

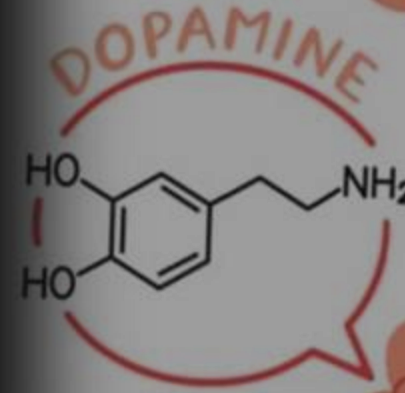
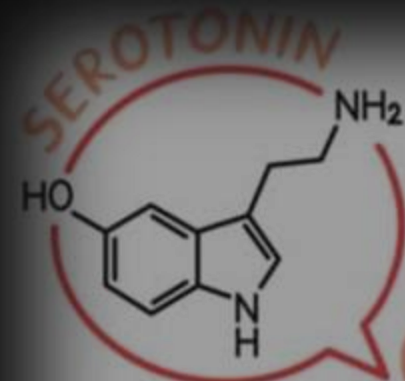
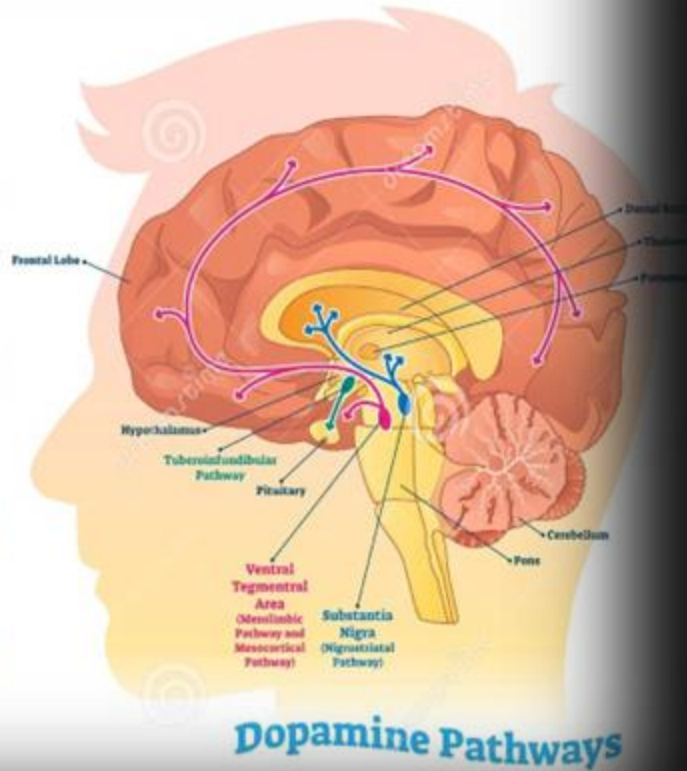
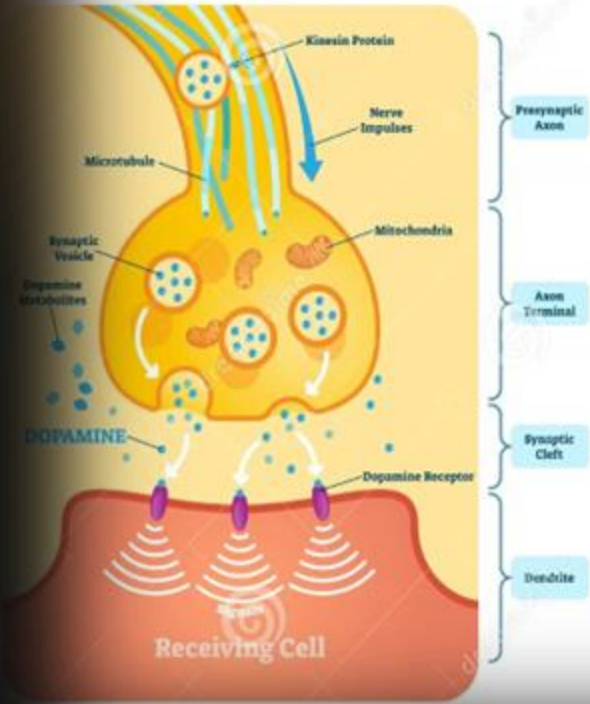
Síndrome neuroléptico maligno

