

Hospital Militar Central "Dr. Carlos J. Finlay"

## SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO

Cap. José Luis Giroud Benítez,<sup>1</sup> Cap. Marcos Velázquez Velázquez,<sup>2</sup> My. Silvestre Silva Laureido<sup>3</sup> y Dr. Raúl González Torres<sup>4</sup>

### RESUMEN

El síndrome neuroléptico maligno constituye una complicación infrecuente asociada con el uso de neurolépticos. El cuadro establecido tiene toma de conciencia, rigidez generalizada, disautonomías asociadas con rabdomiólisis con creatinina fosfoquinasa elevada. Se presenta un paciente del sexo masculino de 31 años de edad, con antecedentes de cuadros delirantes alucinatorios a los 7 años, a los 21 y el actual. Los primeros síntomas comenzaron 2 meses antes de su ingreso, con alucinaciones auditivas. Comienza tratamiento con haloperidol; al no mejorar el cuadro psicótico y estar muy agresivo deciden asociarle clorpromazina. Un mes después presenta fiebre y manifestaciones respiratorias. Días después empeora la fiebre, aparece la rigidez axial y la sialorrea. Es trasladado a cuidados intensivos con el diagnóstico de síndrome neuroléptico maligno, comienza tratamiento específico, no obstante fallece a los 3 días. Se concluye que el síndrome neuroléptico maligno es una complicación neurológica infrecuente pero muy grave, con una elevada mortalidad en los casos no tratados de manera precoz.

*DeCS:* SINDROME NEUROLEPTICO MALIGNO/diagnóstico; SINDROME NEUROLEPTICO MALIGNO/quimioterapia; SINDROME NEUROLEPTICO MALIGNO/mortalidad; CREATINA QUINASA; AGENTES ANTIPSICOTICOS/toxicidad.

El síndrome neuroléptico maligno constituye la complicación más temida asociada con el uso de neuroléptico,<sup>1,2</sup> su incidencia oscila entre 0,5 a 1 % de los pacientes que usan estos fármacos, aunque muchos autores plantean que existe un subregistro. Se observa más en los hombres tra-

tados con haloperidol, pero cada día se descubren nuevos medicamentos capaces de provocarlo; el uso de la vía parenteral y la combinación de estos fármacos<sup>3</sup> incrementa el riesgo a padecerlo.

Puede surgir en días, semanas, o meses después de haber iniciado el tratamien-

---

<sup>1</sup> Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Neurología.

<sup>2</sup> Especialista de I Grado en Medicina General Integral.

<sup>3</sup> Especialista de I Grado en Cardiología. Profesor Asistente. Jefe del Servicio de Terapia Intensiva.

<sup>4</sup> Especialista de I Grado en Neurología.

to; las primeras manifestaciones son calambres difusos, sialorrea ligera, palpitaciones, polipnea, y en ocasiones hay fasciculaciones.<sup>1-7</sup> Una vez establecido el cuadro los calambres se diseminan apareciendo la rigidez generalizada, que progresivamente dificulta la movilidad del paciente.<sup>4,6,7</sup> Los trastornos autonómicos también protagonizan el cuadro, los más significativos son la hipertermia y la inestabilidad de la tensión arterial, las cuales generan complicaciones con desenlace fatal. El trastorno de conciencia es variable. Las complicaciones más temidas son la deshidratación, la insuficiencia renal por mioglobinuria y la congestión pulmonar que lleva al paciente a una insuficiencia respiratoria.<sup>5,6</sup> Completan el cuadro la elevación de la creatinina fosfoquinasa, láctico deshidrogenasa, potasio y la rabdomiólisis difusa.<sup>8-10</sup>

En los estadios iniciales tiene tratamiento efectivo, se suspende los neurolépticos, se compensa hemodinámicamente y se indican tratamiento con dandrolene sódico y agentes dopaminérgicos; pero lo más importante es la prevención. Se debe evitar las dosis altas, la politerapia y la vía parenteral en el uso de neurolépticos.

