

SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO.
ANÁLISIS Y SEGUIMIENTO
DE 21 EPISODIOS

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO.
ANÁLISIS Y SEGUIMIENTO
DE 21 EPISODIOS**

Madrid, septiembre de 1995.

**"TESIS REALIZADA BAJO LA DIRECCIÓN DEL PROFESOR DR. D. ÁNGEL
DEL PALACIO PÉREZ MÉDEL, EN EL DEPARTAMENTO DE MEDICINA
QUE, PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE DOCTOR, PRESENTA D.
LUIS-FERNANDO VIEJO LLORENTE"**

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

El trabajo realizado por el doctorando D. Luis-Fernando Viejo Llorente, titulado "SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO. ANÁLISIS DE 21 EPISODIOS" reúne a mi juicio las características para su presentación y defensa como Tesis Doctoral. Ha sido realizado y tutelado bajo mi dirección.

Lo que firmo en Madrid a catorce de septiembre de milnovecientos noventa y cinco.

V.º B.º
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis



Fdo.: _____
(fecha y firma)

Fdo.: 14 septiembre 1995
(fecha y firma)

D.N.I.:

D.N.I.: 50651511

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

PROFESOR D. RAFAEL ENRIQUEZ DE SALAMANCA LORENTE, CATEDRÁTICO Y DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

INFORMA: que una vez examinado el Trabajo presentado por D. LUIS FERNANDO VIEJO LLORENTE, titulado: "SINDROME NEUROLEPTICO MALIGNO. ANALISIS Y SEGUIMIENTO DE 21 EPISODIOS", dirigido por el Prof. Dr. Angel del Palacio Pérez-Medel, este Departamento da su conformidad para que dicho trabajo sea leído y defendido en público con vistas a su aprobación como Tesis Doctoral.

Fecha reunión
Consejo Departamento

19-9-1995

El Director del Departamento



Fdo.: Rafael Enriquez de Salamanca
(fecha y firma)

A mi familia

PREFACIO Y AGRADECIMIENTOS

El tema que ha sido objeto de esta Tesis Doctoral es un claro ejemplo de las sorpresas que, con frecuencia, encontramos en nuestro desarrollo profesional y puede resultar chocante su elección si no se conocen, al menos concisamente, las circunstancias que llevaron a ella.

Ya en los primeros cursos clínicos de la carrera -haciendo caso omiso de las sugerencias de mi padre, cuya experiencia como médico internista ya era sobradamente amplia-, la atracción por la Medicina Interna empezó conformar mi enfoque de la enfermedad y el paciente. No fue ajeno a ello el Dr. D. Ángel del Palacio Pérez-Médel -entonces reciente médico adjunto del Servicio de Medicina Interna en el Hospital "Primer de Octubre" de Madrid- en cuyo ejemplo y enseñanzas, médicas y humanas, encontré el modelo de quién, desde entonces, sin dejar de ser maestro ha sabido ser amigo. La fortuna me acompañó en la elección de la especialidad que deseaba en el Centro que quería; de modo que mi formación como residente en Medicina Interna, de 1980 a 1984, transcurrió en el Hospital Doce de Octubre, junto al Dr. D. Luis Domínguez Ortega -como médico adjunto responsable- en la sección que, ahora como Jefe Clínico, encabezaba el Dr. del Palacio. De aquella época son innumerables los recuerdos y enseñanzas. Todos tienen un nombre detrás y, sería imposible citarlos sin olvidar a muchos. Desde aquí mi agradecimiento a todos aquellos que, supieron hacerme ver, cada uno con su enfoque, que la formación médica es mucho más que el mero aprendizaje de un sinnúmero de listas de diagnóstico diferencial y técnicas de complejidad varia. Permítaseme resumir este

reconocimiento en la figura entrañable de nuestro Jefe de Departamento, el Prof. Dr. D. Antonio Damiano Rivero.

En este tiempo, después de completar los cursos del doctorado, algún proyecto de Tesis Doctoral, feneció prematuramente con el fin de los años de formación M.I.R. Separado del ambiente propicio del Hospital Universitario, la insistencia del Dr. del Palacio -en la actualidad Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital 12 de octubre- para la realización de la Tesis Doctoral ha continuado y sido uno de los factores claves para el desarrollo final de ésta.

Durante nueve meses, entre 1984 y 1985, desarrollé mi labor asistencial en el Hospital "Torrecárdenas" de Almería; donde tuve la oportunidad de encontrar el que fue mi primer caso de síndrome neuroléptico maligno y, debo reconocer que el paciente se recuperó pese a su médico, puesto que tan siquiera sospeché el diagnóstico. Siendo, afortunadamente, los días que el paciente pasó en el hospital, con tratamiento básico de soporte y sin medicación neuroléptica, lo que le sacó de aquel proceso que, entonces, no supe comprender. Meses después, fue la lectura de un "Medical Intelligence" del New England Journal of Medicine la que me permitió llegar, no sin asombro, a un diagnóstico retrospectivo de este episodio. Había dejado, temporalmente, la clínica médica para empezar a desarrollar mi trabajo, en la monitorización de ensayos clínicos, dentro de la industria farmacéutica; tarea y sistema atractivos y llenos de alicientes que, si bien me enseñaron otros esquemas de trabajo, fueron, cada día con más fuerza, haciéndome añorar la clínica, de modo que, tras obtener plaza por concurso-oposición como internista de la Diputación Provincial de Toledo, fui asignado al antiguo Hospital Psiquiátrico Provincial.

Ni que decir tiene que el tipo de enfermos -pacientes con enfermedades mentales agudas y crónicas, retrasos mentales, demencias crónicas y todo tipo de problemas sociales- a los que atendía en este centro estaban lejos de los que había

considerado "especialmente interesantes" durante los años de mi residencia -por expresarlo de un modo positivo-. Sin embargo, pasado un pequeño período, se me permitió simultanear mi asistencia como internista entre dos de los centros de la Diputación, tanto el Hospital Psiquiátrico como el Hospital Provincial -Hospital General dependiente de la misma-; ello me daba oportunidad de seguir los procesos orgánicos que desarrollaban los pacientes en el Centro Psiquiátrico. Fue así como, tras el fallecimiento de una paciente por lo que consideramos pudo haber sido un SNM, iniciamos la búsqueda activa de este proceso y el interés en el mismo a medida que fuimos teniendo mayor conocimiento del mismo. En este sentido tengo que dar gracias a todos los psiquiatras de mi centro por su prontitud en remitir los pacientes y en especial a los Dres. D. Antonio Barroso Cañizares y D^a Pino Morales por su apoyo para la realización de este trabajo y la adecuada catalogación de las distintas enfermedades psiquiátricas; al jefe de Servicio de Psiquiatría Dr. D. Guillermo Petersen Guitarte, que amablemente me ha permitido el acceso tanto a las historias clínicas como a la biblioteca y ordenador del Servicio.

No puedo dejar de mencionar a mis compañeros y amigos del Servicio de Medicina Interna, al frente del que se encuentra el Dr. D. Pedro Puñal Castellanos, y que son los Dres. D. José Luis Pérez Ortiz, D^a. R. Aránzazu Sancho García y, el ya jubilado, D. Juan Muñoz García; todos ellos, además de haber llevado personalmente a varios de los pacientes, me han animado y ayudado en todo lo referente a la realización de esta Tesis y, sin duda, son copartícipes de pleno de la misma. Asimismo a las Dras. D^a. Guadalupe Castelero Agudo y D^a Sagrario González Naranjo -del laboratorio-, en las que encontré apoyo para la realización de determinaciones no rutinarias fuera de horario, así como a todas las personas que con ellas trabajan; a D^a Mónica Nodal Redondo -del Servicio de Urgencias- y a D^a Sagrario Gómez Rodríguez -de Farmacia- quien no pocas veces ha dedicado un buen tiempo a localizar dantroleno en "Medicamentos extranjeros".

Quiero, también, mencionar expresamente al Dr. Salvador de Mateo Ontañón, hasta hace poco epidemiólogo de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla la Mancha y, ahora, en el Centro Nacional de Epidemiología. Sinceramente sin su apoyo metodológico me hubiera sido muy difícil ordenar y expresar ese bullicio de ideas y datos con que, con frecuencia, los clínicos asaltamos a los metodólogos y darles la forma que la investigación actual exige.

Tampoco olvido la dedicación y esfuerzo que para todo el personal de enfermería, tanto de las Unidades Psiquiátricas como de la nuestra propia, han supuesto estos enfermos. Las amplias listas de constantes recogidas con detalle hubiesen sido imposibles sin su concurso. Gracias por ello.

Mi reconocimiento a la Diputación Provincial de Toledo, en la persona del Diputado de Sanidad D. Vicente Tirado, por la colaboración en las tareas de impresión de esta Tesis. Gratitud que hago extensiva a todas aquellas personas que han colaborado en las mismas dentro de las Áreas de Personal e Informática.

Finalmente y, no por último menos importante, mi agradecimiento más emocionado a Elisa, mi mujer, cuyo estímulo ha sido incesante, y mis tres hijos, que han sufrido con una buena dosis de resignación -difícilmente comprendida por éstos- las horas que delante de la pantalla del ordenador pasaba su padre. Gracias también a mis padres por su acicate y ejemplo; ellos me supieron transmitir que el trabajo y la perseverancia nunca son baldíos.

ÍNDICE

I.- INTRODUCCIÓN	17
1.1.- HISTORIA	18
1.2.- EPIDEMIOLOGÍA	19
1.2.1.- Incidencia	19
1.2.2.- Factores de riesgo	23
1.2.2.1.- Edad	23
1.2.2.2.- Sexo	23
1.2.2.3.- Factores ambientales	24
1.2.2.4.- Factores hereditarios	24
1.2.2.5.- Diagnóstico psiquiátrico	25
1.2.2.6.- Situación basal	25
1.2.2.7.- Fármacos implicados	26
1.3.- CUADRO CLÍNICO	31
1.3.1- Pródromos	31
1.3.2.- Manifestaciones clínicas	33
1.3.3.- Pruebas complementarias	38
1.3.3.1.- Alteraciones hematológicas	39
1.3.3.2.- Bioquímica	39
1.3.3.3.- Orina	41
1.3.3.4.- Líquido cefalorraquídeo	42
1.3.3.5.- EEG	42
1.3.3.6.- TAC craneal	42
1.3.3.7.- Tomografía de emisión de fotones	43
1.3.3.8.- Biopsia muscular	43
1.3.4.- Criterios diagnósticos	43
1.3.4.1.- Criterios operativos de Pope	44
1.3.4.2.- Criterios de Levenson	45
1.3.4.3.- Criterios de Kellam	45

1.3.4.4.- Criterios de Adityanjee	46
1.3.4.5.- Criterios de Addonizio	47
1.3.4.6.- Criterios de Harsch	48
1.3.4.7.- Criterios de Caroff, Mann y Lazarus	49
1.3.4.8.- Criterios de Hermesh	49
1.3.5.- Curso clínico y evolución	54
1.3.5.1.- Complicaciones	54
1.3.5.2.- Secuelas	56
1.3.5.3.- Mortalidad	56
1.4.- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	57
1.4.1.- Procesos cerebrales primarios	58
1.4.1.1.- Infecciones	58
1.4.1.2.- Lesiones estructurales	59
1.4.1.2.- Crisis comiciales	59
1.4.1.4.- Psicosis mayores (Catatonía letal)	59
1.4.2.- Procesos sistémicos	63
1.4.2.1.- Infección	63
1.4.2.2.- Elevaciones de la CK	63
1.4.2.3.- Enfermedades endocrinas	63
1.4.2.4.- Golpe de calor	64
1.4.2.5.- Toxinas y drogas	65
1.4.3.- Síndrome serotoninérgico	65
1.4.4.- Hipertermia maligna	66
1.4.5.- Otros procesos	69
1.5.- TRATAMIENTO	69
1.5.1.- Prevención/Terapia de soporte	70
1.5.2.- Terapia Farmacológica	71
1.5.2.1.- Agonistas Dopaminérgicos	72
1.5.2.2.- Dantroleno	73

1.5.2.3.- Otros fármacos	75
1.5.3.- Terapia Electroconvulsiva (TEC)	79
1.6.- RETRATAMIENTO Y RECURRENCIA	80
1.7.- PATOGENIA	82
1.7.1.- Mecanismos dopaminérgicos	83
1.7.2.- Balance noradrenalina/dopamina	87
1.7.3.- Balance serotonina/dopamina	88
1.7.4.- Segundos mensajeros y SNM	89
1.7.5.- Cambios en la sensibilidad del receptor dependientes de estado y SNM	90
II.- OBJETIVOS	92
2.1.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	93
2.2.- ALGUNAS CUESTIONES SIN RESPUESTA	93
2.3.- DISEÑO	94
2.4.- OBJETIVOS CONCRETOS	95
III- MATERIALES Y MÉTODOS	97
3.1.- PACIENTES	98
3.1.1.- Ámbito de actuación	98
3.1.2.- Definición de caso	99
3.1.3.- Datos recogidos	101
3.2.- MÉTODOS	105
3.2.1.- Determinaciones de laboratorio	105
3.2.2.- Seguimiento clínico-biológico	106
3.2.3.- Análisis Estadístico	108
3.2.3.1.- Estimación de frecuencia	108
3.2.3.2.- Análisis de datos	109
3.2.3.3.- Análisis de concordancia	110

3.3.- REVISIÓN DE LA LITERATURA	111
IV.- RESULTADOS	114
4.1.- CASOS IDENTIFICADOS Y ESTIMACIÓN DE FRECUEN- CIA	115
4.2.- VARIABLES DESCRIPTIVAS	116
4.2.1.- Edad y sexo	116
4.2.2.- Diagnóstico Psiquiátrico	117
4.2.3.- Enfermedades previas	117
4.3.- FÁRMACOS IMPLICADOS	119
4.3.1.- Dosis de neurolépticos	119
4.3.2.- Neurolépticos utilizados	119
4.4.- HALLAZGOS CLÍNICOS	124
4.4.1.- Cuadro clínico	124
4.4.2.- Hallazgos de laboratorio	128
4.4.3.- Complicaciones	133
4.4.4.- Evolución y tratamiento	134
4.4.4.1.- Fármacos utilizados	135
4.4.4.2.- Efectos secundarios de la medicación	135
4.4.4.3.- Terapia electroconvulsiva (TEC)	136
4.4.4.4.- Secuelas	136
4.4.5.- Mortalidad	137
4.5.- USO POSTERIOR DE NEUROLÉPTICOS	137
4.6.- CONCORDANCIA ENTRE CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	138
4.7.- REVISIÓN DE TEXTOS Y MANUALES	138
4.8.- RESUMEN DE RESULTADOS	140
V.- DISCUSIÓN	143
5.1.- FRECUENCIA	144

5.2.- HALLAZGOS RESEÑABLES DEL CUADRO CLÍNICO . . .	145
5.3.- USO POSTERIOR DE NEUROLÉPTICOS	155
5.4.- COMPARACIÓN DE CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	156
5.5.- REVISIÓN DE TEXTOS Y MANUALES	159
VI.- RESUMEN	162
VII.- CONCLUSIONES	167
VIII.- BIBLIOGRAFÍA	170
IX.- APÉNDICES	

I.- INTRODUCCIÓN

1.1.- HISTORIA

El Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) caracterizado por la presencia de rigidez muscular, hipertermia, alteraciones de la conciencia y disfunción autonómica, viene siendo descrito en la literatura médica desde 1960, inicialmente por autores franceses, entre los que Delay y Pichot¹ fueron los primeros. Desde la descripción inicial se inicia un goteo de comunicaciones, en su mayor parte como casos aislados y, con posterioridad, en revisiones de autores que recopilan la literatura presente hasta el momento, a la que, con frecuencia, aportan sus propios casos.

En estas primeras revisiones,² a finales de los 70 y primeros de los 80, empiezan a quedar claros diversos puntos:

- 1.- la gran diversidad de fármacos con los que el cuadro puede asociarse, aunque en la mayor parte de los casos suelen estar implicados sólo un pequeño número de los mismos: haloperidol, tiotixeno o fenotiazinas piperazínicas.
- 2.- una incidencia entre el 0,4% y 1% de los pacientes tratados con neurolépticos,³ lo que da idea del problema que puede representar ante el gran número de pacientes bajo dicho tratamiento farmacológico.
- 3.- una mortalidad cercana al 20%, mayor claramente en aquellos casos tratados con neurolépticos de acción prolongada (derivados depot de la flufenazina²); siendo el fracaso para el reconocimiento del cuadro, con la consecuente continuidad de la medicación neuroléptica, una de las principales causas de dicha mortalidad.²

4.- un desconocimiento relativo, pese a las publicaciones iniciales; así no es hasta los años 80 cuando empiezan a aparecer numerosas comunicaciones de casos aislados y diversas revisiones del síndrome. Esta literatura, sin embargo, tiene múltiples problemas como: duplicación de datos, falta de condiciones controladas y sesgos de selección inherentes a los casos seleccionados para publicación. Aún así, la abundancia de observaciones clínicas contestadas, incluyendo estudios prospectivos recientes de casos consecutivos, ha llevado a una definición más precisa del síndrome, aclarando los factores de riesgo y estrategias de tratamiento, estimulado el interés en procesos hipermetabólicos relacionados y proporcionado nuevas revelaciones sobre la patogénesis.⁴

1.2.- EPIDEMIOLOGÍA

1.2.1.- Incidencia

Aunque el SNM es raro, el frecuente uso de los neurolépticos sugiere que el número absoluto de casos no sea insignificante.⁴ No hay acuerdo entre los diferentes autores con respecto a la incidencia del mismo (ver Tabla 1). Es más, las diferencias metodológicas empleadas para el cálculo de la misma -estudios retrospectivos de la literatura frente a estudios retrospectivos o prospectivos en instituciones; diferencia en los criterios diagnósticos empleados, con inclusión o no, de los llamados casos leves o precoces- hacen que la incidencia oscile según autor, tipo de estudio y método de aproximación al número de pacientes bajo terapia con neurolépticos - estimativo (el número de pacientes en riesgo tratados con neurolépticos es estimado en la mayoría de los estudios y calculado mediante la revisión retrospectiva de las historias clínicas) frente a real-. Estas variaciones metodológicas dificultan el cálculo de la incidencia y la comparación de la misma entre los diferentes autores. Aún así

Tabla 1 Incidencia del SNM

autor	año	estudio	población	incidencia
Pope	1986	retrospectivo estimación	ingresados	1,4% ± 0,5%
Addonizio	1986	retrospectivo consecutivos	ingresados	2,4% (12,2%)
Shalev	1986	retrospectivo consecutivos	ingresados	0,4%
Keck	1987	prospectivo estimación	ingresados	0,9% ± 0,3%
Gelenberg	1988	prospectivo estimación	ingresados	0,07%
Rosebush	1989	prospectivo	ingresados y ambulatorios	24/?
Deng	1990	prospectivo estimación	ingresados	0,123%
Rivera	1990	prospectivo estimación	ingresados y ambulatorios	1,5%
Warner	1990	retrospectivo estimación	ingresados	0,1%
Keck	1991	prospectivo estimación	ingresados	0,15% ± 0,05%
Hermesh	1992	prospectivo	ingresados 1 ^{er} tto nlep	2,2% ± 0,9%
Modestin	1992	prospectivo (1 año)	ingresados	0%
Naganuma	1994	prospectivo (8 años)	ingresados	1,8%

en los últimos años parece existir una disminución de la incidencia en relación con los cambios en las prácticas de prescripción de neurolépticos y una mayor alerta clínica que permite un descubrimiento precoz del síndrome.⁴

Addonizio, en un estudio retrospectivo sobre 82 varones ingresados, encuentra una incidencia del 2,4%; aunque si se considera el SNM como un espectro, como apoyarían los 8 pacientes de la variante leve que encuentra, sería un 9,8% mayor (12,2%), más alta que la previamente sospechada.⁵ Shalev y Munitz evidencian, en una revisión retrospectiva de 1250 casos admitidos en su área para tratamiento neuroléptico, 5 casos de SNM lo que representa el 0,4% de todos los episodios de tratamiento con neurolépticos.⁶ Gelenberg, en un estudio realizado en el transcurso de un año, entre 1470 pacientes en tratamiento con neurolépticos, encuentran un único caso (0,07%, intervalo de confianza al 95% 0,007-0,4%). Esta escasa incidencia la relacionan con la utilización de dosis bajas de neurolépticos. Dado que la mediana de estancia hospitalaria fue de 13 días ven sólo una fracción de los cursos de tratamiento antipsicótico de los pacientes. Por otra parte la prevalencia de un año representa un año en la vida de la institución, no la tasa de pacientes expuestos a neurolépticos durante un año.⁷ Rosebush y cols. estudian prospectivamente 24 episodios de SNM que ocurrieron durante 6 años (1981 a 1987) en 20 pacientes. Los síntomas del síndrome se desarrollaron en 14 pacientes durante la hospitalización psiquiátrica; en tres residentes en centros asistidos; en dos pacientes hospitalizados para tratamiento de otras enfermedades médicas; y en un paciente que vivía en su casa. No pueden ofrecer cálculo de frecuencia puesto que no aportan el número de pacientes en riesgo.⁸ En un estudio retrospectivo Pope y cols. encuentran una incidencia de 1,4% \pm 0,5%.⁹ En una evaluación prospectiva, durante un año, de 679 pacientes hospitalizados tratados con neurolépticos, Keck y Pope encontraron criterios de SNM en 6 pacientes (0,9%).¹⁰ Posteriormente entre oct 1986 y agosto 1990 revisan prospectivamente 2695 pacientes en tratamiento con neurolépticos encontrando cuatro SNM. Se evaluaron todos los pacientes con fiebre, efectos extrapiramidales prolongados o severos (escala de Simpson). La frecuencia de SNM en el período de estudio fue de 0,15% \pm 0,05% frente a 1,10 \pm 0,40% en el período previamente estudiado; concluyendo que las principales razones de este descenso de la frecuencia puedan estar en relación con: una mayor alerta clínica de

los hallazgos principales del cuadro, tratamiento precoz de aquellos pacientes que comienzan a exhibir efectos secundarios extrapiramidales o autonómicos en relación con el tratamiento neuroléptico y con la minimización del uso de neurolépticos intramusculares.¹¹ Deng, en un estudio prospectivo sobre una estimación de 9792 pacientes, tratados con neurolépticos, internados en un gran hospital chino, encuentra 12 que desarrollan SNM. La prevalencia estimada fue 1,23/1000 (intervalo de confianza al 95% = 0,63/1000 a 2,14/1000).¹² Warner y cols. en un estudio retrospectivo encuentran una frecuencia de 3 pacientes sobre 2680 (0,1%).¹³ Hermesh y cols. realizan un estudio prospectivo de SNM en los pacientes hospitalizados que recibían su primer tratamiento neuroléptico, con el objeto de estimar la incidencia de SNM. Evalúan la presencia de SNM prospectivamente en dos series consecutivas de pacientes hospitalizados psiquiátricos (n=223). El primer grupo (n=120) eran pacientes esquizofrénicos y fueron tratados sólo con haloperidol. El segundo grupo (n=103) fue tratado con diversos neurolépticos. Todos los pacientes estaban con un agente antipsicótico único, sin medicación anticolinérgica profiláctica. La incidencia de SNM plenamente desarrollado por admisión y primera exposición a neurolépticos fue de 5/223 (2,2%). Los pacientes con trastornos afectivos bipolares y aquellos tratados con neurolépticos depot estaban excesivamente representados en el grupo SNM. El intervalo de confianza al 95% para la incidencia de SNM definido en sus áreas de enfermos agudos, por admisión y primer episodio de exposición a neurolépticos, fue de 2,2% ± 0,9%. Dos pacientes del grupo del haloperidol (1,7%) y tres del otro grupo (2,9%) tuvieron SNM. Uno de los pacientes de este último grupo tuvo SNM recurrente durante la reexposición a otro neuroléptico de baja potencia.¹⁴ El grupo de Modestin examinó la incidencia de SNM en un estudio prospectivo de 335 pacientes ingresados durante un año; sin llegar a identificar ningún caso inequívoco de SNM, lo que les lleva a concluir que el SNM parece ser una condición muy rara en pacientes que son tratados juiciosamente con dosis relativamente bajas de neurolépticos.¹⁵ Naganuma en 8 años de seguimiento

encuentra que desarrollan SNM 10 de 564 (1,8%) ingresados en la unidad de Psiquiatría de su centro.¹⁶

En España es de resaltar el estudio realizado en el hospital Valme de Sevilla por Rivera y cols., quienes encuentran una frecuencia del 1,5%, sobre una estimación, en un muestreo de historias, del número de pacientes expuestos a neurolépticos durante al menos una semana en un período de tres años.¹⁷

1.2.2.- Factores de riesgo

1.2.2.1.- Edad

Aunque el SNM se ha encontrado predominantemente entre adultos jóvenes y de mediana edad,² se ha visto en todas las edades¹⁸ (intervalo de 3-78 años; media $34,7 \pm 14$).⁶ Kellam, en un metaanálisis, encuentra que, pese a una persistencia de representación excesiva de hombres del grupo de edad 20 a 40 años, se aprecia en la literatura en los últimos años la descripción de casos de mayor edad.¹⁹ En los ancianos parece existir una mayor sensibilidad al desarrollo del cuadro con pequeñas dosis de neurolépticos.^{20, 21} Sin embargo, Keck en un estudio de casos y controles no encontró diferencia de edad entre los casos y los controles.²²

1.2.2.2.- Sexo

El SNM se ha descrito tanto con mayor frecuencia entre varones, como con la misma en ambos sexos;^{6, 12} aunque autores como Rosebush han encontrado mayor frecuencia entre mujeres.⁸

Parece, por tanto, que ni el sexo ni la edad son factores de riesgo significativos.