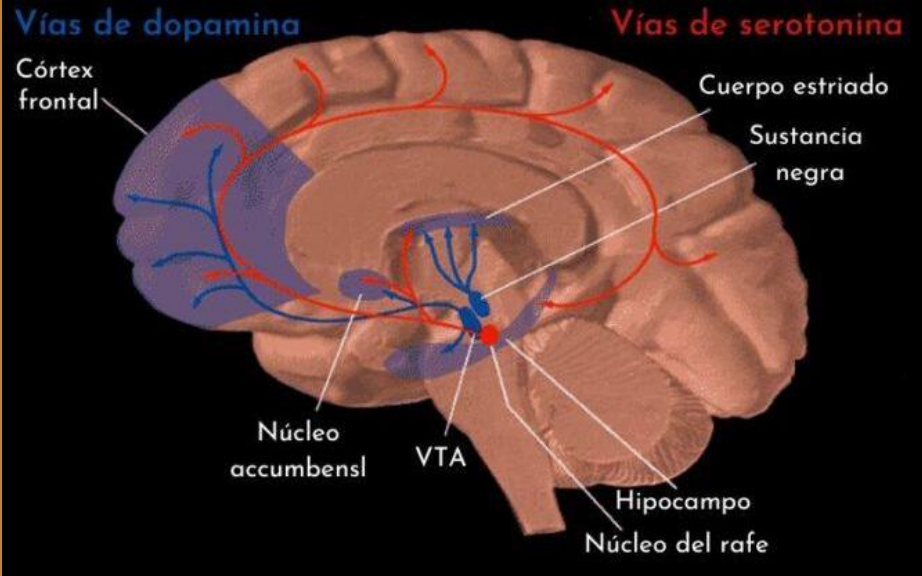
Jesús Ernesto Rodríguez García



DOPAMINE

DOPAMINERGIC NEURONS Dopamine Producing Nerve Cells

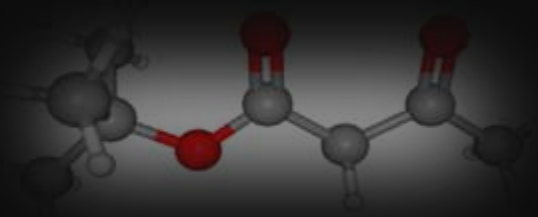




Dosis Elevadas:



Rápida titulación:



Comorbilidad:





Antipsicóticos

Clorpromazina.

Neurolépticos

**Psicosis.
Esquizofrenia.**

Dopamina

**Delirio.
Ansiedad.**

Haloperidol

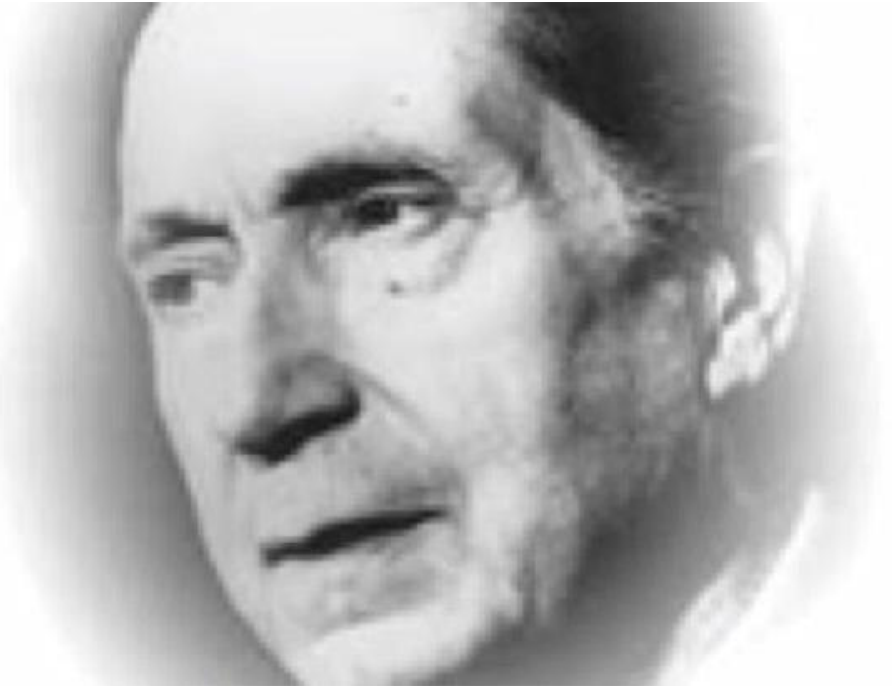
Jean Delay.