A continuación se presenta un caso diagnosticado como esquizofrénico paranoide, el cual durante el tratamiento con neurolépticos en politerapia hizo un síndrome neroléptico maligno, que a pesar del tratamiento médico tuvo un desenlace fatal.

## **PRESENTACIÓN DEL CASO**

Paciente del sexo masculino de 31 años de edad, que a los 7 años presentó un cuadro de acinesia y negación a realizar actividad alguna, con ideas delirantes y alucinaciones. Fue valorado y diagnosticado como un cuadro psicótico agudo con una duración de 6 meses. Según nos refieren

los familiares, como resultado del tratamiento presentó un cuadro parkinsoniano. A la edad de 21 años, repite estos síntomas con ideas delirantes de daño, perjuicio, asociado con alucinaciones auditivas, así como pseudoalucinaciones que requirió de ingreso. Días antes del ingreso actual, en octubre de 1999, la esposa lo nota intranquilo, preocupado por cosas que no lo merecían, comienza a presentar los mismos síntomas, con alucinaciones auditivas que le indicaban agredir a determinadas personas, se comienza a tratar con haloperidol 30 mg diarios, sin lograr mejoría alguna. Las manifestaciones aumentan considerablemente y motivan su ingreso en una institución especializada, donde deciden aumentar la dosis, e inclusive asociar con clorpromazina 200 mg y levomepromazina 100 mg. Durante su estancia en el hospital comienza a presentar fiebre, es estudiado sin hallar causa, pero como se acompañaba de manifestaciones respiratorias deciden comenzar tratamiento con antibióticos. El estado general fue deteriorándose, se hace lenta su marcha, sus movimientos, aumenta la fiebre a 40 °C, aparecen los vómitos, rigidez generalizada, sialorrea, diaforesis y alteraciones del sensorio.

Por todo lo anterior se decide trasladarlo al Hospital Militar Central “Dr. Carlos J. Finlay” con el cuadro antes descrito, todos los exámenes estaban dentro de límites normales excepto la creatinin fosfoquinasa en 800. En esos momentos se diagnostica como un síndrome neuroléptico maligno, y se comenzó a tratar con agentes dopaminérgicos, pero el cuadro séptico respiratorio empeoró y fallece 72 h después.

La necropsia realizada evidenció una bronconeumonía bilateral y una rabdomiólisis generalizada sin alteraciones encefálicas macroscópicas.

## COMENTARIOS

En este paciente se encontraron casi todos los elementos que se pueden ver en el síndrome neuroléptico maligno,<sup>1,2</sup> los antecedentes de trastornos psiquiátricos, el consumo de neurolépticos, la politerapia, la vía parenteral, el inicio y progresión de los síntomas hasta llegar al cuadro florido, dado por parkinsonismo, alteraciones de conciencia y trastornos neurovegetativos, que lo llevaron al *exitus letalis*. También se puede asociar con otros trastornos del movimiento de origen farmacológico, y hasta se han descrito casos con disartria<sup>11</sup> y otros sin rigidez muscular.<sup>12</sup>

El diagnóstico se completó al registrar cifras elevadas de creatinin fosfoquinasa mm (800); además en la necropsia se detectó focos de rabdomiólisis, sin hallar otros elementos en contra.

En la actualidad no es exclusiva esta complicación a neurolépticos típicos,<sup>13</sup> como el haloperidol, la trifluoperazina, la metoclopramida<sup>14</sup> y la clorpromazina; son capaces de producirlo también nuevos fármacos o conocidos como neurolépticos atípicos, como clozapina,<sup>15,16</sup> olanzapina,<sup>17</sup> risperidona,<sup>18-22</sup> proclorperazina<sup>23</sup> y tiaprida<sup>24</sup> entre otros. Algunos autores han publicado casos que han sido provocados por una sola dosis en politerapia.