1.2.2.3.- Factores ambientales

Shalev y cols. describen el desarrollo durante una ola de calor de SNM en tres pacientes, uno de los cuales falleció.²³ Otros autores han cuestionado el papel del calor ambiental como factor precipitante.²⁴ La asignación definitiva de dicho papel es difícil: las condiciones climáticas asociadas con el SNM son comunicadas de manera poco consistente; los datos concernientes a la estación del año en que el síndrome ocurrió (que pueden suponer una indicación indirecta de las condiciones climáticas asociadas) se encontraron sólo en un 28% de los casos citados en una revisión previa.⁶ Tal información es de relativo valor teniendo en cuenta que las áreas de hospitalización psiquiátrica tienen calefacción durante el invierno y, con relativa frecuencia, aire acondicionado durante el verano.

1.2.2.4.- Factores hereditarios

Sólo existen en la literatura dos comunicaciones de casos de SNM dentro de familias. Otani y cols. describen una familia japonesa compuesta de una madre y sus dos hijas que experimentaron SNM con dosis terapéuticas o subterapéuticas de neurolépticos. La madre y la hija mayor tenían historia previa de síntomas extrapiramidales severos inducidos por neurolépticos. Los autores postulan que la predisposición a este síndrome puede ser transmitida genéticamente,²⁵ sugiriendo que el tratamiento neuroléptico debe introducirse con extrema precaución a un paciente de una familia con SNM. Por otra parte, Deuschl y cols. comunican la aparición de un SNM en dos hermanos gemelos con esquizofrenia.²⁶ Estas descripciones han sido rebatidas, cuestionándose si estos casos representaban

realmente episodios de SNM o si, en realidad, eran catatonías malignas, donde si está descrita tal predisposición.²⁷

1.2.2.5.- Diagnóstico psiquiátrico

Aunque el SNM no es específico de ningún diagnóstico psiquiátrico y se ha descrito tanto en pacientes tratados con neurolépticos por diversos procesos psicopatológicos como en aquellos sin patología neuropsiquiátrica, parece que ciertos trastornos predisponen al desarrollo del síndrome: son varios los autores que han encontrado una mayor representación de pacientes con trastornos afectivos,^{8, 14} no confirmada por otros, como Deng para quienes la enfermedad no esquizofrénica no fue factor de riesgo.¹² En esta misma línea Shalev encuentra que 60 de 120 casos revisados correspondían a psicosis esquizofrénicas frente a 14 trastornos afectivos;⁶ otros, como White, tras encontrar cinco casos de SNM, en los cuales un estado catatónico precedió el comienzo del cuadro, consideran que la catatonía podría representar un factor de riesgo altamente significativo para el desarrollo del síndrome, sugiriendo un posible nexo causal entre los dos procesos.²⁸ Caroff, en su clásico artículo de 1980, encuentra una alta representación de pacientes con enfermedad orgánica cerebral.² Hay que reseñar que las diferencias en los criterios diagnósticos, la variabilidad en el uso de los neurolépticos y terapias complementarias, y la falta de datos controlados entre los investigadores limitan las conclusiones.⁴

1.2.2.6.- Situación basal

Múltiples factores de la situación basal del paciente son de gran importancia cuando éste recibe neurolépticos y parecen claramente relacionados con el desarrollo del síndrome. Los más habitualmente encontrados en la literatura son deshidratación, agitación psicomotriz y agotamiento. Keck en su estudio de casos y controles

confirma la importancia de la agitación psicomotriz.²² Los pacientes comunicados por Rosebush presentaban, de manera prácticamente generalizada (75%), agitación y en una gran mayoría deshidratación.⁸ Naganuma, en su serie publicada en 1994, encuentra como factores de riesgo agitación psicomotriz, rechazo de la alimentación y pérdida de peso > 1 kg/semana.¹⁶ Los pacientes con daño cerebral previo y aquellos con retraso mental parecen especialmente propensos al desarrollo del síndrome.^{6, 29} Se ha descrito, también, el síndrome en pacientes con cetoacidosis diabética -la cetoacidosis, mediante la deshidratación y el estrés pudieron ser los factores precipitantes del SNM^{30, 31-}; malnutridos, neoplásicos³² o con SIDA-demencia;³³ y, en el caso del síndrome pseudoneuroléptico maligno durante episodios intercurrentes como: períodos premenstruales,³⁴ o episodios febriles intercurrentes durante cuadros de resfriado en pacientes con enfermedad de Parkinson.³⁵

Así, parece admitido de manera general que diversos factores del huésped le hacen susceptible al desarrollo del síndrome en un momento determinado, en presencia de dosis de fármacos, no necesariamente distintas de las que previamente o con posterioridad puede llegar a recibir.

1.2.2.7.- Fármacos implicados

Prácticamente todos los tipos de antagonistas de los receptores dopaminérgicos D₂ se han asociado con SNM (Tabla 2)³⁶. Esto incluye tanto a neurolépticos típicos como atípicos usados en el tratamiento de las psicosis, pero también a aquellos como procloperazina, droperidol y prometazina, usados como antieméticos, anestésicos y sedantes.⁴ En la revisión de Caroff el 99% de los casos revisados estaban en relación con el uso de haloperidol, tiotixeno o fenotiazinas piperacínicas.² Shalev y Munitz encuentran 25 fármacos distintos como agentes productores de SNM, lo que incluye casi todos los antipsicóticos, así como fenotiazinas sin actividad

antipsicótica como la trimeprazina y productos asociados. Estos autores evidencian que un 49% de los casos están en relación con haloperidol; no hallando diferencias significativas entre las dosis diarias (en equivalentes de clorpromazina, según las pautas propuestas por Davis) de varios fármacos.⁶

En aquellos casos en que se han estudiado los niveles de fármacos al inicio del síndrome, se ha constatado que el SNM no es debido a una sobredosificación, con niveles en intervalo tóxico;³⁷ sino que éstos se encuentran dentro del intervalo terapéutico de Santos y cols.;^{38, 39} sin embargo, se ha comprobado que la desaparición de los niveles de fármacos se asocia a mejoría del síndrome.⁴ Susman y Addonizio evidencian que los pacientes pueden volver a de-

sarrollar SNM durante episodios subsecuentes de enfermedad aguda cualquiera que sea el neuroléptico utilizado, siendo mayor el riesgo cuanto más graves están.

Tabla 2
Psicofármacos relacionados con el SNM
*(modificado de Martínez y cols.)

1. Neurolépticos	
A. Fenotiazinas	
I. Alifáticas	
	Clorpromazina
II. Piperidínicas	
	Tioridazina
	Propicicazina
III. Piperazínicas	
	Flufenazina
	Perfenazina
	Trifluoperazina
B. Tioxantenos	
	Tiotixeno
C. Butirofenonas	
	Haloperidol
	Trifluoperidol
D. Difenbutilpiperdinas	
	Pimozida
E. Benzamidas	
	Metoclopramida
	Domperidona
	Sulpiride
	Cisapride
	Tiapride
F. Otros neurolépticos	
	Loxapina
	Clozapina
	Molindona
2. Antidepresivos tricíclicos	
A. Dibenzoacepinas	
	Imipramina
	Desimipramina
B. Dibenzocicloheptatrienos	
	Propitriptilina
3. Inhibidores de la monoaminoxidasa	
A: Hidrazínicos	
	Fenelcina
4. Deplectantes de catecolaminas	
	Tetrabenazina
	Cocaína
5. Suspensión de agonistas dopaminérgicos	
	Amantadina
	Levodopa
6. Otros fármacos asociados a los tratamientos anteriores	
	Litio, carbamazepina, benzotropina, benzodiazepinas, propranolol

El reinicio de neurolépticos antes de la resolución completa de un episodio determinado de SNM o mientras persisten los niveles séricos de un determinado neuroléptico puede aumentar el riesgo de recurrencia.⁴⁰ Por ello, dosis bajas de neurolépticos poco incisivos son probablemente la aproximación más segura, debiendo evitarse el uso concomitante de litio. La revisión de Shalev de 25 pacientes tratados con neurolépticos tras recuperarse de un SNM sugiere que el "redesafío" con neurolépticos de baja potencia puede ser la elección más deseable.⁶ Rosebush, por el contrario, no encuentra que la elección de un neuroléptico de menor potencia o en dosis más baja, que el que precipitó el cuadro inicial afecte de manera significativa el éxito de la reintroducción.⁸

Aunque se han comunicado casos de SNM tras la administración de una única dosis de neurolépticos;⁴¹ parece que puede existir una relación con la "dosis de carga" de los fármacos implicados. Así, Shalev encontró que el SNM frecuentemente ocurre en pacientes que han sido, previamente, tratados con las mismas drogas y en las mismas dosis y no han desarrollado el cuadro. En el 91% de los casos las dosis habían sido incrementadas recientemente. Los esquemas de carga no son inusuales en los primeros días del manejo de un paciente psicótico agudo. De hecho los esquemas de mayores dosis de carga son conocidos como neuroleptización rápida. Así una tasa positiva de cambio de dosis es un factor regular que precede al SNM y debe considerarse como el principal factor contribuyente.⁶ Keck y cols. en su estudio de casos y controles evidencian que los pacientes que desarrollan el síndrome habían recibido mayores incrementos en las dosis de neurolépticos en un período menor, así como más inyecciones intramusculares que los controles.²² Gelenberg, en la misma línea, comprueba que muchos de sus pacientes habían sido expuestos previamente a neurolépticos, siendo mayor el riesgo de desarrollo de SNM al inicio del tratamiento, cuando las dosis se incrementan.⁷ Rosebush, aun reconociendo que los neurolépticos se habían introducido o incrementado en dosis en los días previos al desarrollo del cuadro en un 65% de sus casos, considera que el incremento en la

dosis no es una explicación suficiente para el desarrollo del síndrome, dada la gran frecuencia de dicha intervención en la población psiquiátrica en conjunto y la baja prevalencia del SNM.⁸ Otros autores, como Sternberg, no son de esta opinión y postulan que el riesgo de SNM puede incrementarse cuando tal tratamiento se inicia en dosis muy altas o se incrementa rápidamente la dosis (ej. digitalización neuroléptica); habiendo demostrado diversos estudios que tales estrategias no llevan a resultados más rápidos o mejores pero suponen mayor número de efectos secundarios. La práctica clínica juiciosa sugiere la prescripción de la dosis de neurolépticos más baja para producir efectos antipsicóticos y el control de la agitación mediante la adición de otro fármaco sedativo.⁴² De igual modo Modestin, en un reciente estudio prospectivo, concluye que el uso juicioso de los neurolépticos, la aplicación de dosis tan bajas como sea posible junto con su ajuste prudente, la monitorización cuidadosa de la condición del paciente y una extensa evaluación diagnóstica pueden minimizar la frecuencia del síndrome.¹⁵ Keck y Pope en su último estudio prospectivo encuentran una clara disminución de la incidencia, concluyendo que las principales razones de este descenso puedan estar en relación con: mayor alerta clínica de sus hallazgos principales, tratamiento precoz de aquellos pacientes que comienzan a exhibir efectos secundarios extrapiramidales o autonómicos en relación con el tratamiento neuroléptico y disminución del uso de neurolépticos intramusculares.¹¹ Todo ello pone de relieve la importancia de una mayor cautela en la dosificación e incremento de dosis en los pacientes que requieren el uso de neurolépticos.

El uso del neuroléptico depot flufenazina decanoato, especialmente al usarse sin anticolinérgico, fue un factor de riesgo evidente en el estudio prospectivo de Deng.¹² Glazer, sin embargo, considera que no hay evidencia de que el riesgo de SNM o su potencial letalidad estén aumentados por el uso de neurolépticos depot,⁴³ corroborando, así, los hallazgos del estudio de casos y controles de Keck.²²

El uso simultáneo de otros fármacos, incluyendo litio, antidepresivos tricíclicos, IMAOs y benzodiazepinas, ha sido propuesto por diversos autores como un factor de riesgo adicional. De los pacientes de Rosebush un 58% estaban tomando litio y si se consideran separadamente aquellos con trastornos afectivos, un 86% de los mismos seguían tratamiento con litio y/o antidepresivos.⁸ Addonizio encuentra la asociación entre la toma de neurolépticos y litio en un 24% de los enfermos analizados en su estudio.⁵ Este hallazgo no es corroborado en los trabajos de Deng y cols.¹² y Keck y cols.²²

Pero este síndrome puede también ser precipitado por la retirada de fármacos, que provocan una brusca interrupción de la disponibilidad cerebral de dopamina, pudiendo verse en pacientes que toman o no medicación antipsicótica. Los pacientes pueden estar en tratamiento con tetrabenazina, como terapia sintomática de los movimientos de la enfermedad de Huntington. Otras veces reciben agentes antidopaminérgicos desprovistos por completo de propiedades antipsicóticas como es el caso de las benzamidas sustituidas como el sulpiride, metoclopramida, domperidona, cisaprida etc...;^{19, 44} cuya administración puede estar justificada por un afección médica general, como puede ser el tratamiento de la gastroparesia diabética con domperidona⁴⁵ o con metoclopramida.⁴⁶ El uso del tiapride también se ha relacionado con la aparición del cuadro.⁴⁷

Existen varias comunicaciones asociando SNM con retirada de amantadina.⁴⁸ En el primer caso comunicado se describe un paciente con un proceso psiquiátrico crónico no bien definido y enfermedad de Parkinson asociada que presentó un cuadro de SNM tras la supresión de los fármacos dopaminérgicos (L-Dopa, amantadina y difenhidramina), apoyando la teoría patogénica basada en el bloqueo de los receptores dopaminérgicos;⁴⁹ así mismo, cabe destacar la de Bower y cols,⁵⁰ quienes comunican un caso de SNM precipitado por la retirada de amantadina que

cumple los postulados de Koch de la causalidad y, por ello, implica la reintroducción del uso del agente retirado.

Estos casos aparecidos en pacientes sin tratamiento neuroléptico han hecho que se cuestione la denominación de síndrome neuroléptico maligno, considerando algunos autores como Davis que, dada la variedad de fármacos y de circunstancias en que se puede producir el síndrome podría ser más correcto el término "Síndrome hipodopaminérgico de hiperpirexia";⁵¹ otros consideran que aquellos casos no relacionados con la medicación antipsicótica deberían denominarse "síndrome pseudoneuroléptico maligno" (SPNM).⁵² Sin embargo dada la proximidad de los mecanismos patogénicos siguen, con frecuencia, siendo considerados conjuntamente en muchos aspectos.⁵²

1.3.- CUADRO CLÍNICO

1.3.1- Pródromos

Además del reconocimiento de los diversos factores de riesgo relacionados con el paciente y con el tratamiento que pueden predecir el desarrollo de SNM, la identificación de signos prodrómicos puede ser útil para abortar precozmente los episodios. En ocasiones la progresión del SNM se produce en horas lo que dificulta la identificación de signos precoces, pero habitualmente es precedido por signos neurológicos y autonómicos que no pueden ser definidos como diagnósticos y se muestran refractarios al tratamiento convencional.⁴

Diversos autores han postulado la importancia de la detección y tratamiento precoz de estos pródromos del síndrome para abortar el desarrollo completo del

mismo. Así, Clarke y cols describen un caso sin hiperpirexia que consideran como un caso precoz de SNM, postulando que de haberse retrasado el tratamiento (levodopa y bromocriptina) se hubiese desarrollado. Los autores proponen que cualquier paciente que esté recibiendo neurolépticos y presente efectos extrapiramidales severos debe ser concienzudamente evaluado en busca de disfunción autonómica o febrícula; debe medirse, también, la CK precozmente. El tratamiento temprano con retirada de los neurolépticos y administración de levodopa, con o sin bromocriptina puede obviar la necesidad de dantroleno IV y reducir el riesgo de un desenlace mortal.⁵³ Velamoor y cols. presentan tres casos en que la confusión inicial era uno de los hallazgos más significativos, considerando que la especial atención a este parámetro puede ser útil para detectar y abortar casos incipientes.⁵⁴ White y cols. instauraron un protocolo en su centro dirigido a la detección precoz del SNM. Consideran que cualquier pirexia en un paciente en tratamiento con neurolépticos debe ser atribuida a un SNM mientras no se demuestre lo contrario. De este modo han podido hacer un diagnóstico precoz e intervenir en casos recientes del síndrome.⁵⁵ En un estudio retrospectivo de casos publicados, Velamoor y cols. encuentran que los datos revelan una secuencia común de desarrollo de los síntomas en muchos pacientes con SNM. Un 70,5% del orden de implicaciones son consistentes con la secuencia: alteraciones del sensorio, rigidez muscular, hipertermia y disfunción autonómica. La frecuencia con que las alteraciones en el sensorio y la rigidez precedieron a la hipertermia y a la disfunción autonómica fue estadísticamente significativa. El patrón en un 83,6% de los pacientes individuales fue total o parcialmente consistente con la pareja "alteraciones en el sensorio/rigidez" apareciendo antes que la "hipertermia/disfunción autonómica". Las alteraciones en el nivel del sensorio o la rigidez fueron la manifestación inicial en un 82,3% de los casos en que se identificó un síntoma de presentación aislado. Estos datos son consistentes con secuencias temporales descritas previamente.⁵⁶ Los propios autores reconocen la existencia de limitaciones metodológicas obvias: estudio retrospectivo, sesgos de selección, posibilidad de estar identificando un patrón de observación más

que un patrón de desarrollo de síntomas -la rigidez o alteraciones de la conciencia son fácilmente objetivables, mientras que temperatura o alteraciones de la tensión arterial deben ser medidas-.

Otros signos que pueden preceder el desarrollo del SNM son: taquicardia episódica, taquipnea o HTA; disartria, disfagia, diaforesis, sialorrea, incontinencia, febrícula; temblor u otros signos extrapiramidales que no responden al tratamiento antiparkinsoniano; y elevaciones inexplicadas de la CK.⁴

Estos signos prodrómicos han sido criticados por diversos autores por su inespecificidad, porque no necesariamente preceden al síndrome y porque, tras la aparición de los mismos, no es invariable el desarrollo del SNM.^{4, 57, 58, 59, 60}

1.3.2.- Manifestaciones clínicas

En el momento actual son numerosos los artículos que describen el cuadro clínico del SNM, desde presentaciones de casos aislados, a revisiones y artículos de descripción de series más o menos numerosas.

La mayor parte de los autores coinciden en considerar que los signos clínicos del SNM pertenecen, como recoge Giménez-Roldán,⁵² a uno de los siguientes cinco grupos:

A. Hiperpirexia

B. Alteración de la conciencia:

*confusión

*estupor

*mutismo acinético

*coma

C. Síndrome extrapiramidal:

*rigidez plástica

*acinesia

*retrocolis

*opistótonos

*trismo

*temblor

*corea

*crisis oculógiras

D. Otras alteraciones autonómicas

*diaforesis

*variaciones de la tensión arterial

*taquicardia

*taquipnea

*disritmia cardíaca

*incontinencia urinaria

*retención urinaria

E. Miscelanea

*signo de Babinski

*alteraciones de la mirada

Caroff en su revisión encuentra que la hipertonía muscular es descrita con mayor frecuencia como plástica o en tubo de plomo generalizada. La rigidez y la acinesia se desarrollan concomitantemente con, o poco antes de, elevaciones de la temperatura tan altas como 41°C. La conciencia oscila desde la alerta con mutismo al estupor y coma. Con frecuencia se asocian sialorrea, discinesias y disfagia. La afectación del sistema nervioso autónomo se manifiesta por taquicardia severa, presión arterial lábil, diaforesis profusa, disnea e incontinencia. Cuestiona que la

insuficiencia respiratoria sea un hallazgo cardinal del síndrome, como Delay y Deniker sugieren; dado que sólo se describe disnea en el 16% de los casos comunicados revisados por él. Por lo que le parece probable que el distress respiratorio asociado con neumonía o embolismo pulmonar sean complicaciones secundarias a inmovilización prolongada y aspiración resultantes de disfagia. Una vez iniciado, los signos de SNM se desarrollan explosivamente en 24-72 horas, lo que puede ocurrir de horas a meses tras la exposición inicial a los fármacos.^{2, 4}

En la revisión de Shalev el cuadro clínico incluye fiebre, rigidez muscular, signos de disregulación autonómica y alteraciones del nivel de conciencia. El SNM aparece de 45 min a 65 días tras la administración de una nueva fenotiazina; aunque en la mayoría de los casos lo hizo algunos días tras el comienzo del tratamiento (media 4,8 días). En un 89% de los casos el comienzo se produce en menos de 10 días tras el inicio de un nuevo fármaco. Una vez comenzado el proceso progresa muy rápidamente. En más del 90% de los casos el síndrome completo se presenta a las 48 horas de los primeros síntomas.⁶

Szabadi en un editorial del BMJ considera que los síntomas pertenecen a dos grupos fundamentales: motores (catatónicos y extrapiramidales) y autonómicos). Los síntomas catatónicos suelen ser los más tempranos y, sin ser invariables, pueden ser prominentes. Consisten en hipoactividad que evoluciona hacia acinesia y mutismo, y, en ocasiones, a estupor y coma; pueden presentarse también catalepsia y rigidez cética. El nivel de conciencia, con frecuencia, fluctúa entre la alerta y la obnubilación. Los síntomas extrapiramidales son acinesia (difícil de diferenciar de la catatonía) y rigidez en tubo de plomo que puede llevar a opistótonos. Pueden ocurrir movimientos involuntarios como temblor, corea y crisis oculógiras. El cambio en el tono muscular en los músculos de la orofaringe puede producir disfagia y disartria y la rigidez de los músculos de la pared del tórax puede causar disnea. La hiperpirexia es el síntoma autonómico más importante, suele aparecer después de los

síntomas motores y acompañarse de alteraciones autonómicas como: alteraciones cardiovasculares (T.A. fluctuante, taquicardia, palidez por vasoconstricción periférica); alteraciones respiratorias (disnea); sudación excesiva y sialorrea; alteraciones urinarias (disuria, incontinencia); y trastornos tróficos (desarrollo súbito de decúbitos). El síndrome clínico completo se desarrolla rápido, en 24 a 72 horas, pudiendo ocurrir múltiples complicaciones.⁶¹

Pelonero y cols. describen en su artículo de revisión que los pacientes con SNM tienen fiebre (mayor de 37°C), rigidez muscular, alteración de la conciencia y disfunción autonómica. Una rigidez muscular que no responde a los anticolinérgicos puede ser el primer signo de SNM o ser identificada simultáneamente con aumento de la temperatura. La rigidez puede oscilar desde una hipertonía muscular a una rigidez severa en tubo de plomo. Los hallazgos parkinsonianos son frecuentes en el SNM, pero pueden presentarse al mismo tiempo otras alteraciones del movimiento. La disfunción neurológica puede incluir temblor, reflejos anormales, bradicinesia, corea, distonías (incluyendo opistótonos, trismo, blefaroespasmo, crisis oculógiras), nistagmo y opsoclonus, disfagia, disartria, afonía y crisis comiciales. La alteración de la conciencia puede oscilar desde un descenso de la alerta y confusión, a una obnubilación o falta completa de respuesta. Pueden ocurrir otras anomalías del nivel mental como agitación o delirio, pudiendo ser difícil la distinción entre que anomalías mentales son parte de la enfermedad psiquiátrica original y cuales son parte del SNM. La disfunción autonómica se manifiesta por hipertensión, hipotensión postural y presión arterial lábil, con frecuencia acompañando a taquicardia y taquipnea. Otras alteraciones autonómicas consisten en sialorrea, diaforesis, palidez cutánea e incontinencia urinaria. No son infrecuentes los signos físicos de deshidratación como sequedad cutáneo-mucosa y ojos hundidos.⁶²

Rosebush y Stewart encuentran en su serie de 24 episodios estudiados prospectivamente que todos los pacientes estaban profundamente enfermos y

postrados en cama, con delirio; evidenciándose piel caliente y diaforesis. Todos los pacientes tenían fiebre, taquicardia y taquipnea. En la mayor parte de los casos la temperatura fue más alta durante las primeras 48 horas. La tensión arterial era persistentemente elevada en casi la mitad de los casos, lábil en la tercera parte y baja en un 10% de los mismos. Todos menos uno presentaban rigidez muscular de todos los miembros, aunque en tres fue considerada leve; algo más de la mitad presentaban trastornos del movimiento descritos como posturas distónicas o movimientos coreicos de las extremidades. Un 96% de los casos presentaron períodos de mutismo o hipofonía. La mitad presentó incontinencia y en un 30% se evidenció un nuevo rash maculopapular en las extremidades. En todos los pacientes se evidenció una expresión facial congelada llamativa, que con posterioridad la mitad de los mismos describió, que se acompañaba de un deseo de hablar, con incapacidad para hacerlo, lo que les condicionaba una marcada ansiedad.⁸

La existencia de hiperpirexia es habitual en la mayoría de los casos comunicados -para algunos autores no puede mantenerse el diagnóstico sin ésta-,⁵⁸ pudiendo alcanzar hasta 42°C. La severidad de la hipertermia ha sido considerada como un claro signo de mal pronóstico.¹⁹ Las temperaturas más altas se alcanzan en la mayor parte de los casos durante las primeras 48 horas del desarrollo del síndrome.⁸ La elevación de la temperatura no sigue un curso paralelo al grado o duración de la rigidez o a los niveles medidos de la CK.⁶³ La diaforesis se describe prácticamente en el 100% de los casos;^{8, 63} aunque otros autores la encuentran en sólo el 60%.⁶ La rigidez generalizada, descrita como en "tubo de plomo" en sus formas más severas, se evidencia en un 97% de los casos y se asocia a rabdomiolisis, pudiendo evidenciarse o no rigidez en rueda dentada. Son frecuentes la existencia de temblor grosero y mioclonías; mientras que otros signos extrapiramidales y bulbares como distonías focales, sialorrea, disartria, disfagia, opistótonos, crisis oculógiras y discinesias son comunicados con menor frecuencia.^{2, 4}

Los cambios en el nivel de conciencia se han descrito desde, prácticamente en todos los casos,^{2, 4, 8} a frecuencias en torno al 50-60%.^{5, 6} Las manifestaciones incluyen alteraciones de la conciencia que varían desde el estupor al coma, delirio y desarrollo de hallazgos catatónicos. El clásico paciente con SNM está alerta, pero mutista y confuso.^{2, 4, 8} Algunos pacientes continúan presentando períodos de agitación, requiriendo sedación con benzodiazepinas o contención mecánica;^{2, 4} mientras que otros presentan una remisión del cuadro psicopatológico durante el desarrollo del síndrome.⁶⁴

En cuanto a las alteraciones autonómicas la taquicardia sinusal es prácticamente generalizada; mientras que hallazgos como hipertensión arterial, labilidad de la TA e incontinencia se aprecian en alrededor de la mitad de los casos.^{5, 8}

Otras manifestaciones descritas en comunicaciones aisladas han sido: episodios de espasmo traqueal, apnea y bradicardia asociados a paros sinusales de hasta 50 seg, que requirieron colocación de marcapasos endocavitario temporal;⁶⁵ neuropatía periférica, bien como polineuropatía desmielinizante⁶⁶ o como plexopatía braquial,⁶⁷ descrita por algunos autores, que recomiendan la búsqueda detallada de la complicación que puede verse artefactada por la situación aguda de la enfermedad y por la alteración del nivel de conciencia; síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética;⁶⁸ vasoconstricción periférica profunda, que puede dificultar el control de la hipertermia al minimizarse la pérdida de calor, además de condicionar HTA severa;⁶⁹ síndrome compartimental con mionecrosis y fasciitis secundaria por E. coli;³⁷ aparición espontánea de neumomediastino en un paciente que no había sido sometido a ventilación mecánica⁷⁰ e hipotensión severa sin respuesta a la infusión de dopamina.³⁷

1.3.3.- Pruebas complementarias

No existe prueba alguna que sea patognomónica en el SNM; sin embargo se han descrito alteraciones frecuentes, aunque inespecíficas en varias. Además es necesario descartar mediante una evaluación completa de laboratorio otros procesos que pueden presentar un cuadro clínico superponible.⁴

1.3.3.1.- Alteraciones hematológicas

La alteración reseñada de modo más uniforme es la existencia de leucocitosis 70-85%;^{6, 8, 63, 71} aunque un importante número de autores no reseñan la cifra de leucocitos que consideran como tal. Esta leucocitosis es, en la mayor parte de los casos, máxima en las primeras 24-48 horas del episodio, y representa un fenómeno de movilización del pool periférico sin desviación izquierda significativa.^{63, 72} Rosebush encuentra, en sus casos, que cuando la leucocitosis era superior a $20,0 \times 10^9$ leucocitos/L se debía a que se estaba utilizando simultáneamente litio.⁸ Este mismo autor comunica elevación de los recuentos de plaquetas superiores al límite alto de la normalidad en un 56% de los casos en que se determinó. En ausencia de complicaciones no se han evidenciado alteraciones reseñables en los estudios de coagulación.