Dérèglements végétatifs

Trastornos motores hipocinéticos e hipercinéticos.

Rigidez muscular.

Hipertermia.



Trastorno vegetativo o disfunción del sistema nervioso autónomo.



Fármacos	Haloperidol (r) Zuclopentixol (d) (r) Pimozida Flufenazina (d) Clorpromazina (r) Levomepromazina (r) Perfenazina Sulpirida (r) Tiaprida (r) Clotiapina	Clozapina Risperidona (d) Olanzapina (d) (r) Quetiapina Amisulprida Ziprasidona (r) Lurasidona Sertindol Aripiprazol (d) (r) Caripracina Paliperidona (d) Asenapina
Efectos	Bloqueo D2 Otros bloqueos (Ach, NA, H ₁)	Bloqueo D2 Bloqueo 5HT2a Otros bloqueos (Ach, NA, H ₁)
Acción	Mejoran síntomas positivos	Mejoran síntomas positivos y negativos
Efectos extrapiramidales	Intensos (sobre todo los más "incisivos")	Menores (mínimos con clozapina)



Indicaciones psiquiátricas

Esquizofrenia y trastornos delirantes
Episodios maníacos (en la fase aguda)
Depresiones psicóticas (combinados con antidepresivos)
Depresión bipolar o depresión resistente a antidepresivos
Psicosis "secundarias" a tóxicos o enfermedades médicas
Trastornos del comportamiento en autismo o retraso mental

Otros usos médicos

Hipercinesias: tics graves (Tourette), coreas, balismos, etc.
Agitación extrema: demencias, *delirium* (haloperidol, risperidona, quetiapina, aripiprazol)
Hipo incoercible y vómitos
Vértigo (sulpirida)
Coadyuvante en dolor crónico (levomepromacina)
Abstinencia alcohólica (tiaprida)

	Agudos	Subagudos		Tardíos
Inicio	Horas, días	Semanas		Años
Tipo	Distonías	Parkinsonismo	Acatisia	Discinesias (15% graves)
Clínica	Crisis oculóginas Tortícolis	Temblor Acinesia Rigidez	Inquietud	Corea faciobucolingual Distonías focales
Factores de riesgo	Jóvenes Varones AP típicos "incisivos" Dosis altas	AP típicos "incisivos" Dosis altas Daño cerebral		Ancianos Mujeres Daño cerebral Trastornos afectivos Anticolinérgicos
Tratamiento	Anticolinérgicos parenterales (biperideno)	Anticolinérgicos orales Amantadina	BZD -bloqueantes	Clozapina Tetrabenazina



Epidemiología

Aproximadamente 0,02 a 3% de los pacientes expuestos a un fármaco implicado.

La mortalidad es menor con los agentes antipsicóticos atípicos que los típicos.**

Suele presentarse tras las primeras horas de uso, con una media de 3-4 días, pero se puede alargar su presentación hasta los 30 días, generalmente con una media de 10 días de enfermedad.



Factores de riesgo

Deshidratación.

Uso de múltiples agentes antipsicóticos.

Dosis altas y crecientes de medicamentos.