El bloqueo de los receptores de dopamina es el elemento que con más frecuencia se detecta, pero no es el único; la suspensión brusca de fármacos dopaminérgicos y anticolinérgicos<sup>25</sup> es capaz de producirlo de igual manera, también se han descrito casos asociados con traumas craneales,<sup>26</sup> en quemado<sup>27</sup> y en estados no convulsivos.<sup>28</sup>

Aunque la patogénesis de dicha enfermedad se desconoce, el bloqueo de los receptores dopaminérgicos es causa frecuente de este cuadro; se han realizado estudios de los receptores D2 con un radiotrazador,

el (1231) iodobenzamide (1231), utilizando técnicas de SPECT<sup>29</sup> que facilitan el diagnóstico. No obstante, todos los pacientes expuestos no desarrollan un síndrome neuroléptico maligno, debido a que existe una susceptibilidad a padecerlo, y es lo que explica que con similares dosis unos lo desarrollen y otros no.

La creatinin fosfoquinasa mm<sup>30</sup> aumenta como resultado del daño muscular en esta entidad, hay otras causas que la incrementan como el trauma, excesiva actividad física<sup>31</sup> y exacerbación de la psicosis. La actividad de esta enzima puede reflejar la habilidad de las drogas para incrementar intermitentemente la permeabilidad de la membrana celular, especialmente en el músculo esquelético, y en sujetos vulnerables, por lo tanto justifican de esta manera el papel de la serotonina<sup>32-36</sup> en el síndrome neuroléptico maligno.

El diagnóstico diferencial puede tender a confusión; pensar en un paciente con fiebre, trastornos de conciencia y manifestaciones neurovegetativas en el diagnóstico de síndrome neuroléptico maligno como una de las primeras impresiones no sería correcto,<sup>37</sup> pues las enfermedades infecciosas, sean del sistema nervioso central o no, se deben priorizar en su búsqueda. Se ha descrito también una entidad con curso más benigno, con una clínica similar, causada por hiperestimulación serotoninérgica, que se han asociado con los neurolépticos, y sobre todo al *litium*, denominada síndrome serotoninérgico.<sup>35</sup> En el curso de las psicosis pueden existir cuadros catatónicos en los cuales el paciente pasa horas en la misma posición semejando rigidez e hipocinesia, los que deben ser diferenciados del síndrome neuroléptico maligno.<sup>1,2</sup>

Las complicaciones en esta entidad, que incluso son causas frecuente de muerte, son la sepsis, la insuficiencia renal por mioglobinuria debido a la rabdomiólisis generalizada. La fiebre produce deshidra-

tación y es provocada por disfunción hipotálamica y mioglobinuria. Otras de las complicaciones que pueden detectarse son la trombocitopenia<sup>38</sup> y la coagulación intravascular diseminada.<sup>39,40</sup>

El tratamiento más importante es el profiláctico que incluye la utilización de dosis bajas de neurolepticos y solo en los

casos requeridos evitar la politerapia, la vía parenteral y la deshidratación. Una vez detectado se suspenderá el tratamiento con acción antidopaminérgica que le dio origen, y se comenzará tratamiento con dandrolene sódico,<sup>14</sup> agonistas dopaminérgicos,<sup>14,15</sup> carbamazepina<sup>41</sup> o plasmaféresis,<sup>42</sup> solos o en combinación.

## SUMMARY

The malignant neuroleptic syndrome is a rare complication associated with the use of antipsychotic agents. The established clinical picture includes taking of consciousness, generalized rigidity and disautonomies associated with rhabdomyolysis with elevated creatine kinase. The case of 31-year-old male patient with history of delirious hallucinatory episodes at 7, 21 and at present is reported. The first symptoms began 2 months before his admission, with auditory hallucinations. He was treated with haloperidol, but as his psychotic condition did not improve and he was very aggressive, it was decided to administer chlorpromazine, too. A month later, he had fever and respiratory manifestations. After some days, fever increased and axial rigidity and sialorrhoea appeared. He was transferred to the Intensive Care Unit with the diagnosis of malignant neuroleptic syndrome. He received specific treatment and died 3 days later. It was concluded that the malignant neuroleptic syndrome is a rare and very severe neurological complication with a high mortality in those cases that are not treated early.