1.3.3.2.- Bioquímica

Entre las alteraciones más frecuentemente señaladas están aquellas indicativas de deplección hidrosalina, como hipernatremia, elevación del nitrógeno ureico y de la creatinina plasmática, que, en ausencia de fallo renal establecido revierten, tras hidratación adecuada, en los primeros días.⁸

La elevación de los niveles de CK es un dato de laboratorio especialmente relevante y que ha suscitado una amplia controversia sobre su significado en el seno del SNM. Así, mientras para autores como Levenson su elevación tiene tal entidad que es considerada, por sí misma, como criterio diagnóstico mayor,^{71, 73} para otros es sólo un dato complementario absolutamente inespecífico, que puede llevar a una sobrevaloración del síndrome cuando otros criterios diagnósticos no son plenamente satisfechos.⁵⁸ Independientemente de esta discusión en la que más adelante volveremos a incidir, es un hecho que la elevación de la CK, a expensas de su isoenzima muscular -fracción MM-, se recoge en la mayoría de las descripciones y comunicaciones del síndrome, oscilando su frecuencia entre un 44%⁷⁴ y el 100%.⁶³ Rosebush la encuentra elevada, por encima de los límites de su laboratorio (0-200 UI/L) en los 21 casos en que se procedió a su determinación seriada, encontrando que en 18 era superior a 1000 UI/L y en siete de los mismos mayor de 10000 UI/L.⁸ La CK alcanza su pico máximo en las primeras 24-48 horas tras el comienzo de los síntomas;⁶³ y aunque se ha sugerido que su elevación se debe a la rabdomiolisis producida por la contracción muscular intensa y mantenida,⁷⁵ esta afirmación es rechazada por autores como Harsch quien no evidencia relación entre los niveles de CK y el grado o duración de la rigidez.⁶³ En algunos casos el nivel de CK supera las 100000 UI/L.^{63, 71} Estos niveles tan elevados sobrepasan con mucho el gradiente intracelular-extracelular de la CK que es de sólo 300, lo que ha llevado a Gurrera y cols. a considerar que la rabdomiolisis aislada no sea la única responsable de las elevaciones masivas de la CK vistas, a veces, en el SNM, pudiendo ser consecuencia de un incremento en la síntesis enzimática.⁷⁶

Otras enzimas que se elevan son GOT, GPT, LDH y aldolasa, aunque sus niveles aumentan de manera menos marcada que los de la CK.⁸ Para diversos autores la elevación de las tres primeras sería de origen hepático;⁷¹ sin embargo los resultados del estudio recientemente publicado por Gurrera y cols. son consistentes con un origen muscular de las elevaciones de LDH y GOT en el SNM y no apoyan

que la disfunción hepática sea un hallazgo del síndrome,⁷⁶ aunque esto ya había sido previamente sugerido.⁸

Pese a su peso molecular mucho menor, la mioglobina se detecta infrecuentemente durante el SNM, lo que, en parte se debe a su rápido aclaramiento plasmático. De hecho la detección de mioglobinemia ha sido considerada poco práctica y escasamente sensible para detectar la rabiomiolisis de cualquier etiología.⁷⁷ Sin embargo, dado que se libera sólo tras necrosis o disrupción física del miocito, es factible que la mioglobinemia se limite a las formas más severas del síndrome.⁷⁶

Se han descrito también, aunque no de manera constante, hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia, cuya causa no queda totalmente esclarecida, ya que, si bien los niveles de calcio pueden disminuir durante la rabiomiolisis por secuestro de calcio en el músculo (de hecho la hipocalcemia parece una constante cuando los niveles de CK superan las 10000 UI/L), en esas circunstancias es clásica la elevación del fósforo sérico. Por otra parte los niveles de hipomagnesemia no parecen ser de suficiente cuantía como para justificar la hipocalcemia.⁸

Una disminución transitoria del hierro sérico, con caída de los niveles al comienzo del episodio y recuperación posterior de los mismos, en la que algunos autores han querido ver un significado patogénico y la posibilidad de que pudiera comportarse como un marcador del desarrollo del síndrome,^{78, 79} ha sido reseñada inicialmente por el grupo de Rosebush⁸ y con posterioridad por García y cols.;⁸⁰ aunque, otros investigadores que han buscado específicamente esta alteración no han podido confirmar estos hallazgos,⁸¹ que, sin embargo, ha sido también descritos durante episodios de empeoramiento espontáneo de la enfermedad de Parkinson.⁸²

Otras anomalías comunicadas son acidosis metabólica o hipoxia en la gasometría.⁴

1.3.3.3.- Orina

Las alteraciones descritas con mayor frecuencia en la orina son, proteinuria, mioglobinuria, aparición de cilindros hemogranulares;⁸ cilindros hialinos, presencia de hematíes y leucocitos, con normalización de los resultados tras las primeras 48 horas del comienzo del cuadro.⁶³ Los urocultivos son estériles.

1.3.3.4.- Líquido cefalorraquídeo

Los estudios del LCR han demostrado la normalidad del mismo en numerosas comunicaciones y revisiones de casos presentados en la literatura;⁶ aunque no es infrecuente la existencia de una moderada elevación aislada de las proteínas, en porcentajes que oscilan del 10 al 50% de los casos en que se comunican los hallazgos del mismo.^{8, 63, 71}

1.3.3.5.- EEG

Es frecuente la existencia de un enlentecimiento difuso sin anomalía focal, consistente con encefalopatía metabólica o anomalías inespecíficas en los casos que fueron estudiados.^{2, 4, 8, 71} Van Harten y cols. presentan un caso, cuyo curso clínico se vio complicado por la aparición de convulsiones, diarrea e infección urinaria y en el que quedó como secuela una marcada amnesia, apreciándose durante el episodio agudo, antes de las convulsiones, anomalías en el EEG: enlentecimiento del trazado de base, ondas trifásicas en el área frontal y asimetría de voltaje en ambos hemisferios. En el EEG un año después se apreciaban ondas theta irregulares aún

presentes con complejos intermitentes de actividad lenta, especialmente sobre el lóbulo temporal derecho.⁸³

1.3.3.6.- TAC craneal

La normalidad del mismo es lo más frecuente.^{6, 8, 71}

1.3.3.7.- Tomografía de emisión de fotones

Nisijima y cols. realizan, en tres pacientes con SNM, scans de perfusión cerebral mediante tomografía computarizada de emisión de fotones simple utilizando ¹²³I-N-isopropil-p-iodoanfetamina (¹²³I-IMP). En dos de ellos evidencian un aumento del acúmulo en los ganglios basales izquierdos y descenso en los derechos durante la fase activa del SNM, asimetría que desaparece tras la recuperación. En el tercer paciente realizan dos exploraciones durante la fase activa: en la primera, se encuentra un aumento del acúmulo de ¹²³I-IMP en los ganglios basales izquierdos en las imágenes precoces; en la segunda, evidencian un acúmulo del trazador en los ganglios basales derechos en las imágenes tardías. Estas anomalías desaparecieron tras la mejoría del SNM. A la vista de estos resultados sugieren que una alteración en los ganglios basales está relacionada con el desarrollo del SNM.⁸⁴

1.3.3.8.- Biopsia muscular

Los hallazgos de las biopsias musculares han evidenciado atrofia de fibras 2B y signos de necrosis muscular,⁸⁵ atrofia neurogénica,⁸⁶ degeneración miogénica,⁸⁷ cambios mioneuropáticos mixtos y cambios inespecíficos en algunos casos, mientras que en otros han sido descritas como normales.^{6, 71}

1.3.4.- Criterios diagnósticos

En los estudios clínicos del SNM realizados por diferentes grupos se han usado diversos criterios diagnósticos, propuestos por los principales autores que han investigado sobre este síndrome, sin que hasta el momento exista acuerdo unánime, que haya permitido el consenso sobre unos criterios determinados. Estos criterios llegan a variar sustancialmente, al incluir, como en el caso de los de Levenson, entre las tres manifestaciones mayores del síndrome la elevación de la CK,^{71, 88} lo que es rechazado por otros autores, para quienes dicho parámetro lleva a considerar como casos de SNM cuadros que no lo son.^{58, 89, 90, 91, 92, 93} Por otra parte existen también variaciones significativas en cuanto a la cuantificación de los diferentes signos y síntomas considerados por los distintos grupos, lo que dificulta la homogeneidad de las comparaciones.

Hasta el momento los principales criterios publicados son:

1.3.4.1.- Criterios operativos de Pope:⁹

Se requieren los siguientes tres puntos para un diagnóstico definido.

1. Hipertermia: Temperatura oral igual o superior a 37,5°C, sin otra causa conocida.
2. Efectos extrapiramidales severos caracterizados por dos o más de los siguientes: rigidez muscular en tubo de plomo, fenómeno de rueda dentada prominente, sialorrea, crisis oculógiras, retrocolis, opistótonos, trismus, disfagia, movimientos coreiformes, movimientos discinéticos, marcha festinante y postura flexo-extensora.
3. Disfunción autonómica caracterizada por dos o más de los siguientes: hipertensión arterial (incremento de al menos 20 mm sobre la basal en la

presión diastólica), taquicardia (al menos 30 latidos/min sobre la basal), taquipnea (al menos 25 resp/min), diaforesis profusa e incontinencia.

En diagnósticos retrospectivos, si uno de los tres puntos no ha sido específicamente registrado, aún se permite un diagnóstico como probable si se cumplen claramente los otros dos criterios y el paciente muestra uno de los siguientes signos característicos: alteración de la conciencia evidenciada por delirio, mutismo, estupor o coma; leucocitosis (mas de 15000 leucos/mm₃) y nivel de CK mayor de 300 U/ml.

1.3.4.2.- Criterios para la guía en el diagnóstico del SNM de Levenson:⁷¹

Manifestaciones mayores:

1. Fiebre
2. Rigidez
3. CK elevada

Manifestaciones menores:

1. Taquicardia
2. Tensión arterial anormal
3. Taquipnea
4. Alteración de la conciencia
5. Diaforesis
6. Leucocitosis

La presencia de las tres manifestaciones mayores, o de dos mayores y cuatro menores, indica con una alta probabilidad la presencia de SNM, si lo apoya la historia clínica (Ej. no indicativa de hipertermia maligna). Un año después de la descripción de estos criterios Levenson concretó la elevación de la CK, para considerarse como criterio, en cifras superiores a 1000 UI/L.⁸⁸

1.3.4.3.- Criterios de Kellam:⁹⁴

Este autor en su revisión de la literatura y metaanálisis posterior¹⁹ utiliza como criterios de inclusión como caso de SNM:

1. Rigidez muscular difusa, a menudo con signos extrapiramidales como rueda dentada o más raramente con rigidez cérica o catatonía.
2. Pirexia superior a 37,5° C

1.3.4.4.- Criterios de Adityanee:⁵⁸

Para este autor el SNM no puede diagnosticarse en ausencia de cualquiera de los cuatro componentes clínicos esenciales: alteración del sensorio, rigidez muscular, hiperpirexia de origen desconocido y disfunción autonómica.

1. La alt. del sensorio (en forma de confusión, disminución de la conciencia, desorientación, mutismo, estupor o coma) debe ser documentada por al menos dos observadores independientes en al menos dos días consecutivos. No deben equipararse con alteraciones del sensorio hallazgos como inquietud y agitación.
2. Rigidez muscular.
3. La T^a (oral) debe ser al menos de 39°C. Elevaciones leves y transitorias durante menos de 24 horas deben considerarse un hallazgo inespecífico. No debe haber causa física concurrente que pueda explicar la hiperpirexia.
4. La alteración autonómica debe incluir al menos dos de los siguientes: pulso mayor de 90/min, frec. respiratoria > 25/min, fluctuaciones de la T.A. (al menos un cambio de 30 mm Hg en la sistólica o de 15 mmHg en la diastólica), sudación excesiva o incontinencia.

Las elevaciones de la CK y leucocitos deben considerarse sólo como datos de apoyo.

Este autor es uno de los mayores detractores del concepto de "espectro" del SNM, preconizado por Fogel y otros autores, según el cual el SNM sería el extremo más severo dentro del espectro de efectos indeseables de los neurolépticos, que comienza con el parkinsonismo inducido por los mismos⁹⁵ Adityanjee, por el contrario, sostiene que tras años de desconocimiento del SNM se ha pasado al extremo opuesto en que existe un sobrediagnóstico del mismo, denominándose SNM a cada complicación asociada al uso de neurolépticos. Este autor considera que: no hay razón para etiquetar cada sobredosis de neurolépticos como SNM sobre la base de un aumento del nivel de CK. La elevación de la CK es un fenómeno inespecífico en la mayor parte de los casos debido a inyecciones IM, uso de contenciones mecánicas u otra actividad isométrica intensa. Se sabe que los pacientes agudamente psicóticos tienen un nivel elevado de CK total durante el tratamiento hospitalario. Se ha descrito también como resultado de reacciones distónicas. La CK es un marcador sensible de lesión muscular pero tiene la limitación de la falta de especificidad. Una rabdomiolisis en ausencia de SNM puede ocurrir por el tratamiento con drogas antipsicóticas y ocasionar una elevación del nivel de CK. Para este autor, hay que ser cauto al considerar el diagnóstico de SNM en un paciente sin fiebre, ya que es mucho más común la autolesión mediante sobredosis de psicotropos, de otro modo se caería en la trampa de llamar SNM a cada sobredosis por neurolépticos. Aparte del propio Adityanjee, Kellam al discutir los criterios diagnósticos del SNM incide en este punto de controversia; coinciden ambos en que la introducción de las reacciones extrapiramidales ordinarias a los neurolépticos ha sido la responsable de la alta incidencia de SNM comunicado en USA. Los criterios diagnósticos de Levenson se apoyan demasiado sobre el nivel de CK, permitiendo que episodios con CK elevada sin fiebre o sin rigidez sean caracterizados como SNM. El propio autor reconoce que aunque sus criterios han

sido considerados demasiado exigentes (Kellam y Velamoor) son más realistas en el sentido de minimizar la alta tasa de falsos positivos.^{19, 54, 58}

1.3.4.5.- Criterios de Addonizio:⁵

En su estudio retrospectivo este autor identificó como SNM a aquellos pacientes que cumplieron los siguientes criterios:

1. Temperatura $\geq 37,2^{\circ}$ C (99° F), en ausencia de otras enfermedades sistémicas
2. Síntomas extrapiramidales (rigidez, temblor)
3. Taquicardia ≥ 100 latidos/min
4. Tensión arterial elevada $\geq 150/100$ mm Hg
5. Diaforesis
6. Incontinencia
7. Leucocitosis > 10800 células/mm³
8. Confusión
9. CK elevada > 83 U/L

La ausencia de temperatura elevada o de síntomas extrapiramidales excluye el diagnóstico de SNM. La presencia de 5 síntomas (incluyendo fiebre y síntomas extrapiramidales) dentro de un mismo período de 48 horas identificaba un episodio de SNM.

1.3.4.6.- Criterios de Harsch:⁶³

Harsch considera criterios de inclusión la asociación de los tres siguientes:

1. Tres síntomas de inestabilidad autonómica (taquicardia, elevación de la tensión arterial, diaforesis o fiebre)
2. Elevación de los leucocitos y de la CK

3. Asociación temporal con la administración de un neuroléptico o con la retirada de un agonista dopaminérgico.

Excluye aquellos pacientes con evidencia de uso significativo de alcohol o cualquier infección documentada antes del comienzo de los síntomas. Asimismo no considera SNM aquellos casos en que se evidencia rigidez extrema (por los neurolépticos) con deshidratación y leucocitosis, si no presentan signos de disfunción autonómica.

1.3.4.7.- Criterios de Caroff, Mann y Lazarus:⁴

1. Tratamiento con neurolépticos dentro de los siete días anteriores al comienzo (dos a cuatro semanas para los neurolépticos depot)
2. Hipertermia ($\geq 38^{\circ}$ C)
3. Rigidez muscular
4. Cinco de los siguientes:
 - Cambios en el status mental
 - Taquicardia
 - Hipertensión o hipotensión
 - Taquipnea o hipoxia
 - Diaforesis o sialorrea
 - Temblores
 - Incontinencia
 - Elevación de la CK o mioglobulinuria
 - Leucocitosis
 - Acidosis metabólica
5. Exclusión de otras enfermedades inducidas por fármacos, sistémicas o neuropsiquiátricas.

1.3.4.8.- Criterios de Hermesh:¹⁴ (Este autor sobre la base de otros criterios introduce algunos matices interesantes)

1. Hipertermia (axilar > 37,8°C, oral > 37,9°C, rectal > 38°C). Considerada en todas las revisiones y estudios epidemiológicos como signo crucial. En ausencia de temperatura elevada el diagnóstico de SNM sería poco concluyente y no es incluido.
2. Alteraciones autonómicas adicionales, con al menos dos de las siguientes: aumento de la tensión arterial diastólica de más de 20 mm Hg; taquicardia de más 30/min sobre la basal; sudación prominente; incontinencia y taquipnea.
3. Al menos dos de los siguientes marcados signos motores y extrapiramidales: hipertonía tanto en rueda dentada como cérica; temblor pronunciado; movimientos coreiformes y discinéticos; marcha festinante y postura flexo-extensora; retrocolis prolongado; trismus y sialorrea considerable.
4. Alteración mental (marcada sedación, delirio, estupor o coma).
5. Niveles claramente elevados de CK (> de 500 UI/mL, para un límite superior normal de 200 UI/mL) y leucocitos > 14000/mm³.

Todos los pacientes del grupo de Hermesh fueron evaluados por un internista en los tres primeros días del episodio para descartar cualquier otro diagnóstico. La hipertermia y al menos tres de los otros cuatro criterios debían presentarse para cumplir un diagnóstico definido de SNM. Todos los pacientes habían estado ingresados durante una semana mientras recibían neurolépticos.

Como puede apreciarse existen, en algunos casos, discrepancias considerables no sólo entre unos grupos de criterios y otros, sino entre las variables independientes consideradas de manera aislada. Así son varios los autores que no especifican la cuantía de la fiebre,^{63, 71} ni si su determinación debe ser oral, rectal o axilar;^{4, 5, 63.}

⁷¹ igual sucede con el grado de severidad de la rigidez, temblor -sólo especificados como marcada y pronunciado, respectivamente por Hermesh¹⁴ y como severos por Pope⁹-, cambios en el nivel de conciencia, taquicardia,^{4, 63, 71} taquipnea,^{63, 71} u oscilaciones de la tensión arterial; así como con datos complementarios como la leucocitosis,^{4, 63, 71} o el nivel de CK,^{4, 63} datos estos que, como ya se ha comentado anteriormente en concreto con la CK, mientras que para algunos autores son complementarios y sin gran significado en el diagnóstico, para otros suponen un importante punto para alcanzar el mismo.⁷¹

Por otra parte, no existe acuerdo para el diagnóstico del síndrome en términos de la severidad o de las combinaciones de estos signos; así, dado el incremento sistemático en la búsqueda del cuadro, se han incluido formas leves o variantes incompletas junto a casos explosivos.⁹⁶ Mientras algunos criterios resultan muy exigentes, con lo cual no se incluyen variantes menos severas del cuadro, otros son menos estrictos, lo que favorece el diagnóstico de formas más precoces, aun con el riesgo de incluir casos que no serían considerados SNM por otros autores.

En un reciente análisis comparativo de distintos grupos de criterios, Gurrera y cols. estudian la concordancia entre distintos criterios diagnósticos utilizados en una serie de posibles episodios de SNM. Estos autores evaluaron retrospectivamente 64 pacientes (hospitalizados por procesos médicos y psiquiátricos) en los que se consideró el diagnóstico diferencial de SNM. Los datos clínicos de cada posible episodio de SNM fueron evaluados mediante tres grupos de criterios diagnósticos: Levenson, Pope y cols. y Addonizio. Dado que este trabajo era retrospectivo los autores modificaron los criterios de Levenson y Addonizio con la finalidad de crear las correspondientes categorías "probable", exclusivamente para el propósito de comparación. La concordancia clínica entre estos criterios fue cuantificada estadísticamente mediante los coeficientes kappa y de correlación intraclase. Los criterios diagnósticos examinados demostraron sólo una débil concordancia entre los

mismos para el diagnóstico de SNM. La concordancia fue mejor cuando se emplearon los criterios de la categoría "probable". Sin embargo, cualquiera de los tres grupos de criterios fue válido para la exclusión del diagnóstico.⁹⁷

Gurrera y cols. concluyen que teniendo en cuenta que las estimaciones de la frecuencia de un proceso están influidas por los criterios utilizados para definirlo y que en el caso del SNM éstas han variado considerablemente, con una diferencia de un 34 veces dependiendo del grupo que comunica los resultados (0,07%, 0,4%, 1,4% y 2,4%). La elección de métodos estadísticos o el diseño y la ambigüedad sobre lo que constituye un hallazgo anormal (ej. fiebre) pueden ser la causa de algunas de estas diferencias. Su estudio responsabiliza la elección de los criterios diagnósticos como un factor en estas amplias estimaciones de rango. Los criterios diagnósticos examinados difieren en el umbral para el diagnóstico del SNM.⁹⁷ Esto puede tener implicaciones para la investigación clínica. Un umbral diagnóstico muy alto sólo reconocería los casos más severos de SNM, llevando a estimaciones inapropiadamente bajas de su frecuencia. Este concepto puede reforzar previas concepciones de este síndrome como "maligno" y a menudo mortal. Un umbral diagnóstico muy bajo podría llevar a la sobrecomunicación de este proceso y promover confusión del "verdadero" SNM con los síndromes extrapiramidales severos y otros cuadros. Esto podría disminuir los esfuerzos por comprender la fisiopatología del proceso.