Episodio previo del síndrome. *

Vía parenteral. *

Encefalitis por receptores anti-N-metil-d-aspartato (NMDA)

Polimorfismos genéticos (Eje: Receptor de rianodina 1)*

Hierro sérico bajo



Estado hipermetabólico

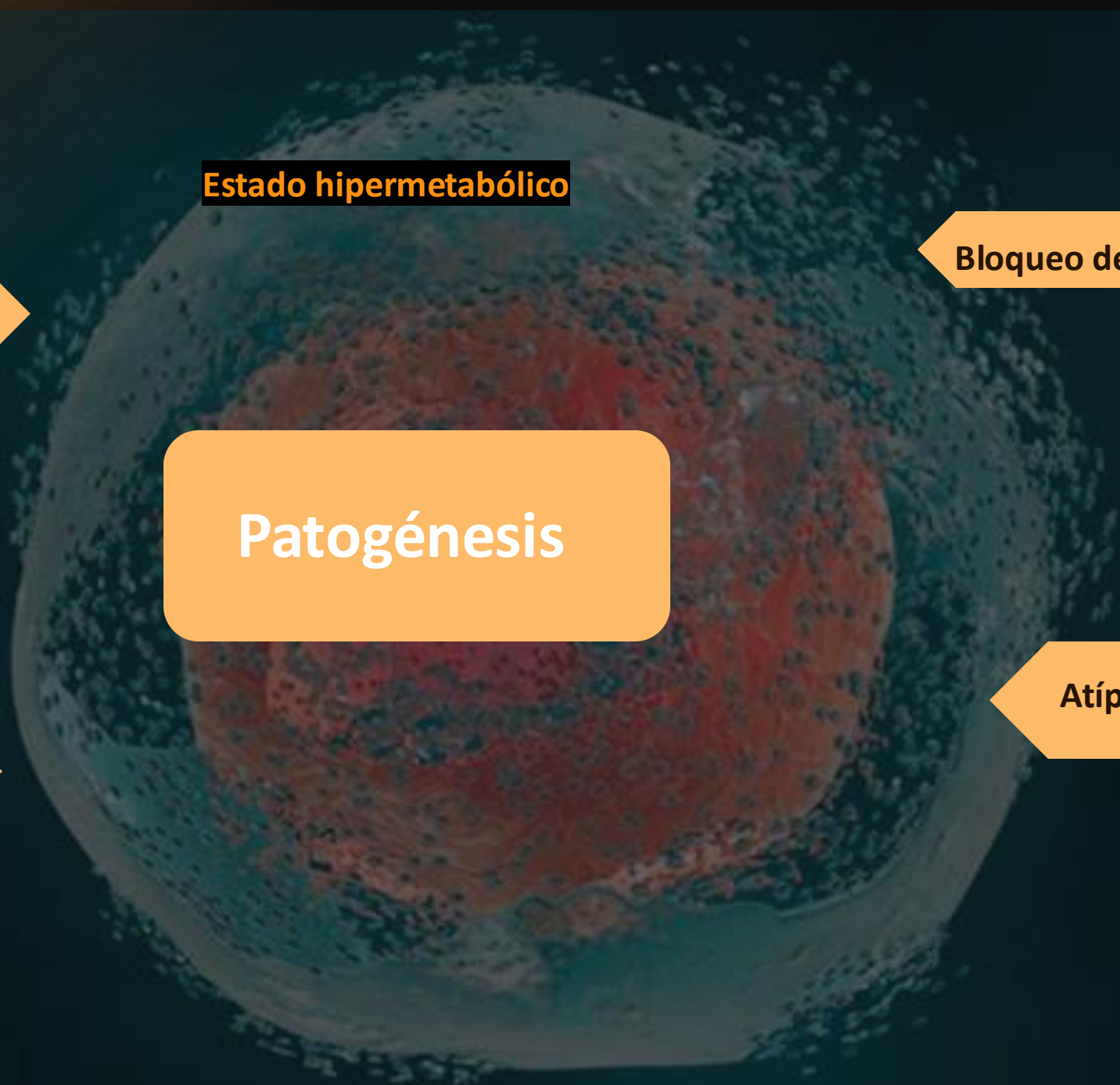
Bloqueo de dopamina(D2*)

Efectos tóxicos

Patogénesis

Atípicos (- D2)

Predisposición



Síndrome Clínico:

MANIFESTACIONES CLINICAS

▪ Etapas Woodbury (adaptado)

▪ Etapa I (parkinsonismo inducido por fármacos)

- rigidez
- temblor

▪ Etapa II (inducida por fármacos catatonía)

- rigidez
- mutismo
- estupor

▪ Etapa III (leve, temprano NMS)

- rigidez leve
- catatonía o confusión
- temperatura $<38^{\circ}\text{C}$ ($100,4^{\circ}\text{F}$)
- frecuencia cardíaca ≤ 100 latidos / minuto

▪ Etapa IV (NMS moderado)

- rigidez moderada
- catatonía o confusión
- temperatura de $38-40^{\circ}\text{C}$ ($100,4$ a 104 grados F)
- frecuencia cardíaca de $100-120$ latidos / minuto

▪ Etapa V (grave NMS)

- rigidez severa
- catatonía o coma
- temperatura > 40 grados C (104 grados F)
- frecuencia cardíaca > 120 latidos / minuto

Los criterios para el diagnóstico del síndrome maligno neuroleptico maligno incluyen:

-La exposición a un fármaco bloqueante de la dopamina.

-La rigidez muscular grave.

-La fiebre.

Y al menos dos de las siguientes características:

→ Alteración del nivel de conciencia

→ Diaforesis

→ Disfagia

→ Temblor

→ Mutismo

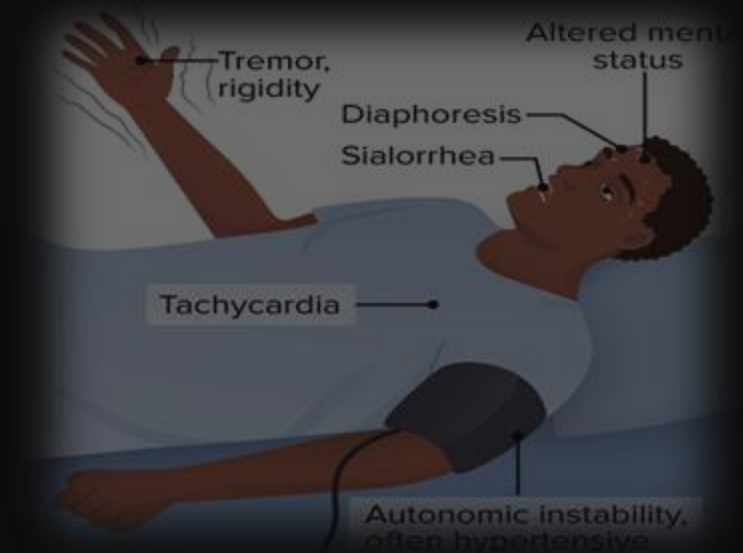
→ Taquicardia

→ Presión arterial elevada o lábil

→ Incontinencia urinaria

→ CK elevada

→ Leucocitosis



Diagnostic criteria for neuroleptic malignant syndrome

Feature	Description
Exposure to a dopamine antagonist	First- or second-generation antipsychotic use
Hyperthermia	>100.4°F or >38.0°C on at least 2 occasions
Rigidity	Rigidity is usually of the “lead-pipe rigidity” type
Altered mental status	Hyperactive or hypoactive delirium
Serum creatine kinase elevation	At least 4 times the upper limit of normal
Sympathetic nervous system lability	Blood pressure elevation, $\geq 25\%$ above baseline Blood pressure fluctuation, ≥ 20 mmHg (diastolic) or ≥ 25 mmHg (systolic) changes within 24 hours Tachycardia, $\geq 25\%$ above baseline Tachypnea, $\geq 50\%$ above baseline
Negative workup for other etiologies	—

“Atypical” or early neuroleptic malignant syndrome

Rigidity may be milder or absent

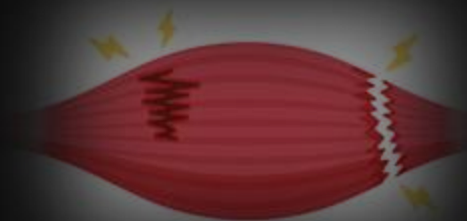
Fever might be absent

Any 2 of the symptoms list above in the setting of an offending agent, and other medical causes of the symptoms have been ruled out