*Subject headings:* NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME/diagnosis; NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME/drug therapy; NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME/mortality; CREATINE KINASE; ANTIPSYCHOTIC AGENTS/toxicity.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Smego RA, Durack DT. The neuroleptic malignant syndrome. *Arch Int Med* 1982;142:1183-5.
2. Friedman JH. Recognition and treatment of neuroleptic malignant syndrome. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1988;1:310-11.
3. Francis A, Chandragiri S, Petrides G. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatr* 1998;155(11):1639-40.
4. Gurrera RJ. Diaphoresis and dehydration during neuroleptic malignant syndrome: preliminary findings. *Psychiatr Res* 1996;64(2):137-45.
5. Umbricht D, Kane JM. Medical complications of new antipsychotic drugs. *Schizophr Bull* 1996;22(3):475-83.
6. Craddock B, Craddock N. Contractures in neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatr* 1997;154(3):436.
7. Martius P, Huther R, Zilker T. A case of malignant neuroleptic syndrome. *Nervenarzt* 1996;67(5):418-21.
8. Blasi C, D'amore F, Levati M, Bandinelli MC. Neuroleptic malignant syndrome: a neurologic pathology of great interest for the internist. *Ann Ital Med Int* 1998;13(2):111-6.
9. Elizalde SC, Racco A, Proscia LT, Kleiner M. Severe hyponatremia, neuroleptic malignant syndrome, rhabdomyolysis and acute renal failure: a case report. *Mt Sinai J Med* 1988;65(4):284-8.
10. Gensert KG. A nonresponsive 58-year-old man with muscular rigidity, hyperthermia, hypotension, and dilated unreactive pupils. *J Emerg Nurs* 1997;23(1):14-6.
11. Kozian R, Lesser K, Peter K. Dysarthric disorders associated with the neuroleptic malignant syndrome. *Pharmacopsychiatry* 1996;29(6):220-2.
12. Wong MM. Neuroleptic malignant syndrome: two cases without muscle rigidity. *Aust NZ J Psychiatr* 1996;30(3):415-8.
13. Buckley PF, Hasan S. Atypical neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatr* 1998;155(11):1633.