La elección de criterios diagnósticos tendría igualmente consecuencias para la práctica clínica si los clínicos creyesen que debían esperar a cumplir los criterios diagnósticos para suspender los neurolépticos. Las estrategias terapéuticas destinadas a evitar la recurrencia del síndrome, que pueden ocurrir en hasta en una tercera parte de los pacientes, no podrían hacerse efectivas si no se aprecia el diagnóstico inicial. El conocimiento de si un grupo de criterios diagnósticos es más o menos restrictivo podría ser útil. Los criterios más restrictivos podrían utilizarse para

identificar casos inequívocos de SNM para propósitos de investigación. En contraste, el uso de criterios menos restrictivos en la práctica clínica podría alentar al reconocimiento precoz del proceso, facilitando la intervención temprana. Si hay un espectro de SNM en el que existen las variantes menos severas o parciales, la adopción de criterios menos restrictivos para el uso clínico aseguraría un reconocimiento más amplio del cuadro. El estudio de Gurrera apoya de una manera indirecta el concepto de espectro y supone una evidencia de la aseveración de que algunos casos de SNM pasan desapercibidos.⁹⁷

En esta línea de uso de diferentes criterios se inclinan también grupos como el de Rivera, en el Hospital Valme, quienes consideran que el uso de criterios tan estrictos como los de Adityanjee puede, a nivel práctico, retrasar la adopción de medidas terapéuticas como la supresión de neurolépticos y, como pudo ser su caso, llevar a una mortalidad más alta.¹⁷

Autores como Levinson y Simpson han discrepado claramente del concepto del SNM como entidad homogénea y, en concreto, del artículo en que Levenson sienta sus criterios diagnósticos. Consideran que los efectos secundarios extrapiramidales severos pueden tener secuelas vitales tanto si se acompañan de fiebre como si no lo hacen. Puede existir rigidez tras dosis bajas de neurolépticos que puede persistir durante semanas o incluso meses tras la supresión de los fármacos, por lo que ellos recomiendan que cuando el parkinsonismo inducido por neurolépticos interfiera con la respiración, deglución o deambulación se suspenda la medicación neuroléptica. Si el tratamiento precoz antiparkinsoniano con anticolinérgicos no es rápidamente efectivo, debe introducirse una terapia vigorosa con agonistas dopaminérgicos.⁹⁸

Para estos autores el uso del diagnóstico de "SNM" en la mayoría de los casos no está ni bien sustentado ni es útil, pudiendo además ser peligroso; ya que

las evidencias disponibles sugieren que las complicaciones predecibles y prevenibles de la inmovilidad prolongada y de la contracción muscular producen, por si mismas, morbilidad y mortalidad. No existe evidencia de que los neurolepticos tengan un efecto "maligno" directo. Los autores han propuesto el término efectos secundarios extrapiramidales con fiebre como más descriptivo del síndrome en pacientes sin causas potenciales de fiebre. Los pacientes con síntomas extrapiramidales severos (SEP) requieren urgentemente una intervención terapéutica; si hay fiebre acompañante, precisan, además, un pronto estudio para descartar posibles complicaciones médicas. Para estos autores el diagnóstico de SNM, con frecuencia, desvía la atención de estos objetivos, mientras se observa al paciente y se contempla este misterioso síndrome. Este retraso puede ser una importante causa de morbilidad.⁹⁹

1.3.5.- Curso clínico y evolución

El cuadro clínico se autolimita, si no hay complicaciones, una vez suspendidos los neurolepticos. Caroff en su revisión de 1980 encuentra que el síndrome dura de 5 a 10 días tras la supresión de los neurolepticos y 2-3 veces más cuando se utilizan neurolepticos depot.^{2, 12} Entre 65 casos causados por neurolepticos orales, no tratados mediante agonistas dopaminérgicos o relajantes musculares, el tiempo medio de recuperación fue $9,6 \pm 2,1$ días. Un 23% de los pacientes se recuperaron en 48 horas, 63% tras una semana y 97% al final del primer mes.⁴ De los 24 episodios seguidos por el grupo de Rosebush, la duración media en los 8 pacientes con tratamiento activo fue de $9,3 \pm 2,4$ días frente a los $6,0 \pm 3,0$ días de los que recibieron sólo terapia de soporte.⁸ La duración del cuadro clínico de los pacientes que sobrevivieron del grupo de Rivera osciló entre los 10 y los 25 días.¹⁷

1.3.5.1.- Complicaciones

Para la mayoría de los autores, la aparición de complicaciones se asocia con el aumento de la tasa de mortalidad en los pacientes con SNM. En su revisión de 60 casos de la literatura Caroff encuentra como principales complicaciones relacionadas con la mortalidad la aparición de fallo respiratorio, colapso cardiovascular y arritmias.² Shalev, siete años después, evidencia como principales complicaciones la deshidratación, la infección bacteriana, el fallo renal que aparece en el 16% de los casos y está en relación con rhabdomiolisis y mioglobinemia (10%) o con factores hemodinámicos (6%) y la insuficiencia respiratoria (12%) condicionada por aspiración (tenían disfagia un 40% de estos), infección pulmonar y embolia.⁶ Rosebush, en la serie de pacientes recogidos por ella, encuentra fallo renal prerrenal en el 67% de los episodios y fallo renal establecido en el 30% de los mismos, dos de los cuales requirieron hemodiálisis; cinco de sus casos requirieron intubación por insuficiencia respiratoria severa; tres pacientes continuaron con síntomas parkinsonianos prolongados hasta que fueron perdidos para el seguimiento pasados 1, 3 y 5 meses, dos pacientes presentaron una anomia evidente en el período de recuperación precoz, que se recuperó tras varias semanas; y otro desarrolló una discinesia tardía poco después de reintroducirle dosis bajas de neurolepticos seis meses después.⁸ Levenson encuentra como principal complicación en los casos que revisa, la existencia de rhabdomiolisis que condiciona una marcada elevación de los niveles de CK, hiperpotasemia, mioglobinuria y fallo renal agudo; diez de 53 pacientes tuvieron fracaso renal agudo que precisó diálisis transitoria en un alto porcentaje; la aparición de fallo respiratorio fue debida a aspiración, infección, shock y embolismo pulmonar; otras complicaciones menos frecuentes evidenciadas en su revisión fueron infarto de miocardio, fallo hepático, coagulación intravascular diseminada, sepsis y fasciitis por E. coli.⁷¹ Para el grupo de Rivera las principales complicaciones evidenciadas en sus nueve casos fueron insuficiencia respiratoria en cinco de ellos (en dos asociada a neumonía nosocomial y en otro a broncoaspira-

ción), dos de los cuales precisaron ventilación mecánica; dos desarrollaron shock; y uno trombosis venosa profunda.¹⁷ Otras complicaciones han sido mencionadas en la descripción de las manifestaciones clínicas (pag. 33).

1.3.5.2.- Secuelas

El SNM generalmente regresa sin secuelas. De hecho autores como Levenson tras un seguimiento a largo plazo de cuatro pacientes y revisión de la literatura concluyen que ninguna secuela física, neurológica, cognitiva o de laboratorio a largo plazo puede atribuirse, en si misma, al SNM, aunque puedan resultar de complicaciones secundarias severas (hipoxia prolongada).¹⁰⁰ Sin embargo se han descrito casos de recuperación con secuelas como distonías permanentes,^{101, 102} polineuritis;⁶ disartria y disfagia;¹⁰³ rigidez prolongada;¹⁰⁴ amnesia severa prolongada;⁸³ amnesia moderada,¹⁰⁵ y demencia severa tras el episodio.¹⁰⁶

El hecho de la remisión total en la mayoría de los casos aumenta el reto de tratar adecuadamente a estos pacientes.

1.3.5.3.- Mortalidad

La mortalidad de este cuadro ha disminuido desde el 20% y 22% comunicados, respectivamente, por Caroff y Shalev en sus revisiones de la literatura de 1980 y 1986;^{2, 6} pasando por el 15% de Levenson,⁷¹ a mortalidades "cero" descritas en fechas más recientes por autores como Harsch en 1987, Rosebush en 1989, Deng en 1990, o Naganuma en 1994.^{63, 8, 12, 16} Este notable descenso en la mortalidad parece relacionado con la mayor alerta sobre el síndrome y su diagnóstico más precoz, lo que lleva a una supresión temprana de los fármacos implicados y a la instauración del tratamiento de soporte o uso de farmacoterapia específica. El desconocimiento del síndrome, con el consecuente retraso en su diagnóstico y

adopción de medidas terapéuticas es la principal causa reconocida por los autores españoles de la alta mortalidad que aún se comunica en la serie de Rivera (55%) y en algunos otros casos comunicados en nuestro país.^{17, 107, 108}

En aquellos episodios en que están implicados los neurolépticos depot parece existir una mayor mortalidad. Así, en la revisión de Caroff, fallecieron el 38% de los casos tratados con medicación depot frente al 14% de los tratados sólo con neurolépticos orales;² o el 33% de los de la revisión de Shalev, frente al 5% de los tratados con haloperidol.⁶ Este último autor encuentra también una mayor mortalidad en aquellos pacientes con síndromes cerebrales orgánicos preexistentes (retraso mental, abuso de opiáceos y/o alcohol), quienes suponiendo un 10% de la población total contribuyen al 32% de todos los éxitus.

En general los estudios necrópsicos sólo han encontrado cambios inespecíficos o secundarios, siendo los hallazgos neuropatológicos habitualmente negativos o consistentes con los efectos de la hipertermia o la hipoxia;^{2, 4} sin embargo Horn y cols. comunican, en la autopsia de una paciente fallecida por un SNM, focos recientes de necrosis en los núcleos hipotalámicos anteriores y laterales, considerando que podría ser un hallazgo patognomónico del síndrome.¹⁰⁹

1.4.- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial es extenso, abarcando un amplio grupo de procesos que pueden presentarse con fiebre, precisándose una amplia evaluación médica y neurológica. El abanico de posibilidades se estrecha cuando se asocian hallazgos clínicos como rigidez, cambios en el nivel de conciencia y disfunción autonómica. Aún así, y pese a una cuidadosa investigación, la causa del síndrome en algunos pacientes puede resultar difícil de encontrar o ser multicausal.⁴

**Tabla 3 Diagnóstico diferencial del SNM
(Ref. Caroff SN, Mann SC.)**

Hay que tener en cuenta que la mayoría de los pacientes en tratamiento con neurolépticos que desarrollan fiebre y rigidez presentan procesos distintos del SNM, lo que refleja la importancia del diagnóstico diferencial. Pero, mientras se inician las medidas activas para descartar otros cuadros, debe tenerse en cuenta, dada la importancia de un diagnóstico y tratamiento precoz del síndrome, que éste no debe ser considerado enteramente un diagnóstico de exclusión -

con demasiada frecuencia se produce un prolongado trabajo diagnóstico de múltiples consultores olvidándose la atención incluso de las medidas de soporte⁴²-; de hecho autores como Renwick propugnan que se considere precozmente la posibilidad de SNM en cualquier paciente que tomando neurolépticos desarrolle fiebre.^{55, 110} Pero, del mismo modo, debe tenerse cuidado de no concluir prematuramente que se trate de un SNM en pacientes que pueden tener una causa médica para su fiebre (ej. neumonía por aspiración) desarrollada sobre síntomas extrapiramidales severos inducidos por los neurolépticos.^{62, 99}

1.4.1.- Procesos cerebrales primarios

1.4.1.1.- Infecciones

La encefalitis viral o la encefalomiелitis postinfecciosa pueden ser difíciles de diferenciar del SNM, en especial cuando se presentan con trastornos del comporta-

Procesos primarios del SNC
Infecciones (encefalitis viral, VIH, encefalomiелitis postinfecciosa)
Tumores
Accidentes cerebrovasculares
Trauma
Crisis comiciales
Psicosis mayores (catatonía letal)
Procesos sistémicos
Infecciones
Procesos metabólicos
Endocrinopatías (tormenta tiroidea, feocromocitoma)
Enfermedades autoinmunes (Lupus eritematoso sistémico)
Golpe de calor
Toxinas (monóxido de carbono, fenoles, tétanos, estriчnina)
Drogas (salicilatos, inhibidores y antagonistas de la dopamina, estimulantes, psicodélicos, IMAO, Anestésicos, anticolinérgicos, retirada de alcohol y sedantes)

miento. Una enfermedad viral previa, cefaleas, signos meningeos, crisis comiciales, signos focales y la existencia de datos positivos en el estudio del LCR o en las técnicas de imagen cerebral sugieren una etiología viral. Existen casos como los de pacientes con SIDA que recibían tratamiento con neurolépticos, en los que se han descrito casos de SNM, siendo difícil distinguir entre los efectos de la medicación y la enfermedad vírica, pudiendo ser recomendable la supresión de los neurolépticos.⁴ Por otra parte se han comunicado casos de SNM leve en pacientes con Parkinson, coincidiendo con infecciones virales, sin modificación de la dosis de agonistas dopaminérgicos que venían recibiendo.³⁵

1.4.1.2.- Lesiones estructurales

La existencia de procesos expansivos intracraneales consecuencia de tumores, abscesos, accidentes vasculocerebrales o traumatismos debe ser evaluada por la historia, examen neurológico y estudios de imagen. Especialmente las lesiones del giro cingulado anterior, cuerpos mamilares, núcleos periventriculares en el hipotálamo o áreas del tronco cerebral pueden producir un cuadro de mutismo acinético que recuerda al SNM, que se ha relacionado con el daño a los sistemas dopaminérgicos que atraviesan estas regiones.^{4, 71, 111}

1.4.1.2.- Crisis comiciales

De manera excepcional pueden presentarse casos de status epiléptico que recuerdan al SNM. La existencia de fiebre y elevación de la CK postcríticas puede ser motivo de confusión. Sin embargo las crisis comiciales, aunque descritas en alguna revisión de SNM,⁷¹ no son un hallazgo frecuente del síndrome y su presencia debe obligar a una búsqueda precoz de causas metabólicas o estructurales.⁴

1.4.1.4.- Psicosis mayores (Catatonía letal)

El diagnóstico diferencial con la catatonía letal es uno de los principales puntos en el diagnóstico diferencial del SNM en la mayoría de las revisiones del mismo. Descrita desde hace más de un siglo sus síntomas principales son, según la descripción de Billing:

Una fase prodrómica que dura de dos semanas a algunos meses y muestra el patrón esquizofrénico habitual. Una primera fase con confusión progresiva e intensa ansiedad; incoherencia; inquietud extrema; una tendencia ciega de aniquilación y tendencias suicidas; acrocianosis; aumento de la TA. Una segunda fase en que la inquietud motora cambia a un patrón más primitivo; la conciencia progresivamente disminuye; se producen cambios hematopoyéticos inusuales; la TA disminuye y el pulso se hace rápido y débil; las pupilas se dilatan haciéndose escasamente reactivas a la luz; aumenta la temperatura; y se evidencian cianosis profunda, hemorragias petequiales tisulares, colapso vasomotor o muerte súbita respiratoria.¹¹²

Desde la introducción de los neurolépticos comienzan a verse descripciones que resaltan la similitud, en determinados aspectos, entre ambos cuadros. Weinberger propone que algunos casos de SNM, y quizá de catatonía letal, puedan representar la evolución de reacciones extrapiramidales severas, lo que tiene, para este autor, graves implicaciones en el contexto del tratamiento antipsicótico, ya que los síntomas inducidos pueden parecer más una extensión de la enfermedad pretratamiento que un efecto secundario de la medicación.¹¹³ Fricchione considera que existe una relación análoga entre catatonía psicogénica y catatonía letal; de modo que, igual que la catatonía inducida por neurolépticos puede desembocar en un SNM, la catatonía psicogénica puede hacerlo en una catatonía letal.¹¹⁴ Mann, en su revisión de 1986, considera que la catatonía letal es un síndrome más que una enfermedad específica. Aunque es reconocida más frecuentemente como la evolución

extrema de un desorden psiquiátrico funcional, puede también desarrollarse en asociación con un amplio espectro de procesos médicos que afectan directa o indirectamente al SNC. Desde esta perspectiva el SNM puede considerarse como una forma iatrógena inducida por neurolépticos de catatonía letal. Junto con una hiperactividad catatónica y estupor, los hallazgos clínicos de la catatonía letal siguen siendo fiebre alta, alteración de la conciencia, e inestabilidad autonómica manifiesta por sudación, taquicardia TA lábil o elevada, y grados variables de cianosis; así mismo anorexia severa y deshidratación, junto con los signos catatónicos asociados como posturismo, estereotipos y mutismo. Un 69% de los casos suponían la forma hiperactiva clásica de la catatonía letal, con los pacientes debutando inicialmente tanto con rigidez catatónica, como desarrollando excitación catatónica durante el curso de su enfermedad. Como en la literatura preneuroléptica, la excitación motora daba, en los casos revisados por Mann, paso a un agotamiento estuporoso. La frecuencia con que seguía un curso primitivamente estuporoso parece ser algo mayor en la literatura más reciente (31%). Por razones no claras muchos de los pacientes con un curso estuporoso primario desarrollaban el estupor y la fiebre sólo después de la introducción de neurolépticos. Los hallazgos clínicos de tales casos son a menudo similares a los encontrados en los pacientes con SNM, lo que lleva al interrogante de como diferenciar unos casos de los otros.¹¹⁵ De manera similar, aquellos casos con excitación de catatonía letal que progresan a un cuadro de estupor catatónico febril con rigidez durante el tratamiento neuroléptico también recuerdan al SNM. Dado que la catatonía letal es un síndrome resultante de una diversidad de causas orgánicas y funcionales, diversos autores han sugerido que el SNM representa una forma tóxica o iatrogénica orgánica de catatonía letal. Aunque ésta puede producirse durante enfermedades orgánicas, los datos de Mann indican que ha sido reconocida más frecuentemente como la evolución de un cuadro psiquiátrico, aunque no exclusivo de la esquizofrenia; es más, datos recientes sugieren que la catatonía funcional representa más frecuentemente la expresión de un trastorno afectivo. Está claro que es muy difícil para los clínicos aceptar que un cuadro de fiebre elevada y

confusión pueda ser la evolución de un trastorno psiquiátrico funcional; de hecho muchos de estos pacientes son controlados por neurólogos e internistas más que por psiquiatras y reciben diagnósticos como "encefalopatía orgánica inespecífica con fiebre". Una vez desarrollada la catatonía letal, independientemente de su causa, asume un curso autónomo y frecuentemente mortal, y sólo con el rápido reconocimiento de este síndrome distintivo pueden iniciarse la evaluación diagnóstica y el tratamiento apropiados.^{116, 117}

Addonizio propone la utilización del TEC como tratamiento efectivo para el paciente persistentemente psicótico y agitado en que es difícil identificar si el desorden subyacente es un SNM o un estado catatónico potencialmente letal.¹¹⁸

Kalinowsky considera que en la actualidad a los pacientes con excitación catatónica e hipertermia se les administran, invariablemente, neurolepticos, dándoseles un diagnóstico equivocado de SNM. No se han hecho intentos para estudiar el diagnóstico diferencial de la catatonía (perniciosa) letal y el SNM. Igualmente considera llamativo que la mayoría de los pacientes con SNM que no responden a dantroleno sean tratados con éxito con TEC.¹¹⁹

Fleischhacker y cols. consideran fundamental para la distinción entre catatonía letal y SNM, la observación clínica exacta y una historia detallada de las dos semanas previas al episodio; así mismo recuerdan que con frecuencia la catatonía letal ocurre con incidencia familiar.¹²⁰

White y cols. consideran que la entidad reconocida como SNM no es un desorden separado sino una forma agravada por neurolepticos del estado catatónico que le precede. La terminología al uso considera la catatonía y el SNM como procesos separados y crea un dilema diagnóstico.¹²¹ Por otra parte consideran que la catatonía podría representar un factor de riesgo altamente significativo para el

desarrollo del SNM.²⁸ Otros autores han descrito la similitud en muchos aspectos, tanto clínicos como de manejo, entre ambos procesos.¹²²

1.4.2.- Procesos sistémicos

1.4.2.1.- Infección

Los pacientes con síntomas extrapiramidales severos pueden tener fiebre intercurrente facilitada por la propia aparición de éstos, con la consecuente inmovilidad, dificultad para la deglución, deshidratación, etc.⁹⁹, y en este sentido condicionan un riesgo en si mismos. La existencia de procesos infecciosos, como hemos visto anteriormente (pag. 57), debe siempre excluirse antes del diagnóstico de SNM, pese a que lo habitual en los casos publicados de SNM es que se descarte la evidencia de infección tanto clínicamente, como en las pruebas de laboratorio o en los estudios necrópsicos.^{2, 4, 8}

1.4.2.2.- Elevaciones de la CK

Como ha sido expuesto al comentar los criterios diagnósticos (pag. 46), en los pacientes psiquiátricos agudos no son infrecuentes las elevaciones de la CK, a veces en el rango de la rabdomiolisis⁷⁷ (cinco veces por encima del límite superior de la normalidad). Por ello puede ser problemático el diagnóstico diferencial con el SNM en aquellos casos en que a la rigidez condicionada por los neurolépticos se añada un aumento de la CK relacionado con, agitación psicomotriz, uso de contención mecánica, inyecciones IM, reacciones distónicas o administración de fármacos antipsicóticos como la clozapina.¹²³ De hecho autores como O'Dwyer o Adityanjee consideran que en los últimos años se ha producido una sobrevaloración del síndrome en relación con la inclusión de la elevación de la CK en el diagnóstico

del mismo;^{58, 93} aunque para otros como Levenson o Manero es menos frecuente que en estos procesos la CK supere las 1000 U/L.^{71, 88, 92}

1.4.2.3.- Enfermedades endocrinas

Tanto en la tireotoxicosis como en el feocromocitoma puede evidenciarse hipertermia extrema. Los pacientes con hipertiroidismo pueden presentar temblor, taquicardia, diaforesis y temperaturas elevadas que recuerdan la fase prodrómica del SNM. Durante la crisis tireotóxica se presentan irritabilidad extrema, delirio o coma, taquicardia, inquietud, hipotensión, vómitos y diarrea.¹²⁴ Este cuadro ha sido confundido con la hipertermia maligna durante la cirugía, aunque, al contrario que en ésta o en el SNM, no suelen observarse rigidez muscular ni rhabdomiolisis. El diagnóstico se complica en tanto la hiperfunción tiroidea suele predisponer a los pacientes al desarrollo de rigidez severa bajo tratamiento neuroléptico y los neurolépticos pueden precipitar una crisis tiroidea.⁴

Los antidepresivos tricíclicos pueden precipitar una crisis aguda en los pacientes con feocromocitoma, que recuerda al SNM.¹²⁵ Aunque no hay rigidez se ha descrito rhabdomiolisis significativa. Por otra parte puede ser difícil el diagnóstico del feocromocitoma en base a los niveles plasmáticos de catecolaminas ya que estos valores pueden estar también notablemente elevados en el SNM.^{4, 126}

1.4.2.4.- Golpe de calor

Sus características más notables son piel caliente, seca, sin sudación. El tono muscular es flácido. Se cree que la disrupción de la termorregulación aislada, como ocurre en el golpe de calor, no es suficiente para justificar la producción de un SNM, dado que la diaforesis y la rigidez muscular son dos hallazgos cardinales del síndrome.¹²² La principal fuente de confusión puede ser el golpe de calor inducido

por el ejercicio, ya que en éste, al contrario que en la forma clásica, se evidencia sudación normal.¹²⁷ En épocas de calor los pacientes con agitación están en riesgo de golpe de calor inducido por el ejercicio; por otra parte la administración de neurolépticos aumenta el riesgo de golpe de calor, si bien la mayoría de los casos inducidos por la medicación neuroléptica -los neurolépticos interfieren con la regulación de la temperatura y suprimen la sudoración¹²⁸- son del tipo clásico, más que del inducido por el ejercicio. De cualquier modo ninguna de las dos formas, al contrario que el SNM, se asocia con rigidez muscular.⁴

1.4.2.5.- Toxinas y drogas

Es numerosa la lista de tóxicos y drogas que pueden producir hipertermia y/o rigidez muscular, como el caso del envenenamiento por monóxido de carbono o de la toxicidad por L-asparaginasa, entre otros. Fármacos como los salicilatos que, a través del desacoplamiento de la fosforilación oxidativa, pueden inducir hipertermia tras la intoxicación aguda o el uso crónico. La hipertermia en relación con toxicidad por anticolinérgicos puede distinguirse del SNM por la ausencia de rigidez, presencia de signos atropínicos (sequedad de piel y mucosas, visión borrosa, midriasis, retención urinaria) y respuesta a la fisostigmina.¹²⁹ La deprivación alcohólica¹³⁰ o de hipnóticos sedantes puede ser confundida con el SNM debido a que en ambos procesos pueden apreciarse confusión, disfunción autonómica, rabdomiolisis y elevación de la temperatura, aunque el delirium tremens no se asocia con rigidez. El diagnóstico diferencial puede ser aún más difícil en los casos en que se administran neurolépticos durante la retirada. Por otra parte la deprivación alcohólica puede incrementar el riesgo de SNM. En vista de ello y de su tendencia a disminuir el umbral epileptógeno, los neurolépticos deben utilizarse con gran precaución en estos pacientes.⁴

1.4.3.- Síndrome serotoninérgico

El síndrome serotoninérgico es un estado hiperserotoninérgico tóxico, típicamente resultante de la combinación de agentes serotoninérgicos con IMAOs, debido a la hiperestimulación de los receptores 5-HT_{1A} del tronco cerebral y la médula espinal.¹³¹

Este cuadro debe ser tenido en cuenta en el diagnóstico diferencial de un paciente psiquiátrico, orgánicamente enfermo, bajo medicaciones serotoninérgicas como: fluoxetina, sertralina, clomipramina o IMAOs. Puede ser visto también en pacientes a los que se cambia la fluoxetina por el nuevo antidepresivo sertralina, dado que la fluoxetina tiene metabolitos de una vida media relativamente larga y puede ser activa hasta cinco semanas después del cese de la medicación.¹³²

El síndrome serotoninérgico consiste en cualquier combinación de los siguientes signos (en orden de frecuencia): confusión, inquietud, mioclonías, hiperreflexia, diaforesis, escalofríos, temblor, diarrea, incoordinación y fiebre. Aunque la mayoría de los pacientes se recuperan, se han descrito algunos fallecimientos. El síndrome tiene un comienzo relativamente súbito y con frecuencia se confunde con el SNM,¹³³ aunque en contraste con el SNM no se describe inestabilidad autonómica.^{131, 134}

A la vista del parecido entre estos síndromes -consecuencia del uso de fármacos con capacidad de alterar el equilibrio en los dos sistemas de neurotransmisores claves para la regulación de la temperatura- autores como Nimmo, postulan que ambos cuadros sean variaciones del mismo proceso central.¹³⁵

1.4.4.- Hipertermia maligna

La hipertermia maligna (HM) es un estado hipermetabólico del músculo esquelético que se asocia con mayor frecuencia con la administración de agentes anestésicos halogenados y relajantes musculares despolarizantes como la succinilcolina. Se han implicado halotano, isoflurano, tricloroetileno, eter dietílico, succinilcolina, cloroformo, ciclopropano y ketamina.¹³⁶ Aunque originalmente se consideró que tenía un patrón hereditario autosómico dominante en la actualidad se cree que sigue un patrón multifactorial.¹³⁷ Es más común en hombres y su incidencia oscila entre 1 entre cada 15000 procedimientos anestésicos pediátricos y 1/50000-100000 procedimientos anestésicos del adulto. Pueden ocurrir episodios de HM tras procedimientos anestésicos previos sin problemas en la mitad de los pacientes susceptibles, lo que se ha puesto en relación con la duración de la anestesia, el tipo de premedicación, el uso de succinilcolina con un potente agente anestésico inhalatorio o el estado del sistema nervioso simpático antes del procedimiento anestésico. Es más, aunque es clásica la aparición minutos después de la inducción anestésica, la HM puede aparecer con retraso o presentar una recrudescencia tras un aparente control. Estos pacientes con HM se presentarán como fiebre postoperatoria.¹³⁶ De hecho, aunque este cuadro es considerado en el diagnóstico diferencial del SNM en un gran número de revisiones y artículos originales,^{4, 36, 62, 71, 94} sólo suele plantearse la duda diagnóstica en el contexto perioperatorio cuando se han utilizado tanto anestésicos como neurolepticos.⁴

