

# SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO

*SIIC- Sociedad Iberoamericana de Información Científica*

El síndrome neuroléptico maligno es una reacción adversa al tratamiento farmacológico y esta en relación con la susceptibilidad genética de cada paciente para desarrollarlo. El diagnóstico oportuno es fundamental y debe ir acompañado por un tratamiento de primera línea



*Autor/a: Pileggi D, Cook A [Annals of Pharmacotherapy 50\(11\):1-9, Jul 2016](#)*

## **Introducción y objetivos**

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es una reacción adversa a las drogas, con una frecuencia baja. Puede ser fatal y resulta difícil de diagnosticar. Los síntomas característicos incluyen hipertermia, rigidez muscular, alteración del estado mental e inestabilidad autonómica.

El **laboratorio** revela un aumento del nivel de la enzima creatina quinasa, que generalmente supera los 1000  $\mu\text{g/l}$ . Típicamente, el SNM se asocia con el uso de antipsicóticos típicos, aunque los antipsicóticos atípicos también pueden ser agentes causales.

En algunos casos, el SNM es autolimitado, aunque puede tener un nivel elevado de gravedad y asociarse con aumento de la morbilidad y de la mortalidad de los pacientes.

La mejora del diagnóstico de SNM resulta fundamental para reducir la mortalidad. Según lo informado, la insuficiencia respiratoria aguda es un indicador significativo de mortalidad. La edad también predice la mortalidad. Cada 10 años se observa un aumento del riesgo de mortalidad del 40%.

*La complicación más frecuente es la rabdomiólisis y el daño renal agudo asociado con esta.*

La evolución de los pacientes con SNM incluye otros cuadros, como la insuficiencia respiratoria, la neumonía y la sepsis, y se ve afectada por la falta de opciones terapéuticas definitivas.

La presente revisión se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la información disponible sobre las opciones terapéuticas para los pacientes con SNM.

---

## **Métodos**

Los autores efectuaron una búsqueda de estudios en la base de datos PubMed, entre otras fuentes.

---

## **Diagnóstico**

El diagnóstico temprano es fundamental para prevenir la progresión del SNM, sus secuelas y el fallecimiento del paciente. Desafortunadamente, la presentación clínica es variable e inespecífica y, con frecuencia, el diagnóstico es obtenido por exclusión de otros cuadros.

Hasta el momento no se cuenta con un criterio diagnóstico universal. Ante la sospecha de SNM, se recomienda interrumpir el tratamiento farmacológico, especialmente en pacientes que reciben antipsicóticos fuera de indicación. La ausencia de una secuencia sintomática clásica complica aún más el diagnóstico.

---

## **Fisiopatología**

La fisiopatología del SNM no fue descrita con precisión. El mecanismo más estudiado es el **bloqueo dopaminérgico excesivo**, especialmente del receptor D2. El antagonismo D2 a nivel nigroestriatal hipotalámico y mesolímbico/cortical explicaría la rigidez, la hipertermia y la alteración del estado mental, respectivamente.

La resolución de los síntomas ante la interrupción del tratamiento con antipsicóticos que bloquean al sistema dopaminérgico coincide con dicho mecanismo fisiopatológico. No obstante, los antipsicóticos atípicos que generan un nivel inferior de antagonismo D2 también pueden causar SNM, lo cual indica otros mecanismos fisiopatológicos posibles.

La **hiperactividad simpático-adrenal** podría asociarse con la aparición de SNM. Este cuadro se ve reflejado por el aumento del nivel urinario y plasmático de catecolaminas. La desregulación del sistema simpático puede ser la causa de casi todos los síntomas observados en pacientes con SNM.

También se propuso la existencia de una predisposición del tejido muscular o de un efecto tóxico directo de los antipsicóticos sobre la fibra musculoesquelética. La comprensión de la causa subyacente del SNM resulta importante para la administración de un tratamiento adecuado, aunque se acepta que el nivel de complejidad clínica y fisiopatológica es elevado.

---

## Factores de riesgo

En general, el SNM es **impredecible**. No obstante, ciertos factores de riesgo pueden ser útiles para guiar el tratamiento y prevenir las recurrencias. Los factores de riesgo pueden ser ambientales o relacionarse con el paciente o con el tratamiento farmacológico.

Si bien cualquier antipsicótico administrado a una dosis típica por cualquier vía puede provocar SNM, el aumento rápido y el uso de dosis elevadas, así como las formulaciones de depósito o intravenosas, aumentarían la probabilidad de aparición del cuadro clínico. La polifarmacia con antipsicóticos y otros psicofármacos, especialmente el litio, puede potenciar el riesgo de SNM.

El SNM puede aparecer como resultado de la **interrupción** de drogas dopaminérgicas, por ejemplo, empleadas para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP). La interrupción repentina del tratamiento antipsicótico puede provocar SNM por abstinencia, debido a una desregulación de las vías dopaminérgicas centrales.

En cuanto a los factores de riesgo ambientales, se mencionaron la temperatura elevada o la exposición prolongada al calor, el uso de contención mecánica y la deshidratación. Cualquier factor que limite la disipación del calor contribuiría con la aparición o la exacerbación del síndrome.

Otros factores de riesgo incluyen el antecedente personal o familiar de SNM y el desequilibrio hidroelectrolítico.

---

## Tratamiento

El abordaje inicial de los pacientes con SNM es la **interrupción del tratamiento** con antipsicóticos u otras drogas que pueden provocarlo, aun si el diagnóstico no fue confirmado. No obstante, si el SNM resulta de la interrupción de los fármacos dopaminérgicos, se recomienda la **reinstauración inmediata** del tratamiento.