“Score de McMahan”

<i>Score de McMahan</i>	
Edad entre 51-70 años	1.5 puntos
Edad entre 71-80 años	2.5 puntos
Edad Mayor de 80 años	3 puntos
Sexo Femenino	1 punto
Creatinina inicial entre 1.4-2.2 mg/dL	1.5 puntos
Creatinina inicial >2.2 mg/dL	3 puntos
Calcemia inicial <7.5 mg/dL	2 puntos
CPK inicial >40000U/L	2 puntos
No relación con convulsiones, ejercicio, estatinas o miositis	3 puntos
Fósforo inicial entre 4-5.4 mg/dL	1.5 puntos
Fósforo inicial >5.4 mg/dL	3 puntos
Bicarbonato inicial <19 mEq/L	2 puntos

≥ 12 puntos



Otros síndromes de hipertermia aguda y rigidez

Table 1. Disorders That Simulate Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS).*

Feature	NMS	Serotonin Syndrome	Malignant Hyperthermia	Withdrawal Syndromes†	Catatonia	Anti-NMDAR Syndrome
Fever	+++	++	+++	+	—	+
Muscle rigidity	+++	+	++++	—	++	+
Hyperreflexia	—	+++‡	—	++	—	—
Tachycardia	++	++	+	++	—	++
Hypersalivation	+++	++	—	—	—	+++
Hypertension	+++§	++	+	+	—	+
Diaphoresis	++	—	+	+++	—	+
Dilated pupils	—	++	—	+++	—	+++
Delirium or coma	++	+	—	+++	+++	+++
Elevated CK level	+++	+	++++	—	+	++

* The number of plus signs indicates the relative frequency and intensity of each feature in typical cases, from minimal or infrequent (—) to severe and frequent (++++), on the basis of articles cited in the text and personal experience in a neurologic intensive care unit. A dash indicates that the feature appears in only a few patients with the syndrome. CK denotes creatine kinase, and NMDAR *N*-methyl-D-aspartate receptor.

† These syndromes involve withdrawal from ethanol, opioids, cocaine, amphetamine, MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine), and other substances.

‡ Clonus and myoclonus are also prominent in serotonin syndrome and are not typically as severe in the other syndromes.

§ Some patients with NMS have hypotension, which is uncommon in the other syndromes unless dehydration is present.

Tratamiento

Discontinue Implicated Drug(s)

- Antipsychotics (first and second generation)
- Other dopamine-blocking agents (e.g., antiemetics)

Manage Fluid Balance

- High-volume saline infusion

Manage Blood Pressure

- Clonidine
- Clevidipine

Treat Muscle Rigidity

Muscle Relaxant

- Lorazepam
- Dantrolene

Dopamine Agonist

- Bromocriptine
- Amantadine

Normalize Core Temperature

- Cooling system
- Ice packs
- Cooled saline
- Fans
- Acetaminophen

Manage Airway and Respiration

- Mucolytics
- Glycopyrrolate
- Ventilator support

Treat Agitation

- Dexmedetomidine
- Lorazepam
- Ketamine

Initiate Preventative Measures

- Skin and eye care
- Proton-pump inhibitors
- Low-molecular-weight heparin



Derivado de hidantoína: 1970.

Tratamiento específico y efectivo

Antagonista del R rianodina

VM: 15 horas.

- Metabolismo hepático.
- Excreción renal.
- Fotosensible

Contraindicado:

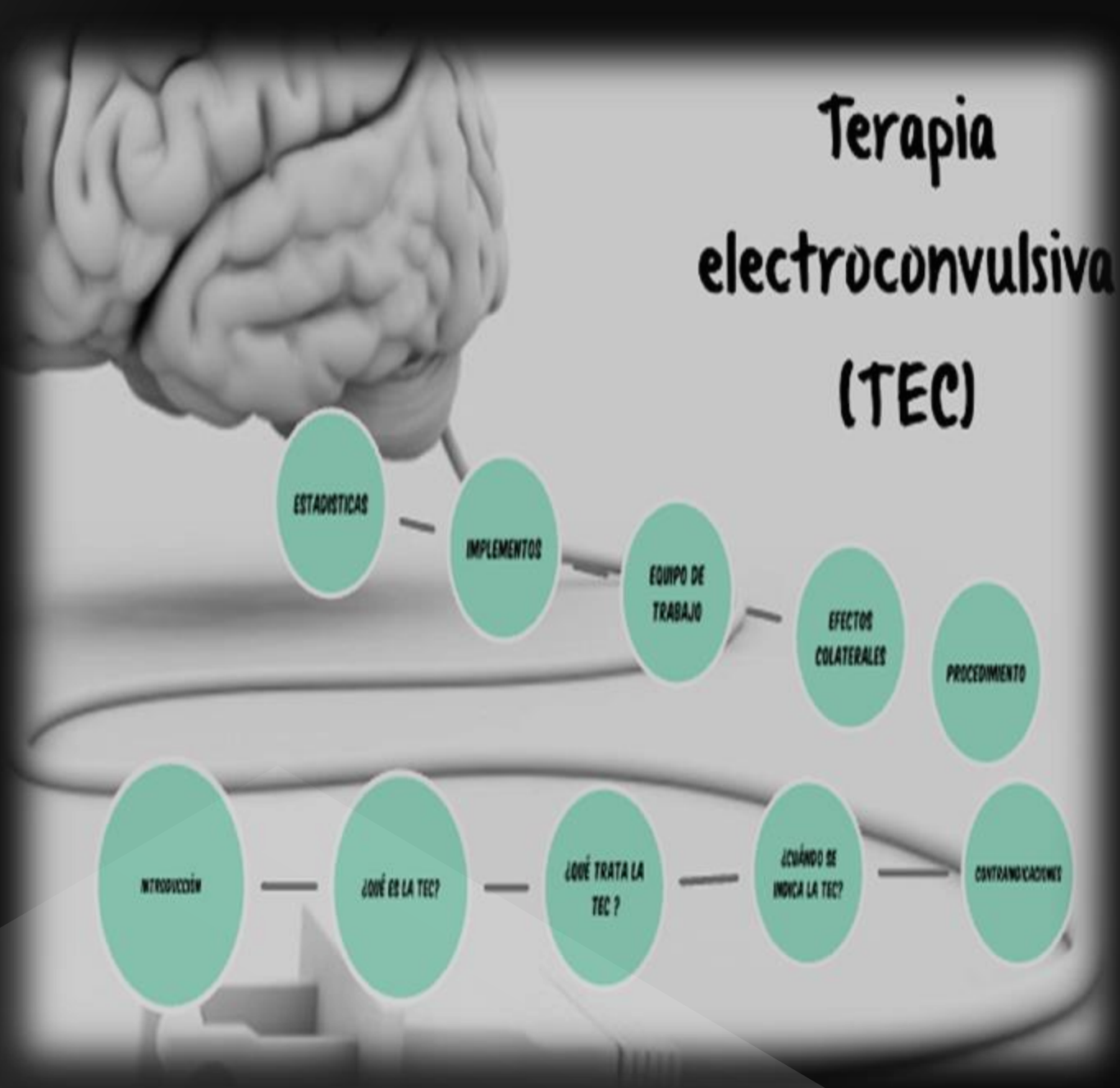
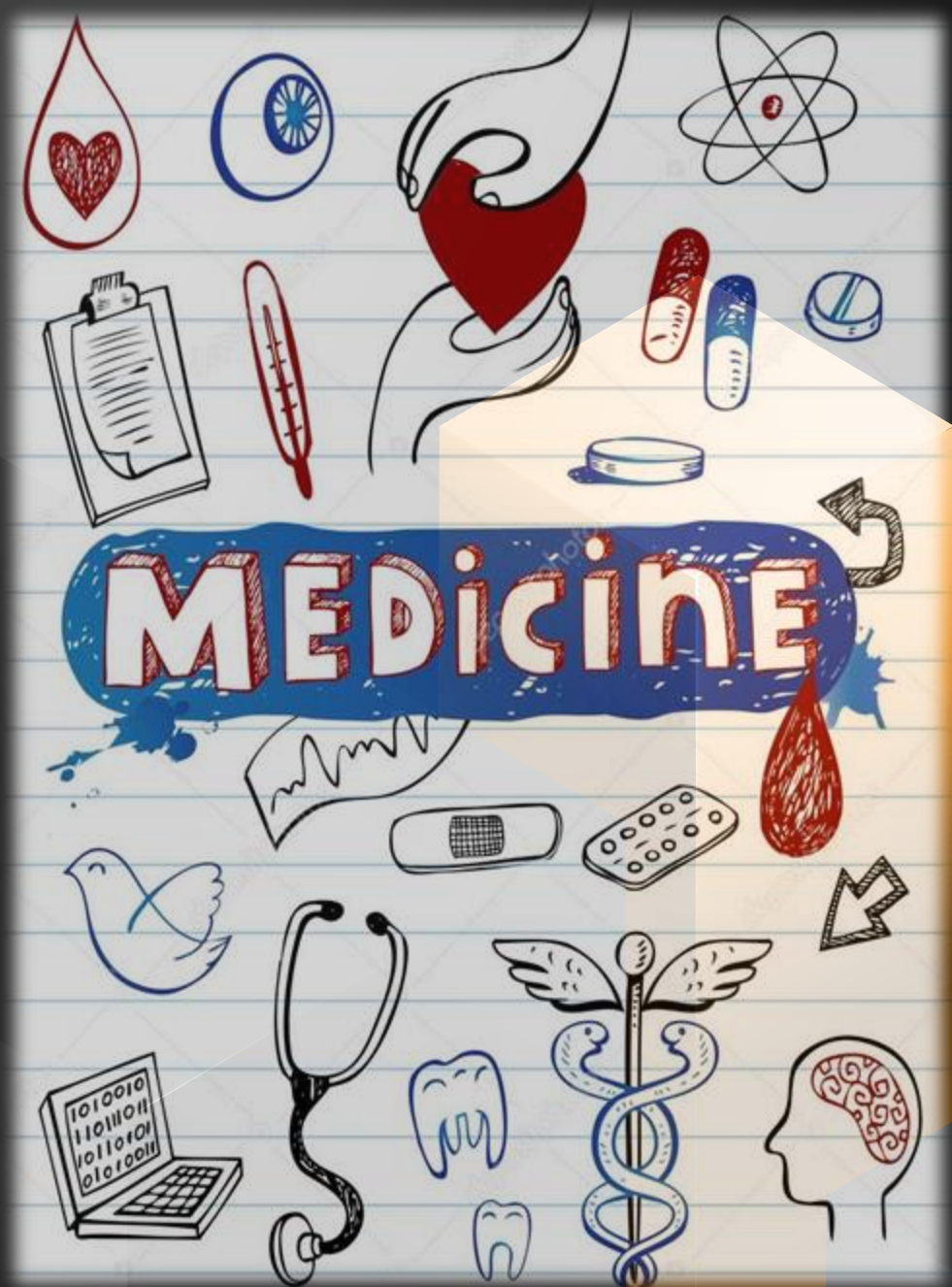
- Disfunción hepática.
- Uso de calcio antagonistas.

Agua esteril



- Dosis de 2.5 mg /Kg
- Repetir cada 5 min.

Dosis máxima de 10 mg /Kg





RESUMEN

Síndrome neuroleptico maligno

Se caracteriza por fiebre, rigidez muscular y disautonomía después de la exposición a agentes bloqueadores de la dopamina, especialmente a los fármacos antipsicóticos.

Los criterios clínicos para el diagnóstico varían y pueden incluir un nivel alterado de conciencia, pero el síndrome es una complicación rara e impredecible de los fármacos antipsicóticos.

Complicaciones médicas importantes, que podemos anticipar.

El tratamiento, que es empírico, incluye relajantes musculares y un seguimiento estricto, generalmente en una unidad de cuidados intensivos.

Existe un riesgo bajo de recurrencia pero no despreciable.

RECUERDA

FIN