El primer signo de HM es el aumento en la producción y eliminación de CO₂ en el aire espirado. Se produce desaturación venosa central junto con la elevación de la pCO₂ en el aire espirado, observándose tanto acidosis respiratoria como metabólica. Durante los estadios precoces se evidencia un fallo para obtener la relajación inducida por succinilcolina seguido de taquicardia y taquipnea. Si el

cuadro no es reconocido, aparece cianosis pese al aporte de altas concentraciones de oxígeno y a una ventilación adecuada. Se desarrolla acidosis junto con rhabdomiolisis y rigidez muscular frecuente. La hipertermia, que puede ser diferida, ocurre en un tercio de los pacientes. Las arritmias y la hipertensión son frecuentes y la muerte suele deberse a arritmias ventriculares. Durante el cuadro se producen rhabdomiolisis, con marcada elevación de la CK y mioglobinuria. Complicaciones tardías incluyen crisis comiciales, CID, fallo renal agudo, y edema pulmonar y cerebral. La fiebre (puede elevarse la temperatura hasta 1°C cada cinco minutos)¹³³ es una ocurrencia tardía en la evolución clínica de la HM y con frecuencia los episodios son abortados antes de que ocurra cualquier elevación en la temperatura. Sin tratamiento la mortalidad del cuadro es del 65-70%, disminuyendo con él a menos del 10%.¹³⁶

Estos pacientes y sus familiares directos pueden presentar una ligera elevación de la CK en situación basal;¹³⁷ sin embargo aunque, aunque los niveles de CK se han utilizado como procedimiento de despistaje en familias de pacientes con HM, su correlación con los estudios de contractura muscular no ha demostrado un valor predictivo.¹³⁶ El método más fiable para la detección de la susceptibilidad es el estudio de la contractura in vitro, con halotano o halotano-cafeína, de una biopsia muscular, en el que se evidencia una respuesta hipercontráctil del músculo de estos pacientes; pese a ello esta prueba es también problemática dado que entre el 5-15% de los pacientes evaluados muestran resultados ambiguos.^{85, 86, 138, 139}

Se cree que los agentes que inducen crisis de hipertermia maligna en los sujetos susceptibles alteran la concentración de calcio ionizado citoplásmico.¹³⁹

Aunque se ha considerado que la hipertermia maligna y el SNM pudieran estar relacionados,^{45, 140, 141} en los estudios realizados en busca de la ocurrencia de hipertermia maligna en pacientes que habían tenido un SNM y en sus familiares en primer grado, Hermesh y cols., no encontraron caso alguno de hipertermia

maligna durante diversos cursos de TEC y de cirugía, ni en los pacientes ni en sus familiares.¹⁴² Caroff y cols. encuentran respuestas contráctiles in vitro consistentes con susceptibilidad a la HM en cinco de siete pacientes con SNM previo, considerando que se han descrito anomalías similares en la respuesta contráctil a halotano y cafeína entre los pacientes con miopatías y trastornos neurogénicos; de modo que, en términos de manejo anestésico, no hay razón para evitar la cirugía vital de un paciente susceptible al SNM o a la hipertermia maligna. Además en el caso del TEC, el riesgo parece despreciable dado que nunca se ha descrito hipertermia maligna durante la realización de este procedimiento en paciente alguno, lo que podría deberse a la breve exposición a la succinilcolina, la ausencia de anestésicos inhalados o al efecto supresor de los barbitúricos usados durante la anestesia para el TEC. Aún así debe recomendarse un cuidadoso manejo anestésico durante los episodios de SNM, ya que estos pacientes metabólicamente inestables pueden estar en riesgo de complicaciones relacionadas con la anestesia aparte de la HM.^{143, 144, 145}

El dantroleno ha mostrado su eficacia en el tratamiento tanto de la HM como del SNM.¹⁴⁶ Además, el tratamiento del episodio agudo incluye la supresión de los fármacos implicados, hiperventilación con O₂ al 100% y corrección de la acidosis con bicarbonato.¹³⁶ El pancuronio se ha descrito que produce parálisis flácida en los pacientes con SNM, pero no tiene efecto en la hipertermia maligna.^{147, 148} La anestesia para los pacientes susceptibles puede realizarse con tiopental, opiáceos, droperidol, pancuronio, óxido nítrico y dosis preoperatorias de dantroleno.¹³⁷

1.4.5.- Otros procesos

Existen descripciones de consideración del SNM dentro del diagnóstico diferencial de la hipertensión arterial;¹⁴⁹ y de episodios febriles con reacción de Weil-Felix positiva.¹⁵⁰

1.5.- TRATAMIENTO

1.5.1.- Prevención/Terapia de soporte

Diversos estudios han demostrado que la base del tratamiento del SNM se encuentra en la reducción de factores de riesgo, minimizando las dosis de neurolepticos,¹⁵ evitando los incrementos rápidos de éstos ("neuroleptización rápida")⁶ y disminuyendo el uso de medicación IM.²² El reconocimiento precoz del síndrome y la instauración de los cuidados médicos de soporte enfocados en el reemplazamiento de líquidos, la disminución de la temperatura y la atención adecuada de las funciones pulmonar, cardíaca y renal;⁸ así como, la detección y tratamiento adecuado de las distintas complicaciones que puedan aparecer, en especial neumonía por aspiración, tromboembolismo y fallo renal, son fundamentales para la resolución del proceso con éxito. El hecho de que los estudios más recientes demuestren menores tasas de mortalidad apoya este punto de vista.^{4, 7, 15}

Harpe y Stoudemire proponen las siguientes medidas de tratamiento de soporte básico:¹⁵¹

A. El control de la hipertermia debe ser un objetivo fundamental del tratamiento, utilizando aspirina o paracetamol (acetaminofeno), junto con mantas de enfriamiento o baños de alcohol. El lavado gástrico con agua helada también puede ser útil para la reducción de la temperatura.

B. Tratar la deshidratación mediante la administración de líquidos IV y corregir las alteraciones electrolíticas. Son preferibles las soluciones salinas al Ringer lactato que puede empeorar la acidosis.

C. Monitorizar el status cardiovascular para controlar tensión arterial y ritmo cardíaco.

D. Asegurar una oxigenación adecuada. Considerar la intubación endotraqueal y la ventilación asistida para evitar la parada respiratoria.

E. Es esencial una evaluación física meticulosa para monitorizar complicaciones conocidas, como tromboembolismo pulmonar, neumonía por aspiración, fallo cardíaco o renal que pueda requerir diálisis.

F. Detención inmediata de los fármacos antipsicóticos (Esta norma es generalmente aceptada por todos los autores, siendo una excepción los casos de Goldwasser⁷³). Mantenimiento de la dosis de agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, levodopa, amantadina) si la retirada de éstos fuese la causa del síndrome.

La heparina subcutánea ha sido recomendada para prevenir la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar.⁶²

1.5.2.- Terapia Farmacológica

Aunque se han sugerido múltiples intervenciones la falta de estudios controlados ha impedido recomendaciones específicas de tratamiento.⁴² Sin embargo, la mayor parte de las revisiones de la literatura han demostrado un acortamiento de la duración del cuadro con la adición de tratamiento farmacológico activo a la terapia de soporte. Así, Rosenberg en una revisión de casos publicados evidencia un tiempo de respuesta clínica significativamente más corto mediante tratamiento específico con dantroleno y/o bromocriptina, y una tendencia hacia un acortamiento del tiempo hasta la resolución completa que, sin embargo, no alcanzó significación estadística.¹⁵² Para Kellam, continúan acumulándose evidencias de la utilidad de la

administración de bromocriptina u otros agonistas dopaminérgicos, junto con dantroleno IV, si es necesario; asociándose con una supervivencia mucho mayor que la de los casos tratados sólo con medidas de soporte.¹⁹ Esto ha sido aseverado igualmente por otros autores como Sakkas y cols., quienes evidencian una disminución de la mortalidad con el uso de bromocriptina, asociada o no a otros fármacos, así como con el tratamiento con amantadina;¹⁵³ y por Lazarus, para quien el dantroleno puede ser altamente eficaz en los casos de SNM complicados por hipertermia severa, mientras los agonistas dopaminérgicos (amantadina, bromocriptina, levodopa/carbidopa) pueden ser efectivos en casos con rigidez extrapiramidal severa.¹⁵⁴ Por el contrario, Rosebush en su serie de 24 episodios, considera que los pacientes tratados con bromocriptina y dantroleno no evolucionaron mejor que aquellos a los que sólo se administró terapia de soporte junto con la supresión de los neurolepticos;⁸ es más en un estudio abierto no aleatorizado, publicado con posterioridad, encuentra que los pacientes que recibieron dantroleno y/o bromocriptina tuvieron tendencia a tener un curso más prolongado de la enfermedad y una mayor incidencia de secuelas que aquellos tratados únicamente con medidas de soporte; si bien el grupo bajo terapia activa presentó una incidencia superior de enfermedades orgánicas subyacentes, aunque el autor considera ambos grupos comparables a todos los efectos.¹⁵⁵

1.5.2.1.- Agonistas Dopaminérgicos

La actuación de estos fármacos se considera que se realiza mediante la inhibición del bloqueo de los receptores dopaminérgicos D₂ condicionado por los neurolepticos.

La bromocriptina, un agonista directo de los receptores dopaminérgicos, se administra oral o por sonda nasogástrica (SNG), en dosis divididas que oscilan desde 7,5 a 60 mg/día.⁴ Aunque autores como Mueller postulan que debe iniciarse el

tratamiento con bromocriptina con una dosis de al menos 5 mg/8 horas, que puede incrementarse rápidamente a 20 mg/8 horas; considerando que si existen problemas con ésta están en relación con dosis inadecuada, supresión prematura del tratamiento -debe mantenerse al menos 10 días tras la mejoría clínica- o retraso en la introducción del mismo.¹⁵⁶ Las primeras descripciones de la utilidad de la bromocriptina en el tratamiento del SNM provienen del año 1983;^{101, 157} y los principales efectos secundarios son hipotensión, náuseas, delirio y exacerbación de la enfermedad psicótica;^{4, 158} sin embargo, esta exacerbación de la enfermedad psicótica no se ha evidenciado en los casos en que se usa para tratar un bloqueo dopaminérgico excesivo.¹⁵³

Se han publicado comunicaciones aisladas sobre la utilidad de la combinación levodopa carbidopa en el tratamiento del síndrome,^{148, 159} aunque Sakkas en su revisión no encuentra suficiente número de casos para permitir un análisis de casos y controles.¹⁵³ En cuanto a la amantadina, este autor encuentra una reducción de la tasa de mortalidad del 5,9% frente al 21% del grupo control. Especialmente llamativo ha sido el efecto de la amantadina en aquellos pacientes cuyo cuadro estaba en relación con la supresión de dicho fármaco.^{50, 160} Kornhuber y cols. evidencian un agravamiento de la enfermedad psiquiátrica de base en dos de los cuatro pacientes tratados con amantadina por SNM.¹⁶¹ Weller y Kornhuber consideran que las débiles propiedades dopaminérgicas de la amantadina no explican su eficacia tanto en la enfermedad de Parkinson, como en el SNM. Para estos autores el bloqueo de la transmisión dopaminérgica en el SNM lleva a un estímulo de la transmisión glutamatergica, que es revertido por la administración de antagonistas del glutamato (receptor NMDA N-Metil-D-Aspartato) tales como amantadina o nemanadina.^{162.}

163

1.5.2.2.- Dantroleno

El dantroleno es un derivado hidantoínico utilizado como relajante muscular en el tratamiento de la espasticidad y de la hipertermia maligna de la anestesia. Su principal mecanismo de acción parece relacionado con la inhibición del mecanismo de excitación-contracción en el músculo esquelético mediante el secuestro de calcio en el retículo sarcoplásmico; si bien Nisijima, estudiando los niveles de ácido homovanílico (HVA) y ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en el LCR de nueve casos de SNM, sugiere que el dantroleno influye en el metabolismo central dopaminérgico en la fase activa del síndrome, mejorando el descenso de actividad dopaminérgica.¹⁶⁴

En el SNM se ha utilizado para disminuir la rigidez, el metabolismo muscular y la producción de calor. Está disponible para su uso parenteral (IV) y oral.⁴ La dosis utilizada para tratar el SNM oralmente es de 100 a 300 mg/día en dosis divididas durante 1 a 3 días.^{41, 151} Si la administración oral no es posible puede darse por vía IV en dosis de 0,25 mg/Kg cada 6 horas, que puede incrementarse hasta 3 mg/Kg cada 6 horas.¹⁶⁵ Una vez alcanzado el control de la temperatura y la rigidez puede sustituirse por dantroleno oral. Los principales efectos secundarios son: hepatotoxicidad -el efecto secundario más habitual- con dosis altas o prolongadas,⁴ reversible al suspender el fármaco;⁴¹ pleuropericarditis y neumonitis, igualmente reversibles con la retirada;¹⁶⁶ y, cuando se asocia con bloqueantes de los canales del calcio, relajación muscular excesiva o paro cardiorrespiratorio.⁴

Desde los primeros años de la década de los 80 se han comunicado descripciones de su eficacia en diversos casos de SNM.^{87, 167, 168, 169} En algunos se ha descrito una gran rapidez en la disminución de la hipertermia y de la rigidez,¹⁷⁰ o de la hipertermia y del nivel de CK, llevando a postular a autores como Goekoop que este fármaco podría ayudar a mejorar el pronóstico del

síndrome.^{171, 172} Aunque en teoría, el uso complementario de un agonista dopaminérgico de acción central como la bromocriptina y un relajante muscular periférico como el dantroleno, podría ser el tratamiento ideal para el SNM y,¹⁷³ de hecho, existen comunicaciones como la de Granato en la que un paciente presenta una rápida apirexia y disminución de la CK tras el tratamiento con dantroleno, persistiendo temblor, rigidez y obnubilación que mejoraron con la adición de bromocriptina;¹⁷⁴ sin embargo Sakkas no pudo demostrar ninguna ventaja del tratamiento combinado, respecto a cada uno de los fármacos por separado.¹⁵³

Recientemente Shader ha propuesto que el azumoleno, un compuesto relacionado estructuralmente con el dantroleno y con mucha mejor solubilidad que éste, sea investigado en modelos animales que puedan llevar a estrategias de uso más sencillo en el SNM.¹⁷⁵

1.5.2.3.- Otros fármacos

*Benzodiacepinas: Las benzodiacepinas han sido recomendadas por autores como Rosebush para el tratamiento de la ansiedad acompañante al desarrollo del SNM.⁸ En algunos de los casos de Harsch disminuyó la rigidez,⁶³ habiendo sido empleadas también en otras comunicaciones.¹⁷⁶ Lew y cols., han propuesto que el diazepam pueda actuar sobre los mecanismos patogénicos del síndrome: ejerciendo un efecto dopaminérgico indirecto mediado por vías de feed-back GABAérgicas dentro de los centros nigroestriatales y mesolímbicos, descendiendo la tasa del turnover estriatal de dopamina y revirtiendo los incrementos inducidos por clorpromazina o haloperidol en el turnover de la dopamina.¹⁷⁷

*Relajantes musculares: El pancuronio se ha usado, bajo ventilación mecánica, para controlar la rigidez marcada.¹⁴⁷

*Nitroprusiato sódico: Se ha utilizado para el control de la HTA, disminuyendo también la hipertermia, en un paciente con una vasoconstricción acusada que no había respondido al dantroleno.⁶⁹

*Anticolinérgicos: En general no se considera que sean útiles para el tratamiento o la prevención del síndrome, pudiendo contribuir a la hipertermia y el delirio.^{4, 6, 63}

*Calcio antagonistas: El tratamiento con nifedipino pudo contribuir al éxito del tratamiento en un caso en que no hubo respuesta a dantroleno y agonistas.¹⁷⁸

Algunos autores han comunicado sus pautas de tratamiento farmacológico del síndrome:

Mueller recomienda el comienzo inmediato de tratamiento en aquellos pacientes:

A. que estando sintomáticos presentan elevaciones de la CK sérica o de la mioglobina urinaria.

B. que habiendo recibido neurolépticos o habiéndoseles retirado los agonistas dopaminérgicos presentan de manera persistente problemas progresivos de fiebre, rigidez muscular, inestabilidad autonómica y/o signos significativos del SNC sin elevaciones demostrables de la CK sérica o de mioglobina en orina. Si estas determinaciones de laboratorio son normales y los síntomas iniciales remiten con prontitud, el autor no inicia tratamiento pero mantiene una vigilancia estrecha.

Los pacientes que son capaces de deglutir deben recibir bromocriptina, 5 mg/8 horas. Si no se obtuviese alivio con esta dosis debe incrementarse rápidamente

a 20 mg/6 horas. La primera indicación de éxito con la bromocriptina suele ser la mejoría sintomática referida por el paciente. Las determinaciones de la TA diastólica, diuresis, otros signos vitales y CK diaria, así como de aquellas otras funciones alteradas deben constituir una evaluación objetiva del éxito o fracaso del tratamiento. La dosis de bromocriptina puede aumentarse diariamente en 5 mg/8 horas, salvo que se obtenga una rápida respuesta habitualmente en dos a cuatro horas. Una vez alcanzada una respuesta positiva, esta dosis debe continuarse durante 10 días y entonces suprimirse gradualmente a lo largo de otra semana.

Si el deterioro del paciente es tal que la administración de terapia oral no es posible debe administrarse dantroleno IV, comenzando a una dosis de 0,25 mg/Kg cada 6 horas, que puede incrementarse hasta 3 mg/Kg cada 6 horas, aunque no suele ser necesario. Como alternativa al dantroleno IV puede administrarse la bromocriptina por sonda nasogástrica.¹⁶⁵

Gratz y cols, del grupo de Levinson, fundamentan la estrategia de tratamiento en su concepto del SNM como cuadro heterogéneo, donde hay un espectro de procesos; por ello su abordaje terapéutico se basa en la farmacología de los neurolépticos y en datos clínicos empíricos basados en su propia práctica, considerando que, con frecuencia, es difícil determinar si ciertos estados fisiológicos son consecuencia o verdaderos factores desencadenantes.

El esquema de manejo que proponen es el siguiente:

A. Si la temperatura del paciente es inferior a 38,3°C, recomiendan tratamiento vigoroso con anticolinérgicos, mientras se contrasta la necesidad psiquiátrica de neurolépticos frente a sus riesgos médicos. Dado que la rigidez severa del SNM es representativa de los efectos extrapiramidales severos de bloqueo dopaminérgico, los autores no encuentran razón para retirar los anticolinérgicos si

no hay una temperatura más alta. Los neurolépticos pueden ser detenidos bajo criterio clínico aún durante circunstancias en que la temperatura es inferior a 38,3°C.

B. en caso de síntomas extrapiramidales severos (SEP) con temperaturas iguales o mayores de 38,3°C, recomiendan suspender los neurolépticos, tratar con anticolinérgicos y agonistas dopaminérgicos. En caso de mala respuesta a los agonistas dopaminérgicos sugieren un breve ensayo con dantroleno y/o benzodiazepinas. El dantroleno no debe ser mantenido durante períodos prolongados (superiores a 60 días) dado que aumenta el riesgo de hepatotoxicidad).

C. en casos de hiperpirexia extrema (superior a 39,4°C), se debe considerar el ingreso en UCI u otro soporte médico. Las temperaturas extremas se han asociado con daño cerebeloso o a otro nivel encefálico potencialmente irreversibles, si no se tratan agresivamente.

D. en un paciente con SEP severos sin fiebre los autores recomiendan el uso agresivo de medicación anticolinérgica, simultáneamente con la consideración de la necesidad psiquiátrica de los neurolépticos frente a sus riesgos. En todos los casos en que haya compromiso severo de la deglución, respiración o movilidad física deben suspenderse los neurolépticos, continuándose con los anticolinérgicos durante siete días tras la supresión de los mismos. Si los anticolinérgicos no tienen éxito después de dos o tres dosis, deben añadirse agonistas dopaminérgicos, mientras se monitorizan las constantes vitales. En ocasiones los SEP severos tardan varios días en resolverse aún tras la supresión de los neurolépticos y la adición de anticolinérgicos.

E. si los SEP severos son suficientemente intensos o de duración prolongada y, especialmente, en presencia de acatisia o agitación, la combinación de exceso de

producción de calor e interferencia con los mecanismos de control hipotalámicos pueden producir un síndrome de SNM.¹⁷⁹

1.5.3.- Terapia Electroconvulsiva (TEC)

Dadas las similitudes entre la catatonía maligna y el SNM, y ante la eficacia del TEC en los cuadros catatónicos,¹¹⁶ se ha utilizado también este tratamiento en el SNM.¹⁸⁰ Así, Addonizio, después de una revisión de 14 casos de la literatura, a la que aporta tres casos propios, concluye que el TEC puede ser un tratamiento efectivo para el paciente persistentemente psicótico y agitado en el que es difícil identificar si el desorden subyacente es un SNM o un estado catatónico potencialmente letal y en aquellos casos donde parece existir un riesgo significativo de recurrencia del SNM al reanudar neurolépticos.¹⁸¹ Aizenberg considera que cuando se necesita un buen control rápido del trastorno psiquiátrico la combinación de TEC con un antipsicótico de baja potencia es una buena opción.¹⁸² Se ha comunicado, también, buena respuesta al TEC tras el fracaso de otros esquemas terapéuticos del síndrome.¹⁸³

Se han descrito casos de parada cardiorrespiratoria durante el TEC en una paciente que con posterioridad fue capaz de tolerar esta terapia, lo que sugeriría que el TEC es un procedimiento de riesgo durante el SNM pero no con posterioridad.¹⁸⁴ Fink y cols. consideran que la mortalidad histórica asociada con tratamiento con un fármaco específico (dantroleno o bromocriptina) es del 10% y que la asociada con TEC es similar, destacando los autores que las muertes con TEC se asociaron con el uso continuado de neurolépticos durante el tratamiento.¹⁸⁵

1.6.- RETRATAMIENTO Y RECURRENCIA

Después de su recuperación del SNM, los pacientes pueden precisar tratamiento con neurolépticos debido a la reaparición de su sintomatología psiquiátrica de base. Distintos autores han publicado sus experiencias con la reintroducción de los neurolépticos, recomendando una estrecha monitorización de los signos vitales (en especial de la temperatura) cuando se reinicia dicha medicación;¹⁸⁶ la existencia de una CK normal, un estado de hidratación normal y una monitorización hospitalaria de la reinstauración de estos fármacos.⁶³ Shalev y Munitz, tras encontrar en su revisión de la literatura recurrencia en seis de ocho pacientes a los que se reintrodujo el mismo neuroléptico, mientras que en nueve de 10 casos en que se administró un fármaco de menor potencia como la tioridazina no se habían apreciado problemas, sugieren que fármacos menos potentes o sustitutivos, como el litio, pueden emplearse inmediatamente tras el SNM; no excluyen, sin embargo, la posibilidad de reutilización del mismo medicamento a una dosis de carga menor. Con respecto a las indicaciones para la terapéutica neuroléptica a largo plazo en los pacientes que una vez han presentado SNM, para Shalev y Munitz: la información disponible no indica que tengan vulnerabilidad a un fármaco específico, sino que han demostrado una sensibilidad específica a los efectos bloqueadores de los neurolépticos sobre la dopamina; por tanto las dosis deben ser incrementadas muy cuidadosamente eligiéndose neurolépticos de baja potencia en el curso de la enfermedad.⁶ Susman y Addonizio, tras revisar cuatro casos suyos y la literatura, consideran que los pacientes pueden volver a desarrollar SNM durante episodios subsecuentes de enfermedad aguda cualquiera que sea el neuroléptico utilizado y están en mayor riesgo cuanto más graves se encuentren. Dado que la cantidad absoluta de bloqueo dopaminérgico se correlaciona probablemente de manera directa con el riesgo de SNM y por ello igualmente con el riesgo de recurrencia del mismo, el reinicio de neurolépticos antes de la resolución completa de un episodio de SNM o mientras persisten los niveles séricos de un neuroléptico podría aumentar el riesgo

de recurrencia. De manera similar, para estos autores, dosis pequeñas de neurolépticos poco incisivos probablemente es el tratamiento más seguro, debiendo evitarse el uso concomitante de litio.¹⁸⁷

Otros muchos autores han debatido la posible utilidad de neurolépticos atípicos que puedan utilizarse como alternativa tras la recuperación del SNM. Así se ha considerado la posible utilidad de la clozapina¹⁸⁸ o de la molindona;¹⁸⁹ mientras que otros han demostrado que también con éstos puede aparecer el cuadro.^{190, 191, 192}

Para Wells y cols. el riesgo de recurrencia se duplica cuando los neurolépticos se reintroducen dentro de los cinco días siguientes a la recuperación de un episodio.¹⁹³ Rosebush y cols. reintrodujeron medicación neuroléptica a 15 pacientes que habían presentado un SNM, lo que se realizó sin problemas en 13 de ellos (87%), lo que indicaba que no tenían una intolerancia inherente a los mismos. La elección de un neuroléptico de menor potencia o dosis que el que precipitó el cuadro original no tuvo relación significativa con el éxito de la reintroducción. Sin embargo, evidenciaron una relación altamente significativa entre el tiempo de reintroducción de los neurolépticos tras el episodio previo de SNM y el éxito de la misma, lográndose sin problemas reseñables en virtualmente todos los casos en que se hizo tras un intervalo de al menos dos semanas desde la resolución del episodio previo de SNM, mientras que la tolerancia fue mala cuando la reintroducción fue anterior a este lapso de tiempo; aún así en tres de sus casos se produjeron recidivas de 7 a 24 meses tras el episodio.¹⁹⁴