Luego, es importante el control y la corrección de los factores de riesgo modificables que contribuyen con la progresión del SNM. Esto incluye:

- eliminación de contenciones físicas
- disminución de la temperatura del ambiente
- uso de medidas antipiréticas
- corrección del nivel de líquidos y electrolitos

El mantenimiento de un estado de alcalosis leve puede evitar la rabdomiólisis y la insuficiencia renal aguda.

Ante la presencia de hipertensión arterial pueden emplearse bloqueantes de los canales de calcio, que también pueden revertir la toxicidad a nivel del músculo esquelético. Los pacientes que se encuentran inmóviles debido a la rigidez muscular requerirán medidas para la prevención de la trombosis venosa profunda. Los casos graves pueden requerir la intubación.

Si bien las medidas de soporte vital pueden ser suficientes para la resolución del SNM, los pacientes graves necesitarán tratamiento farmacológico.

Los fármacos empleados son variados y, de acuerdo con su mecanismo de acción, los más útiles serían el **dantroleno**, la **bromocriptina** y las **benzodiazepinas**. No obstante, la información sobre su utilidad es escasa y limitada desde el punto de vista metodológico.

Las drogas anticolinérgicas podrían **empeorar** la hipertermia al reducir la pérdida de calor, y no modifican la rigidez muscular, con lo cual no se recomienda su administración.

El **dantroleno** es un relajante muscular de elección para el tratamiento de los pacientes con hipertermia maligna, que es empleado habitualmente en presencia de SNM. En pacientes con cuadros de SNM de inicio reciente, el dantroleno puede ser eficaz. En los casos graves, puede combinarse con bromocriptina.

La **bromocriptina** es un agonista D<sub>2</sub> postsináptico empleado en pacientes con EP. En individuos con SNM, este fármaco contrarrestaría el bloqueo

dopaminérgico generado por los antipsicóticos. La dosis inicial debe ser baja ya que puede provocar hipotensión.

La discontinuación rápida del tratamiento se asoció con empeoramiento de los síntomas. Hasta el momento se cuenta con datos que indican la utilidad de la droga sola o combinada con otros fármacos como el dantroleno. Se recomienda la monoterapia en los casos moderados a graves, y el agregado de dantroleno en los pacientes con los cuadros más graves.

Las **benzodiazepinas** empleadas en pacientes con SNM incluyen el lorazepam, el diazepam y el clonazepam. Su eficacia se asociaría con la hipofunción gabaérgica que contribuye con los síntomas del SNM. La vía de administración y la dosis deben individualizarse de acuerdo con las necesidades de cada paciente.

En cuanto a la **amantadina**, su empleo puede tener lugar como complemento en pacientes con SNM moderado a grave. Su mecanismo de acción incluye el aumento de la liberación y la disminución de la recaptación de dopamina, además de las propiedades anticolinérgicas.

Estas últimas explican algunos de los efectos adversos, como la constipación, la retención urinaria y la xerostomía. La terapia electroconvulsiva puede utilizarse en pacientes con SNM que no respondieron a otros tratamientos farmacológicos.

---

## **Reexposición a las drogas antipsicóticas**

El riesgo de SNM es más elevado en la población de pacientes que requieren antipsicóticos en forma crónica. **De acuerdo con la información disponible, la recurrencia del SNM ante la readministración de antipsicóticos puede observarse en hasta el 37% de los pacientes.**

Una vez lograda la resolución del SNM, los enfermos deberían ser evaluados con el fin de reexponerse a los antipsicóticos o a drogas alternativas. De ser necesario continuar el tratamiento antipsicótico, se recomienda escoger una

droga con baja afinidad por los receptores D<sub>2</sub>, y administrar dosis inicialmente bajas.

Las recurrencias dependerían principalmente del período transcurrido entre la resolución de los síntomas y la administración de un nuevo antipsicótico. Se sugirió un resultado satisfactorio si el período de depuración farmacológica desde la resolución sintomática hasta la readministración de las drogas es mayor o igual a 5 días, aunque algunos autores sugirieron la aplicación de un período de depuración farmacológica de 14 días.

En todos los casos, la reinstauración del tratamiento farmacológico tendrá lugar según las características de cada paciente. Ante la inconveniencia de reexponer al paciente a los antipsicóticos, se recomienda considerar la aplicación de la terapia electroconvulsiva.

---

### **Conclusión**

- El SNM es un cuadro infrecuente que representa un efecto adverso al tratamiento, generalmente con drogas antipsicóticas.
- Es más probable ante el uso de antipsicóticos en dosis altas o titulados en forma rápida. Ante la sospecha de SNM, deberá discontinuarse el tratamiento farmacológico. Esto puede aliviar los síntomas y evitar las complicaciones.
- La reexposición a los antipsicóticos será necesaria en muchos de los pacientes que presentan SNM. Se recomienda iniciarla una vez resueltos los síntomas del SNM, y transcurrido un período de depuración farmacológica mínimo de 5 a 14 días, de acuerdo con las necesidades, los riesgos y los beneficios potenciales de cada caso.
- El tratamiento antipsicótico debería reiniciarse con drogas de baja potencia, en dosis bajas, y mediante una titulación lenta.
- Además, es necesaria la evaluación clínica periódica con el fin de detectar cualquier síntoma de SNM. La realización de estudios adicionales permitirá obtener más información acerca del SNM.