumen: agresivo.
- corrección de electrolitos

- fluidos alcalinizados o carga con bicarbonato puede prevenir falla renal
- persistencia de hipertermia: medidas físicas para bajar temperatura

Farmacológico:

- Benzodiacepinas: Lorazepam i/v 1-2 mg cada 4-6 horas. Reducción de rigidez y fiebre en 24-47 horas, remisión de síntomas catatónicos (mutismo e inmovilidad).
- Agentes dopaminérgicos: revierten parkinsonismo, el tiempo de recuperación y la mortalidad a la mitad solos o en combinación.
 - Amantadina 200-400 mg/día en dosis divididas v/o o por SNG.
 - Bromocriptina 2.5 mg c/12 o c/8 aumentando hasta un total de 45 mg/día si se requiere. Puede empeorar la psicosis y precipitar hipertensión y vómitos. Debe continuarse 10 días después de la remisión para evitar recurrencia si se discontinúa precozmente.
- Dantrolene: relajante de músculo esquelético. Útil en caso asociados con hipertermia extrema y rigidez. Se puede usar junto con BZD o con un agonista DA. No se puede administrar con bloqueadores de calcio. Dosis: inicio 1-2.5 mg/kg IV, luego 1 mg/Kg cada 6 horas si hay respuesta luego de la primera dosis. Efectos secundarios: insuficiencia respiratoria / hepática. Debe continuarse 10 días luego de la resolución de los síntomas por probabilidad de recurrencia si se retira precozmente.
- ECT: puede ser eficaz. Segunda línea, si fallan fármacos o si no se puede descartar una catatonía letal. Se hacen 6-10 sesiones. Aparece respuesta a la 4 a . Vigilar la aparición de lesión muscular y de hiperkalemia.

Evolución y pronóstico

Luego de ser reconocido y tratado, el SNM es autolimitado a menos que existan complicaciones. El tiempo promedio de recuperación son 7-10 días luego de la discontinuación de la droga. Casi todos los pacientes se recuperan en 30 días o menos. El uso de medicación de depósito puede dar episodios del doble de duración. En algunos pacientes puede haber catatonía y parkinsonismo residual por meses. La ECT suele ser útil para estos síntomas residuales. Tasa de mortalidad: originalmente era de un 30%, actualmente hay reportes de 0-15%.

Buen pronóstico:

- diagnóstico precoz
- rápida discontinuación del antipsicótico
- uso de farmacoterapia específica

Mal pronóstico:

- mioglobinuria
- falla renal

La muerte en general se produce por falla cardíaca, respiratoria, neumonía por aspiración, embolia pulmonar, falla renal mioglobinúrica o coagulación intravascular diseminada.

Si se reinicia el antipsicótico de forma inmediata: recurrencia de un 30%. Se recomienda esperar al menos 2 semanas después de la resolución para retomar cualquier antipsicótico- Se recomienda una dosificación lenta / gradual de neuroleptico sedativo o de APSG. Preferentemente usar antagonistas parciales de DA (aripiprazol, brexpiprazol, cariprazina).

Obtener consentimiento informado antes de reiniciar. En general no hay recurrencia si se empieza la misma droga luego de las 4 semanas de la recuperación del episodio inicial.