Pope y cols. realizan un seguimiento a largo plazo de los 20 pacientes que habían experimentado episodios indicativos de SNM entre 1983 y 1990 en su centro. El principal hallazgo del estudio fue que 11 (55%) de los 20 pacientes fueron sometidos a nuevo tratamiento con neurolépticos, llevando acumulados, en conjunto,

más de 16 años de nueva exposición a estos fármacos sin recurrencias del síndrome. Es más, 14 (70%) de los 20 pacientes habían acumulado colectivamente más de 71 años de exposición a neurolépticos antes del desarrollo del caso índice de SNM, y sólo uno de estos pacientes había presentado un episodio de posible SNM durante este período previo. Para los autores estos hallazgos sugieren que la predisposición individual al SNM puede contribuir sólo modestamente al riesgo del síndrome: los individuos predispuestos no manifiestan SNM de manera regular o predecible ante la exposición a neurolépticos y pueden tomar, durante años, estos fármacos sin desarrollar un episodio. En apariencia, se requieren importantes cofactores para el desarrollo de un episodio en un momento particular del tiempo, aunque la naturaleza de los mismos sea incierta. Estos cofactores podrían incluir: el uso extenso de inyecciones IM (tanto preparaciones depot como no-depot), agitación, deshidratación y compromiso previo del SNC.¹⁹⁵

1.7.- PATOGENIA

El compromiso de la dopamina parece el punto clave en la patogénesis del SNM, tanto en aquellos casos debidos al uso de neurolépticos como en los que aparecen tras la retirada de agonistas dopaminérgicos.¹¹¹ De hecho, como se ha comentado con anterioridad, algunos autores han propuesto como denominación más correcta la de "Síndrome hipodopaminérgico de hiperpirexia".⁵¹

La función de los neurolépticos como antagonistas D₂ de la dopamina ofrece una explicación lógica del SNM inducido por estos fármacos; sin embargo no queda claro por qué sólo se desarrolla en determinadas ocasiones.^{2, 4} Parece que las interacciones o los desequilibrios entre la dopamina y otros neurotransmisores pueden estar involucrados; así como alteraciones en el segundo mensajero o cambios en la

sensibilidad del receptor que podrían justificar el inicio de los episodios idiopáticos de SNM.¹¹¹

1.7.1.- Mecanismos dopaminérgicos

Aunque los mecanismos subyacentes al desarrollo del SNM continúan siendo poco claros, parece evidente el bloqueo de los receptores dopaminérgicos inducido por los neurolépticos.¹¹¹ Pese a sus diversas acciones farmacológicas, todos los neurolépticos tienen en común el bloqueo de los receptores dopaminérgicos D₂; existiendo una correlación clínica entre la potencia de un neuroléptico como antagonista D₂ y su asociación con el desarrollo de SNM,² así como una utilidad de los agonistas dopaminérgicos en el tratamiento del síndrome.¹⁰¹ Otras evidencias adicionales derivan de la aparición de cuadros tipo SNM en diversas condiciones que aparecen tras manipulaciones farmacológicas que conducen a una disminución de la actividad dopaminérgica, como son: la deplección de los pools de almacenamiento de dopamina inducida por alfa-metiltirosina, tetrabenazina y reserpina; la retirada de agonistas dopaminérgicos en la enfermedad de Parkinson; el tratamiento con benzamidas sustituidas como la metoclopramida; y durante episodios de "congelación" en los pacientes parkinsonianos tratados con levodopa.¹¹¹

Varios autores han comunicado elevaciones de metabolitos de la dopamina en LCR consistentes con bloqueo dopaminérgico postsináptico.^{196, 197} Así, Nisijima y cols., tras estudiar los niveles de ácido homovanílico (HVA), ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), noradrenalina (NA) y 3-metoxi-4-hidroxifeniletilenglicol (MHPG) en el LCR de 8 pacientes con SNM, durante la fase activa del síndrome y durante su recuperación; encuentran que, en comparación con los niveles en sujetos normales, los niveles de HVA son significativamente menores en los pacientes con SNM activo, hallazgo que apoya la teoría del bloqueo dopaminérgico en la fisiopatología del SNM.¹⁹⁷ En una comunicación posterior, estos mismos

autores, evidencian que el dantroleno influye en el metabolismo central dopaminérgico en la fase activa del SNM, mejorando el descenso de actividad dopaminérgica.¹⁶⁴

Se ha encontrado en el examen histológico cerebral, de un paciente fallecido tras un episodio de SNM, un bajo contenido de melanina en las neuronas de la sustancia negra. Dado que la neuromelanina en la sustancia negra es el producto terminal de la degradación noenzimática de la dopamina -la cantidad de melanina depende probablemente de la cantidad total de dopamina producida durante la vida- los autores concluyen que la producción de dopamina debió haber sido baja en el caso descrito.¹⁹⁸

La aparición espontánea de cuadros superponibles al SNM en pacientes con enfermedad de los ganglios basales como el Hallervorden-Spatz, proceso infrecuente autosómico recesivo en que se ha identificado una deficiencia dopaminérgica en la sustancia negra y sus proyecciones estriatonígricas, apoya la hipodopaminergia como factor patogénico del desarrollo del síndrome.¹⁹⁹

Distintas observaciones sugieren que la dopamina tiene un importante papel en la termorregulación a nivel central. Así se ha podido comprobar que la hipotermia inducida por D-anfetamina (en ratas) es mediada por la liberación de dopamina de las neuronas cerebrales, siendo bloqueada en las ratas pretratadas con pimozida (25 mg/Kg), haloperidol (2 mg/Kg) o ditrán (JB-329, 4 mg/Kg) -drogas que bloquean los receptores de la dopamina cerebral- lo que sugiere que la respuesta hipotérmica a la D-anfetamina está mediada por la liberación de dopamina de las neuronas cerebrales.²⁰⁰ En otro estudio experimental, el hidrocloreuro de amantadina produjo una caída dosis-dependiente en la temperatura rectal en el ratón. Esta respuesta fue antagonizada por el haloperidol, que en si mismo produjo cierta hipotermia, y por el pretratamiento con alfa-metil-p-tirosina.²⁰¹

Aunque la hipertermia atribuible a la alteración de la termorregulación condicionada por neurolépticos fue inicialmente descrita en cuadros de golpe de calor.¹²⁸ Esta alteración también parece involucrada en la génesis de la hipertermia del SNM; sin embargo en éste, el exceso de calor parece ser debido al hipermetabolismo del músculo esquelético consecuencia de la rigidez muscular extrapiramidal inducida por los neurolépticos y, posiblemente, por efecto directo de estos fármacos sobre el músculo.¹¹¹

La hipodopaminergia que afecta las vías nigroestriatales de la dopamina podría ser responsable de la rigidez muscular esquelética en el SNM. La rigidez se produce cuando tanto los grupos musculares agonistas como antagonistas reciben un feed-back positivo continuo. El neostriado proyecta impulsos inhibitorios relacionados con el movimiento, mediados por el ácido gamma-aminobutírico (GABA), hacia la pars reticulata de la sustancia negra y el globus pallidus medial. La dopamina facilita esta actividad inhibitoria mediada por el GABA, mientras la acetilcolina (ACh) ejerce un efecto opuesto. La pars reticulata de la sustancia negra y el globus pallidus medial funcionan como un núcleo único, proyectándose sobre las células tálamocorticales involucradas en la regulación del tono muscular. Una disminución de la transmisión dopaminérgica nigroestriatal podría suprimir la transmisión inhibitoria mediada por el GABA del neostriado a la pars reticulada de la sustancia negra y globus pallidus medial, desinhibiendo así los núcleos talámicos ventral anterior y ventrolateral y sus proyecciones a la corteza prefrontal y motora con la rigidez resultante.¹¹¹

El mutismo, las alteraciones de la conciencia y la acinesia en el SNM pueden ser consecuencia de alteraciones en la transmisión dopaminérgica mesocortical. El mutismo acinético, condición que en ocasiones se confunde con el SNM, ha sido atribuido al daño del sistema reticular activador mesencefálico-diencefálico o de proyecciones del sistema reticular activador hacia el córtex cingulado anterior. En

la rata ha sido identificada una vía dopaminérgico mesocortical directa al córtex cingulado anterior, que posiblemente existe también en el ser humano. La localización anatómica de esta vía se correlaciona estrechamente con la distribución de las lesiones asociadas con mutismo acinético. Esto apoya un papel patogénico para la interrupción de esta vía dopaminérgica mesocortical en la génesis de la acinesia, disminución de la alerta y mutismo en el mutismo acinético y, por extensión, en el SNM.¹¹¹

Las neuronas dopaminérgicas hipotalámicas parecen involucradas en la disfunción autonómica del SNM. Estas neuronas han sido identificadas en cuatro regiones del hipotálamo (A11-A14). Las del grupo A14 tienen un papel clave en la termorregulación. Las del grupo A11, localizadas en el hipotálamo dorsal, hipotálamo posterior y tálamo caudal dan origen a la vía dopaminérgica diencefaloespinal. Esta vía facilita inervación dopaminérgica a la columna intermediolateral que media la inhibición de las neuronas simpáticas pregangliónicas. Su bloqueo produce un aumento de tono simpático consistente con las manifestaciones hiperadrenérgicas del SNM.¹¹¹

Las influencias dopaminérgicas mediadas por mecanismos reguladores autonómicos también pueden ser mediados por receptores periféricos de dopamina. Se han identificado dos subtipos de receptores periféricos de dopamina: los d_1 , postsinápticos, que favorecen la relajación del músculo liso; y los d_2 , localizados en las neuronas simpáticas postgangliónicas, que inhiben la liberación de norepinefrina de los terminales nerviosos simpáticos produciendo vasodilatación periférica y disminución de la frecuencia cardíaca. Estas anomalías en los mecanismos dopaminérgicos periféricos pueden producir disautonomía, con aumento de la excreción de adrenalina y noradrenalina manifestándose como una crisis hiperadrenérgica.¹¹¹

Aunque la hipodopaminergia puede correlacionarse con muchas de las manifestaciones clínicas del SNM, determinados hallazgos del síndrome parecen estar en relación con la modulación dopaminérgica de otros neurotransmisores como GABA, ACh y catecolaminas.

1.7.2.- Balance noradrenalina/dopamina

Muchos hallazgos del SNM sugieren que la hiperactividad del sistema nervioso simpático está involucrada en la fisiopatología del proceso. Sólo algunos estudios han examinado los niveles de catecolaminas o sus metabolitos en pacientes con SNM, no habiendo sido los resultados concluyentes. Gurrera y cols. estudiaron los metabolitos de catecolaminas urinarias obtenidos durante el curso del SNM en relación con los signos y síntomas comunicados del síndrome, encontrando relaciones estadísticamente significativas entre mediciones simpatoadrenomedulares y hallazgos de SNM como: CK, agitación y sed. El sistema nervioso simpático es la fuente más probable de las determinaciones simpatoadrenomedulares elevadas en esta muestra, pero no se puede descartar la involucración de la médula suprarrenal. El sitio primario de disregulación del sistema nervioso simpático es desconocido, y puede afectar estructuras centrales (hipotálamo) o periféricas (arco simpático reflejo). Para los autores, el aumento de las catecolaminas urinarias y sus metabolitos son un hallazgo frecuente, pero inconstante del SNM; siendo, así mismo probable que la hiperactividad del sistema nervioso simpático contribuya al cuadro de SNM.¹²⁶

Como refiere Mann en su revisión sobre la patogénesis del síndrome, se ha sugerido que el uso concomitante de antidepresivos tricíclicos, en los pacientes tratados con neurolépticos, pueda incrementar la frecuencia de SNM, habiéndose recogido: elevación marcada de catecolaminas urinarias y plasmáticas en un paciente tratado con doxepina y haloperidol; exceso relativo de noradrenalina en relación con dopamina en pacientes que, tratados con neurolépticos, reciben tricíclicos; estado

hiperadrenérgico inducido por tricíclicos que, acompañado por un bloqueo de los receptores dopaminérgicos, podría aumentar el cociente noradrenalina/dopamina facilitando, de este modo, el desarrollo de SNM; así mismo, la agitación, tanto endógena como facilitada por antidepresivos, podría ser secundaria a un aumento de catecolaminas distintas de la dopamina en relación con ésta, lo que facilitaría el desarrollo de SNM en pacientes tratados con neurolépticos.¹¹¹

1.7.3.- Balance serotonina/dopamina

La serotonina influye en la termorregulación,²⁰² el comportamiento motor y las funciones autonómicas y neuromusculares.¹¹¹ En la actualidad existen claras evidencias de la importante relación entre los sistemas serotoninérgicos y dopaminérgicos. Se cree que existen proyecciones hipertérmicas mediadas por dopamina que conllevan la activación secundaria de la serotonina y no son bloqueadas por el haloperidol. Habitualmente las proyecciones hipertérmicas son menos potentes que las hipotérmicas; sin embargo, el bloqueo por neurolépticos de las proyecciones hipotérmicas dopaminérgicas sensibles al haloperidol puede desenmascarar la actividad en las proyecciones hipertérmicas dopamino-serotoninérgicas, contribuyendo aún más a la elevación de la temperatura.¹¹¹

Nisijima encuentra una disminución significativa de los niveles de 5-HIAA en los pacientes con SNM en relación con el grupo control, lo que sugiere una relación entre el desarrollo de SNM y una alteración en el metabolismo de la serotonina.¹⁹⁷

Fármacos que aumentan la actividad serotoninérgica y pueden contribuir al SNM cuando se administran simultáneamente con los neurolépticos incluyen litio, dietilamida del ácido lisérgico, fenfluramina y combinaciones de antidepresivos tricíclicos e IMAOs. Es más, los cambios fisiológicos en la función serotoninérgica

relacionados con el comienzo de trastornos del comportamiento o de la esquizofrenia podrían predisponer a los pacientes tratados con neurolépticos al SNM de manera independiente a la exposición a los antagonistas de la serotonina.¹¹¹ Otani, a propósito de un caso precipitado por amoxapina en un paciente con SNM previo, sugiere que un bloqueo dopaminérgico suficiente explica la patogénesis del SNM y que los papeles facilitadores de noradrenalina y serotonina son insignificantes.²⁰³

1.7.4.- Segundos mensajeros y SNM

La ocurrencia idiosincrásica del SNM sugiere la involucración en la patogénesis de sistemas intracelulares de segundos mensajeros. Se cree que pueda existir una alteración de la regulación del calcio en la puesta en marcha de episodios de SNM. El calcio, además de tener una función de segundo mensajero, está relacionado con el AMPc, cuya formación supone un mecanismo crucial por el que la dopamina altera diversos eventos celulares a nivel de sus dianas postsinápticas.¹¹¹

La estimulación de los receptores D₁ de la dopamina aumenta la formación del AMPc, mientras que la de los receptores D₂ inhibe la producción del mismo. El calcio transportado al interior neuronal desde el espacio extracelular se une con la calmodulina -proteína fijadora del calcio-, que activa la adenilciclase, incrementando de este modo la producción de AMPc. La disminución del calcio intracelular se asocia con una inactivación de la adenilciclase y descenso del AMPc.

Los neurolépticos pueden alterar la producción normal de calcio neuronal, interfiriendo con la función de segundo mensajero del calcio, bien mediante el bloqueo de la unión de la calmodulina a la membrana, bien afectando el calcio intracelular a través del bloqueo de los canales del calcio dependientes de voltaje.^{111,204}

Se ha comprobado que se producen descensos en el calcio del LCR durante la agitación psicótica aguda o la manía.²⁰⁵ También se ha visto que los aumentos en el sodio sérico y del LCR que se asocian a la deshidratación y la agitación que con frecuencia preceden al desarrollo del SNM, pueden asociarse con un descenso del calcio intraneuronal; habiéndose postulado que la alteración inducida por neurolépticos en la formación de AMPc, junto con la alteración en el AMPc atribuible al descenso de la concentración de calcio intraneuronal -consecuencia de la agitación y deshidratación-, podrían facilitar el desarrollo de un SNM.¹¹¹

El descenso del calcio intraneuronal, asociado a la agitación y deshidratación, puede actuar sinérgicamente con las fenotiazinas para desencadenar un episodio de SNM. Por otra parte el litio, en concentraciones similares a las terapéuticas, inhibe la inositol-1-difosfatasa, con el consecuente aumento de inositol-1-fosfato. De modo que la coadministración de litio y neurolépticos puede producir efectos sinérgicos sobre el sistema de segundos mensajeros del fosfoinositol, justificando el discutido papel del litio en el SNM. El litio puede inhibir la adenilciclase dopamino sensible, teniendo efectos sinérgicos con los neurolépticos en la alteración del sistema de segundos mensajeros del AMPc.¹¹¹

1.7.5.- Cambios en la sensibilidad del receptor dependientes de estado y SNM

Factores dependientes de estado asociados con determinadas condiciones psiquiátricas han sido invocados como coadyuvantes del desarrollo del síndrome por autores como Rosebush, quienes encontraron que el SNM es más frecuente en pacientes con trastornos afectivos. En estos pacientes se evidencia una vulnerabilidad dependiente de estado a la toxicidad por litio y a discinesias por neurolépticos, posiblemente relacionadas con cambios en la sensibilidad del receptor. La existencia de agitación previa al desarrollo de SNM, para estos autores, puede representar la existencia de acatisia no diagnosticada, que puede condicionar una predisposición

dependiente de estado al desarrollo de SNM.⁸ La comunicación, por este mismo grupo, de hiposideremia coincidiendo con el desarrollo del síndrome, les lleva a proponer que los niveles bajos de hierro sérico en el SNM pueden participar realmente en la fisiopatología del proceso, de modo que este súbito descenso de la sideremia contribuya a la presentación clínica del SNM interfiriendo con la función de los receptores D₂ de la dopamina.⁷⁸ White y cols. consideran que el bajo nivel de hierro sérico, a través de una hipofunción inducida del receptor D2, aumenta la susceptibilidad a la acatisia en pacientes que toman medicación antipsicótica. Es posible que los bajos niveles de hierro sérico preexistentes en los pacientes con SNM predispongan a éste mediante la reducción numérica y funcional de los receptores D2.^{79, 80}

La hipótesis reitutiva de Friedhoff ha sido invocada por Fricchione para explicar el modo en que la hiperdopaminergia de la psicosis puede acabar en la hipodopaminergia del SNM.¹¹⁴ Según esta hipótesis el sistema dopaminérgico protege contra la aparición de síntomas psicóticos mediante la down-regulation de los receptores de dopamina ante eventos psicológicos o biológicos que tienden a la desestabilización del sistema. El sistema dopaminérgico puede estabilizar la homeostasis mediante down-regulation de su propia función. En algunos pacientes esta regulación es suficiente para mantener un estado no psicótico; sin embargo, el factor agresor puede ser tan severo que su propia regulación no sea suficiente para controlar la psicosis. En algunos otros, el tratamiento con neurolépticos, a través de un mayor descenso en la actividad dopaminérgica, ayudará a la remisión de los síntomas; otros, sin embargo, no se beneficiarán del tratamiento neuroléptico. Si la psicosis continua, la progresiva down-regulation de los receptores dopaminérgicos hipotalámicos, nigroestriatales y mesocorticales, conjuntamente con el bloqueo de los receptores dopaminérgicos condicionado por los neurolépticos puede disparar la catatonía inducida por los neurolépticos (SNM).¹¹⁴

II.- OBJETIVOS

2.1.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es, como hemos revisado en el capítulo anterior, un proceso relativamente frecuente y potencialmente mortal, que se desarrolla en algunos pacientes bajo tratamiento neuroléptico o a los que se suspenden fármacos agonistas dopaminérgicos.

La importancia del reconocimiento temprano de esta entidad radica en la disminución significativa de la mortalidad que se aprecia con las medidas de tratamiento adecuado, en especial cuando se instauran precozmente,^{42, 165} hecho aún más importante teniendo en cuenta su resolución habitual sin secuelas.¹⁰⁰

2.2.- ALGUNAS CUESTIONES SIN RESPUESTA

En nuestro país, salvo comunicaciones aisladas del síndrome basadas en diversos aspectos concretos del mismo,^{68, 80, 107, 108, 133, 159, 183} y breves descripciones de varios casos comunicados en congresos,^{206, 207} sólo existe un estudio donde se describe la frecuencia del SNM. En este estudio, realizado por Rivera y cols. en el hospital Valme de Sevilla, se comunican: la frecuencia del síndrome, en un período de tres años de seguimiento; la descripción de los principales hallazgos clínico-biológicos; y la alta tasa de mortalidad de sus casos, que relacionan con el escaso conocimiento del cuadro y el consecuente retraso diagnóstico y de adopción de medidas terapéuticas.¹⁷

Por otra parte, tanto en la mencionada serie de Rivera como en otras comunicaciones aisladas, se recalca la importancia del reconocimiento precoz del síndrome, dado que, como se ha expuesto en el capítulo de revisión (pag 54), es uno

de los principales factores determinantes del pronóstico del mismo. En este sentido, la escasa descripción en los libros de uso habitual en Psiquiatría, Medicina Interna y Neurología, reconocida como insuficiente hace una década,² podría seguir siendo, actualmente, una de las causas del relativo desconocimiento del cuadro que conlleva un retraso diagnóstico.

En nuestro medio no se ha realizado ningún estudio en el que se hayan podido comprobar: la frecuencia de aparición del síndrome en un período de observación superior a tres años; y la eficacia del conocimiento y tratamiento precoz del cuadro sobre la disminución de su morbi/mortalidad, como se ha preconizado en otros sitios.

Tras el fallecimiento de una paciente que presentó un cuadro de hiperpirexia, diaforesis y rigidez, después del incremento de la dosis de neurolépticos, con que era habitualmente tratada, por empeoramiento de su cuadro psicótico crónico y que, retrospectivamente se consideró debido a un SNM; se procedió a difundir entre el personal médico y de enfermería de los Servicios de Psiquiatría y Medicina Interna de los centros de la Diputación Provincial de Toledo (Hospital Psiquiátrico Provincial y Hospital Provincial de Toledo), un protocolo de alerta sobre los principales síntomas y signos del SNM, con especial relevancia al desarrollo de fiebre en el paciente tratado con medicación neuroléptica; de modo que la difusión del conocimiento del cuadro clínico llevase a la identificación, lo más precoz posible, de los casos que se pudieran irse desarrollando, como había sido propuesto por autores como Mueller,¹⁶⁵ Keck,¹⁰ y Sternberg.⁴²

2.3.- DISEÑO

Este trabajo es un estudio transversal de casos identificados mediante un adecuado sistema de vigilancia y seguidos longitudinal o prospectivamente.

Aunque se desarrolla con mayor amplitud en el apartado de material y métodos, las diferentes partes del estudio siguen distintos diseños. Así, para la estimación de frecuencia, el cálculo del número total de pacientes en riesgo se ha realizado mediante estudio retrospectivo de las historias de los pacientes ingresados en Psiquiatría; la identificación de los casos y su seguimiento se hizo prospectivamente y sobre la revisión de los textos actuales se ha realizado una revisión descriptiva.

2.4.- OBJETIVOS CONCRETOS

Este estudio se inició en el año 1988 con los siguientes objetivos:

- 1.- Identificación de todos los casos que pudieran ser catalogados como síndrome neuroléptico maligno, desde el 1 de abril de 1988, tanto en la unidad psiquiátrica de nuestro centro, como en el propio Servicio de Medicina Interna. (A efectos de inclusión de casos y seguimiento de los mismos se ha considerado como fecha de cierre el 31 de diciembre de 1994)
- 2.- Estimación de la frecuencia de SNM en nuestro medio.
- 3.- Descripción del cuadro clínico.
- 4.- Seguimiento de los pacientes, tras el alta, y vigilancia de datos de recidiva en aquellos a los que se reintrodujeron neurolépticos.
- 5.- Evaluación del grado de concordancia de tres grupos de criterios diagnósticos habituales en nuestros casos.

6.- Revisión de textos actuales Medicina Interna, Neurología y Psiquiatría, con respecto a sus descripciones del síndrome, tratando de contestar la pregunta: ¿Puede seguir siendo la escasa representación del SNM en los textos médicos en los años 90, al igual que en los 80,² una causa de infradiagnóstico del mismo?

III- MATERIALES Y MÉTODOS

3.1.- PACIENTES

3.1.1.- Ámbito de actuación

Este trabajo se ha realizado en un ámbito de actuación doble: inicialmente y desde el 1 de abril 1988 a junio de 1989 en el antiguo Hospital Psiquiátrico Provincial de Toledo y desde finales de junio de 1989 hasta el 31 de diciembre de 1994, tras el traslado de la unidad de agudos del Servicio de psiquiatría al Hospital Provincial de Toledo (Hospital general de tercer nivel), en este Centro. Tanto el antiguo Hospital Psiquiátrico Provincial como el Hospital Provincial de Toledo, son centros dependientes de la Diputación Provincial de Toledo.

El Hospital Psiquiátrico Provincial de Toledo, de ámbito de actuación provincial, -exceptuando la zona oeste de la provincia, cubierta psiquiátricamente por una unidad de 10 camas situada en Talavera de la Reina- constaba de una unidad de hospitalización para 50 enfermos psiquiátricos agudos, con urgencia psiquiátrica funcionando durante las veinticuatro horas del día; así como una gran área de hospitalización de crónicos, con acogida para enfermos mentales de media y larga estancia, y pacientes con problemas sociales.

En el mes de abril de 1988 se pone en marcha un protocolo de sospecha diagnóstica de SNM, para el conocimiento del cuadro tanto por los médicos como por la enfermería de las diferentes unidades psiquiátricas (superponible al sistema de alerta realizado en su centro por Keck¹⁰).