14. Fujita Y, Yasukawa T, Mihira M, Sasaki T, Yokoya S. Metoclopramide in a patient with renal failure may be an increased risk of neuroleptic malignant syndrome. *Intensive Care Med* 1996;22(7):717.
15. Ganelin L, Lichtenbert PS, Marcus EL, Munter RG. Suspected neuroleptic malignant syndrome in a patient receiving clozapine. *Ann Pharmacother* 1996;30(3):248-50.
16. Chatterton R, Cardy S, Schramm TM. Neuroleptic malignant syndrome and clozapine monotherapy. *Aust NZ J Psychiatr* 1996;30(5):692-3.
17. Burkhard PR, vingerhoets FJ, Alberque C, Landis T. Olanzapine-induced neuroleptic malignant syndrome. *Arch Gen Psychiatr* 1999;56(1):101-2.
18. Meterissian GB. Risperidone-induced neuroleptic malignant syndrome: a case report and review. *Can J Psychiatr* 1996;41(1):52-4.
19. Kern JL, Cernek PK. Delayed risperidone-induced neuroleptic malignant syndrome. *Ann Pharmacother* 1996;30(3):300.
20. Sitarz WE. Comment: delayed risperidone-induced neuroleptic malignant syndrome. *Ann Pharmacother* 1996;30(11):1342-3.
21. Bronwick RJ, Hopwood MJ, Morris PL. Neuroleptic malignant syndrome and risperidone: a case report. *Aust NZ J Psychiatr* 1996;30(3):419-21.
22. Sharma R, Trappler B, Ng YK, Leeman CP, Risperidone-induced neuroleptic malignant syndrome. *Ann Pharmacother* 1996;30(7-8):775-8.
23. Pesola GR, Quinto C. Prochlorperazine-induced neuroleptic malignant syndrome. *J Emerg Med* 1996;14(6):727-9.
24. Duarte J, Campos JM, Cabezas C, Sagredo V, Cortina J, Claveria LE. Neuroleptic malignant syndrome while on tiapride treatment. *Clin Neuropharmacol* 1996;19(6):539-40.
25. Spivak B, Gonen N, Mester R, Averbuch E, Adlersberg S, Weizman A. Neuroleptic malignant syndrome associated with abrupt withdrawal of anticholinergic agents. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11(3):207-9.
26. Perez Vela JL, Sánchez M, Sánchez-Izquierdo JA, Ambros A, Caballero R, Alted LE. Neuroleptic malignant syndrome in a patient with head injury. *Intensive Care Med* 1996;22(6):593-5.
27. Still J, Friedman B, Law E, Deppe S, Epperly N, Orlet H. Neuroleptic malignant syndrome in a burn patient. *Burns* 1998;24(6):573-5.
28. Yoshino A, Yoshimasu H, Tatsuzawa Y, Asakura T, Hara T. Nonconvulsive status epilepticus in two patients with neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(4):347-9.
29. Jauss M, Krack P, Franz M, Klett R, Bauer R, Galhofer B, et al. Imaging of dopamine receptors with [123I] iodobenzamide single-photon emission-computed tomography in neuroleptic malignant syndrome. *Mov Disord* 1996;11(6):726-8.
30. Kawanishi C, Hanihara T, Shimoda Y, Suzuki K, Sugiyama N, Onishi H, et al. Lack of association between neuroleptic malignant syndrome and polymorphisms in the 5-HT1A and 5-HT2A receptor genes. *Am J Psychiatr* 1998;155(9):1275-7.
31. Meltzer HY, Cola PA, Parsa M. Marked elevations of serum creatine kinase activity associated with antipsychotic drug treatment. *Neuropsychopharmacology* 1996; 15(4):395-405.
32. Gralton E, Wildgoose J, Donovan WM, Wilkie J. Eccentric exercise and neuroleptic malignant syndrome. *Lancet* 1998;352(9134):1114.
33. Gillman PK. Serotonin syndrome: history and risk. *Fundam Clin Pharmacol* 1998;12(5):482-91.
34. Bever KA, Perry PJ. Olanzapine: a serotonin-dopamine-receptor antagonist for antipsychotic therapy. *Am J Health Syst Pharm* 1998;55(10):1003-16.
35. von Haling MG, Gram LF. Serotonin syndrome and malignant neuroleptic syndrome. A review based on the material from the National Board of Adverse Drug Reactions. *Ugeskr Laeger* 1996;158(48):6933-7.
36. Young C. A case of neuroleptic malignant syndrome and serotonin disturbance. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17(1):65-6.
37. Unal F, Hizli S, Ozyurek H, Sonuvar B. Fever and altered consciousness are not always equal to central nervous system infection: neuroleptic malignant syndrome in a 15-year-old girl. *Turk J Pediatr* 1996;38(4):505-10.
38. Ray JG. Neuroleptic malignant syndrome associated with severe thrombocytopenia. *J Intern Med* 1997;241(3):245-7.
39. Saeki H, Muneta S, Kobayashi T. Malignant syndrome associated with disseminated intravascular coagulation and a high level of anlyase in serum, followed by diabetic coma in an elderly patient with Parkinson's disease during L-dopa therapy. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 1998;35(2):139-44.
40. Seki Y, Takahashi H, Aizawa Y. Hemostatic evaluation of a patient with haloperidol-induced neuroleptic malignant syndrome associated with disseminated intravascular coagulation. *Rinsho Ketsueki* 1998;39(5):374-8.

41. Thomas P, Maron M, Rasclé C, Cottencin O, Vaiva G, Goudemand M. Carbamazepine in the treatment of neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatr* 1998;43(4):303-5.
42. Gaitini L, Fradis M, Vaida S, Krimerman S, Beny A. Plasmapheresis in neuroleptic malignant syndrome. *Anaesthesia* 1997;52(2):165-8.

Recibido: 16 de febrero del 2001. Aprobado: 15 de febrero del 2001.

Cap. *José Luis Giroud Benítez*. Hospital Militar Central "Dr. Carlos J. Finlay". Ave 31 y 114, Marianao, Ciudad de La Habana, Cuba.