3.1.2.- Definición de caso:

* Todos los pacientes tratados con medicación neuroléptica y que desarrollaban elevación de temperatura axilar $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$; rigidez; diaforesis; temblor; alteraciones vegetativas (taquicardia $\geq 100/\text{min}$, taquipnea $\geq 24/\text{min}$, alteraciones de la TA); alteraciones de la conciencia; o alteración de la deglución (especialmente, si se apreciaba una combinación de síntomas y signos): eran considerados sospechosos de SNM, iniciándose una serie de medidas destinadas a confirmar el cuadro clínico y a la prevención del desarrollo completo del mismo, que incluían: valoración inmediata por un médico psiquiatra (de plantilla o residente), quien de acuerdo al nivel de sospecha del cuadro procedía a iniciar terapia de soporte y, siempre, disminución o supresión de las dosis de neurolépticos; obtención de analítica con leucocitos, urea, iones y CK; y estudio por la unidad de Medicina Interna, siendo evaluados los pacientes en un plazo máximo de 48 horas por un médico internista.

* Para el diagnóstico se siguieron, indistintamente, los criterios de Levenson de 1985 (Ilust. 1) o los definidos por Pope and cols en 1986 (Tabla 4), que concretaban los de Levenson. Quedaron excluidos aquellos pacientes que, aun cumpliendo requisitos diagnósticos, su cuadro era causado por alguno de los siguientes: rabdomiolisis de otras causas, hipertermia maligna, reacciones distónicas severas, infección del SNC, procesos expansivos del SNC, golpe de calor (relacionado con neurolépticos), reacción alérgica, encefalopatía tóxica (reacciones al litio o estriquina, o delirio anticolinérgico), hipertiroidismo y enfermedad de Parkinson.⁷¹ Algunos de estos cuadros forman parte del diagnóstico diferencial del SNM y sólo pudieron excluirse a lo largo de la evolución clínica, por lo que ante la sospecha de SNM se adoptaron siempre medidas generales de soporte y se suspendieron o disminuyeron los neuro-

Tabla 4 Criterios operativos para el diagnóstico del SNM (Pope).

Se requieren los siguientes tres puntos para un diagnóstico definido.

1. Hipertermia: Temperatura oral igual o superior a 37,5°C en ausencia de otra etiología conocida.

2. Efectos extrapiramidales severos caracterizados por dos o mas de los siguientes: rigidez muscular en tubo de plomo, fenómeno de rueda dentada prominente, sialorrea, crisis oculógiras, retrocolis, opistótonos, trismus, disfagia, movimientos coreiformes, movimientos discinéticos, marcha festinante, y postura flexo-extensora.

3. Disfunción autonómica caracterizada por dos o mas de los siguientes: hipertensión arterial (incremento de al menos 20 mm sobre la basal en la presión diastólica), taquicardia (al menos 30 latidos/min sobre la basal), taquipnea (al menos 25 resp/min), diaforesis profusa e incontinencia.

En diagnósticos retrospectivos, si uno de los tres puntos no ha sido específicamente registrado, aún se permite un diagnóstico como probable si se cumplen claramente los otros dos criterios y el paciente muestra uno de los siguientes signos característicos: alteración de la conciencia evidenciada por delirio, mutismo, estupor o coma; leucocitosis (mas de 15000 leucos/mm³); y nivel de CK mayor de 300 U/ml.

lépticos.

* En todos los casos que cumplían criterios de SNM se comenzó tratamiento de soporte mediante: mantenimiento hidroelectrolítico adecuado; prevención de trombosis venosa profunda (TVP), bien con heparina cálcica SC en dosis de 5000-7500 U.I cada 12 horas, bien con heparina de bajo peso molecular; cambios posicionales; nutrición enteral por sonda nasogástrica, en los casos en que la deglución era imposible o condicionaba atragantamiento; así como tratamiento adecuado de las complicaciones médicas que pudiesen apreciarse a juicio de los médicos responsables. En los enfermos en que se consideró, en un principio, el cuadro dudoso, sólo se iniciaron las medidas de soporte, además de la supresión de neurolépticos. Se asociaron a dichas medidas dantroleno (25-100 mg/6 horas P.O. o IV), y/o bromocriptina (2,5-5 mg/8 horas P.O.), y/o amantadina (100 mg/8-12 horas P.O.) desde el comienzo en los casos de diagnóstico bien definido en su inicio; o en aquellos dudosos

Ilust. 1. Criterios guía para el diagnóstico del SNM^a

<u>Mayores</u>	<u>Menores</u>
Fiebre	Taquicardia
Rigidez	T.A. anormal
Elevación de CK	Taquipnea
	Conciencia alterada
	Diaforesis
	Leucocitosis

^aLa presencia de los 3 mayores, o 2 mayores y 4 menores, indica alta probabilidad de SNM, si lo apoya la clínica.

cuando cumplieran criterios definidos o en caso de ausencia de mejoría tras 48-72 horas.

3.1.3.- Datos recogidos

De acuerdo con los trabajos de la literatura,^{5, 6, 9, 10} se recogieron datos demográficos; dosis, tipo y vía de medicación neuroléptica utilizada; temperatura; grado y tipo de rigidez; síntomas y signos de inestabilidad autonómica; cambios

en el nivel de conciencia; y alteraciones analíticas como a continuación se detalla:

A. Demográficos:

1. Edad: en años cumplidos.
2. Sexo: 1 varón, 2 mujer.

B. Medicación relacionada:

1. neurolépticos usados:

- a. dosis total de neurolépticos, en equivalentes de clorpromazina (mg/día).^{208, 209}
- b. tipo de neuroléptico y combinaciones de los mismos.
- c. uso de neurolépticos IM en los 15 días previos.
- d. uso de preparados depot frente a no depot.
- e. variaciones en la dosis en la última semana.⁶
 - (1) dosis estable.
 - (2) incremento de dosis.
 - (3) disminución de neurolépticos.

(4) reciente introducción de neurolépticos en paciente no tratado previamente con esta medicación.

2. administración concurrente de sales de litio antes del desarrollo del síndrome.

3. administración concurrente de anticolinérgicos antes del desarrollo del síndrome.

C. Situación médica:

1. presencia de signos extrapiramidales (según la escala de Simpson y Angus)²¹⁰ y tiempo en días hasta su desaparición.

a. rigidez rueda dentada: 0 ausente, 1 leve, 2 moderada, 3 marcada, 4 extrema

b. rigidez en tubo de plomo: 0 ausente, 1 leve, 2 moderada, 3 marcada, 4 extrema

c. Temblor: 0 ausente, 1 leve temblor de dedos, 2 temblor episódico de manos y brazos, 3 temblor persistente de uno o más miembros, 4 temblor corporal completo.

d. alteraciones de la marcha.

e. alteraciones de la deglución.

2. retraso mental (según DSM3R): 0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 severo, 4 profundo.

3. presencia de enfermedad cerebral orgánica (cualquiera que fuese ésta, incluyendo procesos como dependencia de alcohol o de sustancias de abuso).^{2, 6}

4. presión arterial sistólica, diastólica, e inestabilidad de la misma;⁹ frecuencia cardíaca y respiratoria. A estos efectos se analizó la más alta de entre las recogidas en las primeras 48 horas del episodio.

5. presencia de otros signos de disfunción autonómica:

a. diaforesis: 0 ausente, 1 leve-moderada, 2 prominente.

b. incontinencia urinaria: 0 ausente, 1 presente.

6. temperatura axilar máxima de las primeras 48 horas del episodio y tiempo en días hasta la apirexia.

7. alteraciones del nivel de conciencia: 0 ausentes; 1 delirio u oscilaciones; 2 mutismo; 3 estupor y 4 coma (a efectos de tabulación se ha recogido la puntuación más alta durante las primeras 48 horas).

D. Otros datos relevantes

1. fecha de ingreso y temperatura ambiental.

2. diagnóstico psiquiátrico primario: DSM III-R.²¹¹

3. existencia de trastorno afectivo frente a no afectivo.

4. aparición del cuadro durante la hospitalización psiquiátrica, frente a aparición del mismo en paciente ambulante u hospitalizado en distinta área.

E. Datos de laboratorio:

1. hemoglobina, leucocitos, plaquetas.

2. CK (UI/L) al inicio y máxima; así como tiempo en días hasta su normalización.

3. CK-MB ó aldolasa

4. urea sérica (mg/dl)

5. creatinina sérica (mg/dl)

6. sodio, potasio, cloro (mEq/L)

7. calcio, fósforo (mg/dl)

8. gasometría arterial basal

9. cultivos de orina, sangre y L.C.R

10. estudio de función tiroidea

11. ECG

12. Radiografía de tórax

13. TAC craneal

F. Tratamiento empleado:

1. Dantroleno: IV, oral y número de días hasta su supresión.

2. Amantadina y número de días hasta su supresión.
3. Bromocriptina y número de días hasta su supresión.
4. Levodopa carbidopa y número de días hasta su supresión.
5. Uso de sonda nasogástrica.

G. Datos de seguimiento:

1. Inmediato:

- a. tiempo en días desde el inicio del episodio hasta la resolución completa del cuadro y recuperación de situación basal.
- b. aparición de complicaciones del proceso y en su caso pormenorización de las mismas: neumonía, tromboembolismo pulmonar, arritmia, flebitis, aparición de derrame pleural, infección urinaria, reaparición de la fiebre tras obtenerse la apirexia y otras.

2. Tardío:

- a. reintroducción de medicación neuroléptica y, en caso de realizarse, tiempo -en días-, desde el inicio de síndrome.
- b. síntomas y signos sugestivos de recidiva (ausente, posible o definida).
- c. tasa de tratamiento en meses/persona, de aquellos casos tratados hasta la fecha de cierre del estudio.
- d. utilización de terapéutica electroconvulsiva en los pacientes tras el síndrome y presencia o no de complicaciones asociadas a ésta.

H. Otros datos

1. Se mantuvo especial atención en cuanto a la valoración de las causas de muerte en cualquier paciente ingresado en el área psiquiátrica o proveniente de la misma, cualquiera que fuera su enfermedad de base y la medicación que se estuviera utilizando previa al episodio final.

3.2.- MÉTODOS

3.2.1.- Determinaciones de laboratorio

Hasta el mes de enero de 1991 en que entró en funcionamiento un autoanalizador, la realización de las determinaciones bioquímicas se hizo de acuerdo a los siguientes métodos (se expresa entre paréntesis el intervalo de normalidad):

Por fotolorimetría (fotolorímetro Vitator DCP):

- * glucosa (fotolorimetría a punto final) (65-115 mg/dl)
- * creatinina (a punto final) (hasta 1,2 mg/dl)
- * urea (20-42 mg/dl)
- * calcio (8-10 mg/dl); fósforo (3,5-5,5 mg/dl)

Método cinético enzimático:

- * CK (hasta 80 U/L) Temperatura de incubación a 25°C
- * GOT (varones hasta 18 U/L, mujeres hasta 15 U/L)
- * GPT (varones hasta 22 U/L, mujeres hasta 17 U/L)
- * LDH (120-240 U/L)
- * F. alcalina (60-170 U/L)
- * GGT (varones 6-28 U/L, mujeres 4-18 U/L)

Fotometría de llama (Fotómetro de llama: Radiometer FLM flame photometer. Copenhagen).

- * sodio, potasio y litio (0,8-1,2 mEq/L)

A partir de enero de 1991 todas estas determinaciones comenzaron a realizarse en un autoanalizador Kodak Ektachem 500, basado en química seca; con los reactivos (sistema cerrado) de la casa Kodak.²¹² Las determinaciones de sodio, potasio y cloro se realizaron en este mismo autoanalizador mediante un método potenciométrico.

Hematología:

Hasta enero de 1991 las determinaciones del sistemático de sangre se hicieron por los siguientes métodos:

- * hemoglobina: lectura con el Hb-meter, tras hemólisis con saponina de muestra de sangre total en tubo con EDTA.
- * hematocrito: capilar por centrifugación.
- * leucocitos: recuento en cámara de Neubauer.
- * plaquetas: recuento en cámara de Neubauer.
- * recuento diferencial leucocitario: frotis de sangre periférica teñido con Giemsa.

A partir de enero de 1991 se realizaron mediante un autoanalizador Coulter JT3.

3.2.2.- Seguimiento clínico-biológico

En todos los pacientes con sospecha del síndrome se determinaron T^a, TA, F. cardíaca, nivel de conciencia, grado de rigidez, diaforesis y alteración de la deglución al menos cada 12 horas, por la enfermería de las unidades, y una vez al día por los médicos, hasta descartarse o confirmarse el diagnóstico. En la mayoría de los casos en que se confirmó éste, salvo casos leves, los pacientes fueron transferidos al Servicio de Medicina Interna, donde se evaluaron T^a, TA, F. cardíaca, nivel de conciencia, al menos cada 8 horas hasta la estabilización del

paciente, y se realizó una exploración clínica completa, al menos una vez al día, hasta evidenciarse una mejoría franca. Una vez obtenida ésta, si el paciente lo precisaba por su sintomatología psiquiátrica era, de nuevo, trasladado a la unidad de psiquiatría.

En cuanto a las pruebas de laboratorio, se realizaron sistemático de sangre, estudios de función renal, iones y CK, al menos una vez al día hasta la mejoría del paciente; considerando ésta como disminución de la hipertermia, de la rigidez, normalización de las anomalías hemodinámicas, mejoría del nivel de conciencia, normalización de la función renal y disminución de la CK. En la primera semana del episodio realizó determinación de calcio y fósforo. Se determinaron también CK-MB ó aldolasa, enzimas hepáticas, sistemático de orina en las primeras 48 horas de desarrollo del episodio y, al menos dos veces a la semana hasta su normalización.

Otras determinaciones realizadas al ingreso fueron: cultivos de sangre y orina, en aquellos casos con $T^a \geq 37,5^{\circ}\text{C}$, ECG, Rx de tórax (en la mayoría de los casos con portátil) y gasometría arterial, que posteriormente se repitieron de acuerdo con la necesidad clínica.

Durante el episodio se estudió la función tiroidea de los pacientes. Y se realizaron TAC y punción lumbar, de acuerdo con la necesidad clínica (como se efectuó en la revisión de Deng¹²).

No se utilizaron rutinariamente antibióticos al inicio, salvo complicación secundaria confirmada o fuerte sospecha de la misma.

Se recogieron los días de resolución de los siguientes síntomas o signos (días hasta la desaparición del síntoma o signo desde el día de inicio del mismo): hipertermia; rigidez en tubo de plomo; rigidez en rueda dentada; temblor;

alteraciones de la deglución. Así mismo, se determinó la duración en días desde el inicio de cada episodio hasta la obtención de la situación basal previa al desarrollo del episodio; así como el número de días desde el comienzo del episodio hasta el inicio de medidas terapéuticas activas (dantroleno, y/o bromocriptina, y/o amantadina) y el número de días que se mantuvo a cada paciente con los fármacos activos empleados.

La determinación de la temperatura ambiental se ha obtenido a través de los registros del Centro Meteorológico de Toledo, habiéndose hallado para cada episodio la media de las temperaturas máximas de los tres días anteriores al considerado día de inicio del cuadro.

3.2.3.- Análisis Estadístico

3.2.3.1.- Estimación de frecuencia

Para la valoración de la frecuencia de SNM en nuestra población se usó como numerador el número de casos identificados durante el período de estudio, tras las medidas de intensificación de vigilancia de todos los pacientes ingresados en base a la definición de caso antes expuesta, con el requisito adicional de que estuviesen hospitalizados -tanto ingresos nuevos, como reingresos- en el Servicio de psiquiatría del Hospital Provincial o, antes de la integración de éste en dicho centro, en la Unidad de Agudos del Hospital Psiquiátrico Provincial de Toledo. Se excluyeron, a efectos de esta estimación de frecuencia aquellos pacientes que desarrollaron el síndrome fuera del centro y acudieron al hospital en busca de asistencia médica.

Para el hallazgo del denominador o número total de pacientes sometidos a riesgo potencial durante dicho período, se procedió a realizar una estimación del número de pacientes tratados con neurolépticos de entre los ingresos psiquiátricos

en ese lapso de tiempo -basándose en la historia clínica como fuente de información-, cualquiera que hubiera sido su dosis o duración, como ha sido descrito por autores como Pope y Keck.^{9, 10}

Se estimaron, el número de personas y el número de personas en riesgo sobre el total de 3508 episodios de ingreso consecutivamente registrados, tanto de pacientes nuevos como de reingresos, en el Servicio de psiquiatría, entre el 1/4/1988 y el 31/12/1994. Para ello se realizó un muestreo aleatorio considerándose un tamaño muestral de 346 (para $p=q=0,50$ con un nivel de confianza del 95% y error relativo del 10%). Para este cálculo se empleó el paquete estadístico-epidemiológico del CDC (USA) EPI-6, (versión 6.02 de octubre 1994). Se procedió a la revisión aleatoria de las historias clínicas de los pacientes de 369 episodios de ingreso en el período antes mencionado, con el objetivo de determinar el porcentaje de pacientes tratados con neurolépticos entre el total de episodios atendidos. En esta revisión se determinó también el número de episodios correspondientes a reingresos frente a los de nuevos ingresos, con la finalidad de estimar el número total de pacientes que en dicho período estuvieron sometidos a tratamiento neuroléptico.

3.2.3.2.- Análisis de datos

Teniendo en cuenta las características del estudio se ha realizado fundamentalmente un análisis estadístico descriptivo.

De las variables cualitativas se ha analizado su frecuencia; de las cuantitativas se han calculado media, mediana y desviación estándar.

A efectos de análisis se han diferenciado dos grupos de pacientes: el primero de ellos cumplía tanto los criterios de Levenson como los de Pope, y ha sido denominado "grupo 1"; mientras que el otro grupo, denominado "grupo 2", sólo

cumplía uno de los grupos de criterios antes mencionados, o bien eran considerados formas leves, precoces, incompletas o atípicas. Para algunas estimaciones y cálculos de resultados, se ofrecen también los correspondientes al conjunto de los episodios.

Para establecer relación entre una variable medida en escala de intervalo y otra variable nominal de 2 clases se ha utilizado la prueba de la varianza, expresando el valor del estadístico t de Student. La homogeneidad de las varianzas se ha determinado mediante el test de Barlett; cuando éste demuestra que las varianzas de la muestra difieren se han utilizado estadísticos no paramétricos como la U de Mann-Whitney. Para el estudio de asociación entre variables cualitativas o medidas en escala nominal se han usado el estadístico χ^2 o la probabilidad exacta de Fisher de dos colas. Cuando las variables están medidas en escala de intervalo se ha empleado el coeficiente r_s de correlación de rangos de Spearman. Como nivel de significación se ha considerado una P de 2 colas $< 0,05$.

Todos los cálculos estadísticos han sido realizados con la ayuda del paquete informático EPI-6 del CDC antes mencionado y del SPSS. Los cálculos se han efectuado mediante dichas herramientas informáticas directamente sobre la base de datos con las variables antes descritas recogidas en la misma (DBase III plus).

3.2.3.3.- Análisis de concordancia

Se ha usado el coeficiente Kappa²¹³ para medir el grado de concordancia en la evaluación de cada episodio de SNM (categorías de clarificación: "definido", "probable" y "no reúne criterios") mediante la aplicación de tres conjuntos de criterios diagnósticos propuestos por Levenson, Pope et al. y Addonizio et al.; siguiendo la metodología utilizada por Gurrera en su estudio,⁹⁷ de la que forma parte la "creación" de una categoría "probable" para los grupos de criterios de Levenson

y de Addonizio y cols. equiparable a la precisada en los criterios originales del grupo de Pope.

Se han calculado tanto la concordancia global entre los tres conjuntos de criterios como entre los mismos confrontados por parejas; en este último caso se ha realizado un cálculo doble según se considerase la categoría "no reúne criterios" como una categoría de clarificación más o como ausencia de la misma. Por otro lado, en un segundo análisis, se ha determinado la concordancia de una categoría consistente en la suma de los episodios probables más los definidos frente a la de "no reunir criterios", mediante cada una de las parejas de criterios.

Se ha considerado que los valores Kappa menores de 0,4 indican una pobre concordancia por encima de la explicable por el azar, aquellos entre 0,4 y 0,75 denotan una concordancia aceptable a buena y los superiores a 0,75 son indicativos de una concordancia excelente.²¹³

3.3.- REVISIÓN DE LA LITERATURA

Para la realización de este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica en dos fases principales:

En la inicial, hasta diciembre de 1987: una recopilación bibliográfica dirigida desde artículos originales y de revisión aparecidos en la literatura.

En la fase final, hasta diciembre de 1994: la recopilación se ha realizado mediante una búsqueda informática de los cinco años anteriores en Medline, e IME; así como de la base de datos de tesis doctorales de las universidades españolas "TESEO" (Centro de proceso de datos del Ministerio de Educación y Ciencia). De esta segunda búsqueda bibliográfica, así como del seguimiento de las principales

revistas psiquiátricas durante el intervalo entre ambas revisiones, se obtuvieron igualmente artículos sobre el tema. La localización de artículos para esta revisión se ha limitado a aquellos escritos en los idiomas Español, Inglés o Francés.

Por otra parte, se procedió a la revisión del capítulo o capítulos referentes al SNM de varios textos y manuales médicos de uso habitual en las especialidades de Psiquiatría, Medicina Interna, Geriátrica, Medicina de Urgencias y Neurología, y de los que puede disponerse en las bibliotecas de los hospitales de Toledo. Estos textos han sido:

A. Psiquiatría:

1. Dunner. Current Psychiatric Therapy. 1993.⁵¹
2. Kaplan. Tratado de Psiquiatría. 1989.²¹⁴
3. Seva. Urgencias en Psiquiatría. 1993.²¹⁵

B. Medicina Interna y Geriátrica:

1. Harrison's Principles of Internal Medicine. 1994.²¹⁶
2. Farreras. Medicina Interna. 1995.²¹⁷
3. Moya Mir MS. Medicina Interna en el paciente geriátrico. 1989.²¹⁸
4. Carnevalli. Manual de Diagnóstico y terapéutica Médica. 1994.²¹⁹
5. Hazzard. Principles of Geriatric Medicine and Gerontology. 1990.²²⁰

C. Neurología:

1. Adams RD. Principles of Neurology. 1989.²²¹
2. Riley DE. Neurology in Clinical Practice. 1991.²²²
3. Joseph AB and Young RB. Movement Disorders in Neurology and Neuropsychiatry. 1992.⁶²

4. Giménez-Roldán S. Síndromes neuroléptico y pseudo-neuroléptico malignos. 1993.⁵²

D. Medicina de Urgencias:

1. Kerns WP II. Medicina de Urgencias. 1993.²²³

2. Castro García. Manual de Urgencias Médicas. 1993.²²⁴

3. Lloret J. Protocolos Terapéuticos del Servicio de Urgencias. Hospital de la Santa cruz y San Pablo. 1992.²²⁵

El objetivo de la revisión de estos textos y manuales, ha sido determinar si la descripción del SNM cubría de manera suficiente los siguientes aspectos concretos: etiología (tanto en relación con los neurolépticos, como con la retirada de fármacos dopaminérgicos); severidad potencial del cuadro (como proceso capaz de causar la muerte); reversibilidad del mismo; disminución de la frecuencia en relación con la alerta; tratamiento de soporte (aporte de líquidos, retirada de neurolépticos) y tratamiento farmacológico. Por otra parte se ha considerado si esta descripción del síndrome era práctica para ser empleada, desde un principio, en el reconocimiento y tratamiento adecuado del mismo.

IV.- RESULTADOS

4.1.- CASOS IDENTIFICADOS Y ESTIMACIÓN DE FRECUENCIA

Se han recogido 21 episodios de 20 pacientes que cumplían criterios de SNM; ocho de los cuales fueron considerados formas leves, atípicas o precoces (definidas en el apartado anterior como grupo 2); exponiéndose los resultados de ambos grupos de manera separada.

Durante el período de estudio se produjeron 3508 episodios de hospitalización de enfermos agudos en el Servicio de psiquiatría; de éstos, 1258 fueron primeros ingresos y 2250 reingresos. Se estimó mediante la revisión de historias clínicas que:

1. El porcentaje de primeros ingresos bajo terapia neuroléptica fue del 62,6%; lo que suponía 788 pacientes.
2. Cada reingreso fue hospitalizado una media de 2,5 veces durante el período de estudio; calculándose que el montante de 2250 episodios de reingreso correspondía, según esta proporción, a 900 pacientes.
3. El porcentaje de reingresos tratados con neurolépticos fue de 82,25%; lo que suponía 731 pacientes.

Así se consideró que el número total de pacientes en riesgo durante el período citado fue $1519 \pm 5\%$, cifra constituyente del denominador para el cálculo de la frecuencia estimada.

Del total de 21 episodios de SNM encontrados, 13 (61,9%) aparecieron durante la hospitalización psiquiátrica, perteneciendo ocho de ellos al grupo 1 y cinco al grupo 2.

Según estos datos la frecuencia estimada de aparición del SNM, en los pacientes tratados con neurolépticos durante la hospitalización psiquiátrica, fue de 0,526% (0,478-0,585%) considerando sólo los casos más severos (grupo 1) o del 0,8558% (0,778-0,95%) considerando el total de los mismos.

Es de destacar que de los 13 episodios identificados durante la hospitalización psiquiátrica, 11 (seis del grupo 1 y cinco del grupo 2) lo fueron durante el período 1/4/1988 a 31/12/1991; mientras que sólo dos episodios (grupo 1) se identificaron en los siguientes tres años del estudio. Extrapolando los pacientes en riesgo total en ambos períodos (831 y 688, respectivamente), las frecuencias estimadas serían 0,72% y 1,32% (grupos 1 y total, del primer período) y 0,29% (correspondiente a los dos únicos pacientes pertenecientes ambos al grupo 1 entre los que desarrollaron el cuadro durante la hospitalización en el segundo período).

4.2.- VARIABLES DESCRIPTIVAS

4.2.1.- Edad y sexo

Nuestros pacientes estaban igualmente distribuidos en ambos sexos. La edad media (Tabla 6) de las mujeres fue de 48 años (límites 17-67 años), mientras que la de los varones

Tabla 5 SNM. Distribución por sexos

Sexo	número	%
varones	10	50%
mujeres	10	50%

fue de 42,4 años (límites 22-71 años).

4.2.2.- Diagnóstico Psiquiátrico

Once pacientes tenían cuadros afectivos frente a nueve pacientes con trastornos no afectivos. Dentro del grupo 1 de pacientes la distribución fue: ocho afectivos, dos esquizofrénicos y otros tres fueron no clasificables en los apartados anteriores. En el grupo 2 se distribuyeron en: tres afectivos y cinco con otros

Tabla 6 Distribución por edad y sexo

Sexo	grado SNM	n°	Edad media	D. estándar	Rango
varones			42,4	± 13,44	22-71
	1	6	41,6	± 8,73	26-48
	2	4	43,5	± 20,30	22-71
mujeres			48,0	± 18,58	17-67
	1	7	49,4	± 17,76	17-64
	2	3	44,6	± 24,17	19-67

trastornos.

4.2.3.- Enfermedades previas

Ocho pacientes presentaban retraso mental. De éstos, siete desarrollaron un SNM considerado del grupo 1, mientras que sólo uno lo hizo del grupo 2 ($P=0,15$, probabilidad exacta de Fisher de 2 colas).

Once de los 20 pacientes presentaban enfermedad cerebral previa, evidenciándose esta circunstancia en nueve pacientes del grupo 1 frente a dos del grupo 2

Tabla 7 Retraso mental y SNM

	Retraso mental		
	ausente	leve modera- do	grave profundo
Grado SNM			
1	6	6	1
2	6	1	0

($P=0,15$, probabilidad exacta de Fisher de 2 colas), mientras que cuatro pacientes del grupo 1 y cinco del 2 no presentaban daño cerebral. De los nueve pacientes del grupo 1 con enfermedad cerebral previa, siete presentaban retraso mental, uno adicción a drogas y otro epilepsia; mientras que en el grupo 2 un paciente presentaba una dependencia alcohólica crónica y otro una demencia multiinfarto.

Como enfermedades asociadas no neurológicas, dentro del grupo 1 dos pacientes eran diabéticas, una padecía una miocardiopatía dilatada y otra era hipertensa; en el grupo 2 a una paciente le habían extirpado un melanoma cuatro años antes y otro paciente presentaba un cuadro de obstrucción crónica al flujo aéreo (OCFA). Al inicio del cuadro clínico la paciente 9 (grupo 1) recibió tratamiento antibiótico con ciprofloxacino ante la sospecha de infección urinaria que no se confirmó con posterioridad, y la paciente 12 (grupo 1) desarrolló el cuadro coincidiendo con clínica de infección respiratoria, que había sido tratada ambulatoriamente con antibióticos; de los del grupo 2: la clínica de la paciente 6 dio comienzo con una retención urinaria y la del paciente 8 con una reagudización respiratoria de su OCFA, por lo que recibió tratamiento antibiótico con cefuroxima.

La distribución de los 21 episodios a lo largo del año fue la siguiente: ocho de ellos (cuatro del grupo 1 y cuatro del 2) debutaron en el primer cuatrimestre del año, ocho en el segundo (seis y dos) y cinco (tres y dos) en el último. La temperatura ambiental media máxima en los tres días previos al desarrollo del episodio (o al día de ingreso en aquellos casos que se desarrollaron fuera del

hospital) fue de $24,1^{\circ}\text{C} \pm 8,08$ ($11,3-39,7^{\circ}\text{C}$) en el grupo 1 y de $18,5^{\circ}\text{C} \pm 8,81$ ($10,7-35,3^{\circ}\text{C}$) en el grupo 2 ($t=1,47$ $P=0,15$; U de Mann-Whitney $P=0,12$).

4.3.- FÁRMACOS IMPLICADOS

4.3.1.- Dosis de neurolépticos

Nueve de los 13 (69,2%) pacientes del grupo 1 y seis de los siete del grupo 2, habían recibido neurolépticos con anterioridad sin clínica de SNM. Dentro del grupo 1, la dosis de neurolépticos se mantuvo sin cambios en los siete días previos al comienzo del cuadro en cinco pacientes (38,4%) y se incrementó o introdujo por primera vez en los ocho restantes (61,5%); de los del grupo 2, no hubo cambios en la dosis en dos episodios (25%) (en uno de ellos se habían suspendido dantroleno y amantadina, tras un episodio anterior que se interpretó durante su desarrollo como posible SNM, y que ha sido excluido de análisis por falta de criterios) y en los otros seis (75%) se incrementó.

4.3.2.- Neurolépticos utilizados

En 11 de los pacientes del grupo 1 (84,6%) y en cinco de los del grupo 2 (62,5%) se emplearon combinaciones de neurolépticos. El haloperidol fue el fármaco más usado en ambos grupos empleándose en seis casos del grupo 1 (46,1%) y en cuatro del grupo 2 (50%); neurolépticos depot se usaron en cuatro (30,7%) y dos (25, %); y anticolinérgicos en nueve (69,2%) y tres (37,5%) de los grupos 1 y 2, respectivamente.

Tabla 8 Características del Síndrome Neuroléptico Maligno en 13 pacientes

Paciente	Edad	Sexo	Equivalentes Clorpromazina	Cambio de dosis	Fármacos	Tª ax.	Espastic/Rueda dentada*
1	48	V	190	No	Tioridazina Clorpromaz. Biperideno	38,8	2/3
2	17	M	2250	Aumento	Haloperidol Clotiapina Biperideno	38,5	4/4
3	47	V	480	Aumento	Haloperidol Dec. Flufen. Biperideno Clonazepato	38,2	1/3
4	37	V	1208	Aumento	Clotiapina Tioproperaz. Dec. Flufen. Biperideno	38,0	1/3
5	53	M	300	No	Dec. Flufen. Biperideno	37,9	2/3
6	48	V	1575	Rec. Inicio	Haloperidol Clorpromaz.	37,7	0/1
7	56	M	675	Rec. Inicio	Tioridazina PropERICIAZ.	38,8	4/4
8	64	M	225	No	Dec. Flufen. Tioridazina Viloxacina Clonazepato Biperideno	38,2	3/3
9	33	M	310	No	Haloperidol Tioridazina Biperideno	38,5	4/4
10	26	V	825	Rec. Inicio	Haloperidol Clotiapina Biperideno	39,8	1/4
11	64	M	25	Rec. Inicio	Clorpromaz. moclóbermida	38,0	2/3
12	59	M	410	No	Clorpromaz. Pimozida Litio Clonazepam	37,6	1/3
13	44	V	975	Aumento	Haloperidol Clorpromaz. Biperideno	39,5	1/3

*Espasticidad y rigidez en rueda dentada expresadas en los siguientes grados: 1) ligera; 2) moderada; 3) marcada, con dificultad para el movimiento pasivo; 4) extrema, con práctica congelación del movimiento.

En los pacientes del grupo 1 se emplearon ocho neurolépticos distintos: haloperidol en seis, clorpromazina en cinco, tioridazina en cuatro, decanoato de flufenazina en cuatro, clotiapina en tres, tioproperazina en uno, propericiazina en

Tabla 9 Características del Síndrome Neuroléptico Maligno en 13 pacientes

Paciente	*Tembor/ diaforesis	Incont.	Alt Conciencia	Deglución	T.A.	Inest. T.A.	F.C./F.Resp
1	3/2	Si	Mutismo	Alterada	150/100	Si	120/22
2	4/2	No	Oscilaciones	Normal	140/90	Si	132/35
3	2/2	Si	Mutismo	Alterada	170/115	Si	140/24
4	3/2	No	Mutismo	Alterada	110/70	Si	140/28
5	2/2	No	Normal	Normal	140/90	Si	120/26
6	0/2	Si	Estupor	Alterada	140/90	No	140/30
7	1/2	No	Normal	Alterada	190/100	Si	120/38
8	2/2	Si	Oscilacio.	Alterada	200/120	Si	140/40
9	3/1	Si	Mutismo	Alterada	80/40	Si	110/24
10	4/2	Si	Oscilacio.	Normal	150/100	Si	120/34
11	2/1	Si	Mutismo	Alterada	140/80	Si	88/22
12	3/1	Si	Oscilacio.	Alterada	200/120	Si	110/25
13	2/2	Si	Oscilacio.	Alterada	100/70	Si	140/24

* Grados de temblor: 0) ausente; 1) ligero temblor de dedos; 2) ocasional de manos o brazos; 3) persistente de uno o más miembros; 4) temblor corporal total. Grados de diaforesis: 0) ausente; 1) leve-moderada; 2) prominente.

uno y pimozida en uno. En los del grupo 2 se utilizaron seis neurolepticos diferentes: haloperidol en cuatro, tioridazina en tres, clorpromazina en dos, decanoato de flufenazina en dos, levomepromazina en uno y pimozida en uno.

Las dosis medias utilizadas -convertidas en equivalentes de clorpromazina- fueron de $726,7 \pm 638,6$ mg/día (min 25, max 2250) en el grupo 1 y $467,8 \pm 414,8$ mg/día (min 15, max 965) en el grupo 2 [U M-W $p=0,36$] (Se excluye el paciente que presentó el episodio al serle retirado el dantroleno y la amantadina). Las personas de más de 50 años desarrollaron el cuadro con dosis medias/día más bajas que las de menor edad; así dentro del grupo 1, los cinco pacientes de edad superior a los 50 años habían recibido $327 \pm 239,9$ mg/día (min 25, max 675) frente a $976 \pm 693,4$ mg/día de los ocho con edad inferior a ésta (min 190, max 2250); mientras que en el grupo 2, los dos pacientes de más de 50 años recibieron

Tabla 10 Características del Síndrome Neuroléptico Maligno en 13 pacientes

Paciente	Complicaciones	Leucos	CK Max (N)	Asintomát	Aparic. Hospital	T° ambiental
1	Neumonía, flebitis, i. urinaria, reaparición fiebre	15800	612 (80 U/L)	66 d.	No	29,3°C
2	No	11500	1136 (80)	6 d.	Si	31,0°C
3	Neumonía, flebitis, derr. pleural, poliuria	13000	308 (80)	10 d.	Si	20,3°C
4	No	13400	2729 (80)	10 d.	Si	17,8°C
5	Flebitis	7600	1580 (80)	21 d.	Si	11,3°C
6	Poliuria, reaparición fiebre	11000	2189 (80)	11 d.	Si	12,1°C
7	Poliuria, íleo	11500	259 (80)	20 d.	Si	17,5°C
8	Laringoespasmo, neumonía, TEP, arritmia, poliuria, reap. fiebre, convulsiones	11100	348 (80)	11 d.	No	26,5°C
9	Neumonía, hemotórax, neumotórax	11600	510 (80)	20 d.	No	28,3°C
10	Mioglobinuria, depleción de volumen, melenas	38700	946 (80)	4 d.	No	29,6°C
11	Neumonía, flebitis, reaparición fiebre, derrame pericárdico	8700	802 (175)	30 d.	Si	26,8°C
12	No	16600	2300 (175)	20 d.	No	23,4°C
13	No	18600	13718 (175)	24 d.	Si	39,7°C

Asintomát= n° de días desde el inicio del episodio, hasta la recuperación de la situación basal. Aparición hospital = Casos que se desarrollaron durante el ingreso hospitalario. T° ambiental= Temperatura media máxima en los tres días anteriores al inicio del episodio. CK: se expresa entre paréntesis el límite alto de la normalidad.

una media de 75 mg/día (30 y 120 respectivamente) frente a 625 mg/día (min 15, max 975) de cinco de los seis episodios acaecidos en menores de esta edad (se exceptúa el paciente que presentó el cuadro al serle retirados amantadina y dantroleno). Considerados en conjunto los dos grupos, la dosis media de los 13 episodios acaecidos en pacientes de edad ≤ 50 años fue de $841,38 \pm 601,57$ frente a $255 \pm 232,77$ de los siete pacientes de edad > 50 años (U de Mann-Whitney $P=0,019$) [se exceptúa el paciente que se acaba de mencionar].

Se ha evidenciado una asociación en sentido inverso entre la dosis de neurolépticos recibidos y el tiempo hasta la recuperación del estado basal (Test de

Tabla 11 Características del Síndrome Neuroléptico Maligno en 13 pacientes

Paciente	Tratamiento	Asintomát	Neurolep./- días	Tiempo retratamiento
1	Dantroleno 50 mg/8 h (22 d), bromocriptina 2,5 mg/8 h (55 d), amantadina 100 mg/12 h (38 d) y L-Dopa 125 mg/8 h (30 d)	66 d.	Si/50	1 mes
2	Dantroleno 25 mg/6 h (5 d), amantadina 100 mg/12 h (5 d), clorazepato 25 mg/8 horas	6 d.	No	0
3	Dantroleno 40 mg IV/6 h, dantroleno PO 50 mg/6 h (20 d), bromocriptina 2,5 mg/12 h (21 d), L-Dopa 125 mg/8 h (30 d)	10 d.	No	0
4	Dantroleno 50 mg/6 h (19 d), bromocriptina 10 mg/8 h (19 d), clorazepato 50 mg/8 h, carbamazepina 200 mg/8 h	10 d.	Si/49	60 meses
5	Dantroleno PO 50 mg/6 h (23 d), amantadina 100 mg/12 h (21 d), bromocriptina 2,5 mg/8 h (30 d), L-Dopa 250 mg/8 h (30 d), clorazepato 30 mg/día	21 d.	Si/90	1 día*
6	Dantroleno 40 mg IV/6 h, dantroleno PO 50 mg/8 h (11 d), bromocriptina 2,5 mg/ 6 h (14 d), amantadina 100 mg/12 h (7 d), clorazepato 75-125 mg/día	11 d.	Si/14	6 meses
7	Dantroleno PO 50 mg/6 h (25 d), amantadina 100 mg/8 h (21 d), bromocriptina 2,5 mg/8 h (25 d), L-Dopa 125 mg/8 h, clorazepato 25-50 mg/8 h	20 d.	Si/240	1 mes*
8	Dantroleno IV 80 mg/6 h, dantroleno PO 75 mg/8 h (42 d), amantadina 100 mg/12 h (16 d), bromocriptina 5 mg/8 h (48 d), L-Dopa (40 d)	42 d.	?	?
9	Dantroleno IV 40 mg/6 h, dantroleno 25 mg/6 h PO (25 d), amantadina 100 mg/12 h (13 d), bromocriptina 2,5 mg/8 h (9 d), bromazepam 3 mg/8 h	20 d.	No	0
10	Dantroleno IV 40 mg/6, dantroleno PO 50 mg/6 h (13 d), amantadina 100 mg/12 h (8 d), manitol IV, furosemida IV.	4 d.	?	?
11	Dantroleno PO 100 mg/8 h, dantroleno IV 80 mg/6 (26 d), bromocriptina 2,5 mg/12 h (8 d), L-Dopa 125 mg/12 h (6 d), indometacina 75 mg/día.	30 d.	No	0
12	Dantroleno PO 50 mg/6 h (20 d), amantadina 100 mg/12 h (11 d), L-Dopa 125 mg/8 h (3 d).	20 d.	Si/86	28 meses
13	Dantroleno IV 40 mg/6 h, Dantroleno PO 25 mg/6 h (24 d), bromocriptina 5 mg/8 h (15 d), amantadina 100 mg/12 h (40 d).	24 d.	Si/44	4 meses

En todos los pacientes se suspendieron los neurolépticos y se comenzó terapia de soporte con líquidos IV, orales o por SNG; y se realizó profilaxis de trombosis vena profunda (TVP) con heparina cálcica SC o heparina de bajo peso molecular. Neurolep/días: Indica los días transcurridos desde el inicio del episodio hasta la administración de neurolépticos.

?: Casos perdidos para el seguimiento. *Casos que pudieron presentar recidiva del cuadro.

correlación de rangos de Spearman $r_s = -0,53$ $P = 0,0075$).

No se apreciaron diferencias en la recuperación del estado previo entre los pacientes que habían recibido medicación depot y los que no (U de M-W $P = 0,69$); tampoco entre los pacientes que recibieron neurolépticos en combinación frente como fármaco aislado (U de M-W $P = 0,52$); neurolépticos IM (U de M-W $P = 0,14$) ni los que recibían anticolinérgicos asociados (U de M-W $P = 0,21$).

Tabla 12 Características del SNM en 8 episodios (variante incompleta/atípica)

Paciente	Edad	Sexo	Equivalentes Clorpromaz.	Cambio de dosis	Fármacos	Tº ax.	*Espastic/Rueda dentada
1	19	M	950	Aumento	Tioridazina Clorpromaz. Biperideno	37,5	1/2
2	48	M	570	Aumento	Haloperidol Dec. Flufenazina Clotiazepam Clomipramina	37,5	3/4
3	22	V	0	No	Supresión de dantroleno y amantadina	36,2	3/3
4	41	V	965	Aumento	Haloperidol Levomepromazina Tioridazina Biperideno Litio	37,3	0/3
5	41	V	625	Aumento	Dec. Flufen. Haloperidol Clorpromazina Litio Biperideno	37,3	0/1
6	67	M	30	Aumento	Tioridazina Imipramina Litio	37,4	0/4
7	40	V	15	Aumento	Tiapride	36,6	1/3
8	71	V	120	No	Haloperidol	38,3	3/3

El paciente nº 3 presentó el episodio tras supresión de dantroleno y amantadina en relación con un cuadro incompleto de SNM previo. El paciente 4 y 5 es el mismo, tratándose de diferentes episodios.

*Espasticidad y rigidez en rueda dentada expresadas en los siguientes grados: 1) ligera; 2) moderada; 3) marcada, con dificultad para el movimiento pasivo; 4) extrema, con práctica congelación del movimiento.

4.4.- HALLAZGOS CLÍNICOS

4.4.1.- Cuadro clínico

Los principales hallazgos clínicos de los pacientes de ambos grupos se han resumido desde la Tabla 8 hasta la Tabla 15.

Todos los pacientes del grupo 1, exceptuando la número 2, y los pacientes en cuatro de los ocho episodios del grupo 2, tuvieron que permanecer encamados dada la severidad del proceso.

Tabla 13 Características del SNM en 8 episodios (variante incompleta/atípica)

Paciente	*Temblor/- diaforesis	Incont.	Alt Conciencia	Deglución	T.A.	Inest. T.A.	F.C./F.Resp
1	0/2	No	Normal	Normal	110/60	Si	112/28
2	0/2	No	Oscilaciones	Normal	210/140	Si	110/28
3	2/2	No	Oscilacio.	Alterada	110/70	Si	84/12
4	2/1	Si	Mutismo	Normal	130/80	Si	120/22
5	2/1	No	Oscilacio.	Normal	115/60	No	92/18
6	3/2	Si	Oscilacio.	Normal	140/85	Si	112/26
7	2/1	No	Normal	Alterada	130/70	No	110/24
8	0/0	Si	Oscilacio.	Alterada	180/100	Si	116/20

* Grados de temblor: 0) ausente; 1) ligero temblor de dedos; 2) ocasional de manos o brazos; 3) persistente de uno o más miembros; 4) temblor corporal total. Grados de diaforesis: 0) ausente; 1) leve-moderada; 2) prominente.

Tabla 14 Características del SNM en 8 episodios (variante incompleta/atípica)

Paciente	Complicaciones	Leucos	CK Max (N)	Asintomát	Aparic. Hospital	T° am- bien
1	Neumonía	5900	1155(80 U/L)	6	Si	21,0°C
2	Epigastralgia, reaparición rigidez	11600	69 (80)	10	No	16,2°C
3	Dismetría, nistagmo, diadococinesia, mareo ortostático	4700	278 (80)	16	No	35,3°C
4	No	16000	449 (175)	6	Si	10,9°C
5	No	12800	413 (175)	6	Si	15,1°C
6	Infección urinaria	13300	1482 (175)	40	Si	12,1°C
7	No	9300	629 (175)	10	Si	27,4°C
8	Flebitis, úlceras de decúbito	10000	5090 (175)	27	No	10,7°C

Asintomát = n° de días desde el inicio del episodio, hasta la recuperación de la situación basal. Aparición hospital = Casos que se desarrollaron durante el ingreso hospitalario. T° ambiental = Temperatura media máxima en los tres días anteriores al inicio del episodio. CK: se expresa entre paréntesis el límite alto de la normalidad.

El paciente n° 8 presentó unas úlceras por decúbito profundas que tardaron en cicatrizar 6 meses (esta complicación se ha excluido del análisis del tiempo hasta la recuperación del estado basal previo).

Tabla 15 Características del SNM en 8 episodios (variante incompleta/atípica)

Paciente	Tratamiento	Asintomát	Neurolep./- días	Tiempo retratamiento
1	Dantroleno PO 25 mg/6 h (9 d)	6 d.	SI/14	80 meses
2	Dantroleno IV 20 mg/6 h, dantroleno PO 50 mg/6 h (23 d), amantadina 100 mg/12 h (13 d), bromocriptina 2,5 mg/6 h (15 d), nifedipino 20 mg/12 h	10 d.	?	?
3	Dantroleno IV 20 mg/6 h, dantroleno PO 50 mg/6 h (21 d), amantadina 100 mg/12 h (32 d), L-Dopa 125 mg/8 h (51 d), clorazepato, alprazolam	16 d.	?	?
4	Dantroleno PO 50 mg/6 h (12 d), bromocriptina 2,5 mg/12 h (5 d)	6 d.	SI/13	2 meses
5	Dantroleno PO 100 mg/6 h (7 d)	6 d.	No	0
6	Dantroleno PO 50 mg/6 h (28 d), bromocriptina 2,5 mg/ 8 h (26 d), L-Dopa 72,5 mg/12 h (7 d), TEC	40 d.	SI/120	53 meses
7	Amantadina 100 mg/12 h (15 d), bromocriptina 2,5 mg/8h (10 d), clorazepato 25 mg/8 h	10 d.	SI/60	65 meses
8	Dantroleno IV 20 mg/6 h, dantroleno PO 25 mg/6 h (25 d), amantadina 100 mg/12 h (38 d), bromocriptina 2,5 mg/12 h (sigue), L-Dopa 125 mg/8 h (sigue)	27 d.	No	0

En todos los pacientes se suspendieron los neurolépticos y se comenzó terapia de soporte con líquidos IV, orales o por SNG; y se realizó profilaxis de trombosis venosa profunda (TVP) con heparina cálcica SC o heparina de bajo peso molecular. Neurolep/días: Indica los días transcurridos desde el inicio del episodio hasta la administración de neurolépticos. El paciente 4 y 5 es el mismo en dos episodios distintos que precisaron tratamiento. ?: Casos perdidos para el seguimiento.

Once de los 13 pacientes del grupo 1 presentaron temperaturas superiores a 38° C en las primeras 48 horas, siendo la T^a media de 38,42 ± 0,66° C y el número de días hasta la apirexia de 6,38 ± 3,59; mientras que en el grupo 2 sólo el paciente n° 8 tuvo una temperatura superior a los 38° C, con una T^a media ± DE de 37,26 ± 0,63° C y 2,87 ± 1,88 días hasta la apirexia. La diferencia entre las medias de las temperaturas de ambos grupos fue t=3,96 (P=0,001) y la de los días hasta la apirexia [t=2,53 (P=0,019); U de M-W probabilidad exacta de 2 colas P=0,024].

En cuanto a la severidad de los síntomas extrapiramidales:

* el grupo 1 presentó las siguientes gradaciones medias y promedio de días hasta su desaparición: rigidez cérica: leve-moderada en ocho (61,53%),

severa-extrema en cuatro (30,76%) y ausente en uno (7,69%) (desaparición en $5,53 \pm 4,25$ días); rigidez en rueda dentada: leve-moderada en uno (7,69%) y severa-extrema en 12 (84,61%) (desaparición en $13,15 \pm 11,37$ días); temblor: ausente en uno (7,69%), leve-ocasional en seis (46,15%) y permanente-extremo en seis (46,15%) (desaparición en $3,61 \pm 2,59$ días); alteraciones de la deglución: no se evidenciaron en tres (23,07%) y estaban presentes en 10 pacientes (76,92%) (desaparición en $8,92 \pm 11,70$ días); y amimia: que se evidenció en 10 pacientes de este grupo, siendo severa en cinco de ellos (38,47%).

* el grupo 2 tuvo las siguientes gradaciones y tiempos medios hasta la desaparición: rigidez cérica: ausente en tres episodios (37,5%), leve-moderada en dos (25%), severa-extrema en dos (25%) (desaparición en $2,37 \pm 2,44$ días); rigidez en rueda dentada: leve-moderada en dos (25%), severa-extrema en seis (75%) (desaparición en $8,87 \pm 12,84$ días); temblor: ausente en tres (37,5%), leve-ocasional en cuatro (50%) y permanente-extremo en uno de los episodios (12,5%) (desaparición en $2,50 \pm 2,72$ días); alteraciones de la deglución: ausentes en cinco de los episodios (62,5%) y presentes en tres (23,07%) (desaparición en $2,25 \pm 3,88$ días); y amimia: en siete de los episodios considerada severa en dos de ellos (25%).

Con respecto a las alteraciones vegetativas y del nivel de conciencia durante las primeras 48 horas del episodio:

* de los pacientes del grupo 1: dos pacientes mantuvieron un nivel de conciencia normal (15,38%), cinco presentaban oscilaciones o confusión (38,46%), cinco mutismo (38,46%) y uno estupor (7,69%); doce (92,30%) presentaron inestabilidad de la tensión arterial, especialmente en las primeras 48-72 horas del episodio. La TA sistólica media \pm DE fue de $142,95 \pm 35,67$ mm Hg. y la diastólica media de $87,27 \pm 23,59$ mm Hg. La frecuencia cardiaca media fue de $124,6 \pm 16,5$ l.p.m. y la frecuencia respiratoria media de $28,61 \pm 6,19$ p.m. Se

evidenció incontinencia urinaria en nueve de los 13 pacientes 69,23% y sudación evidente en todos los casos.

* de los episodios del grupo 2: en dos de ellos se mantuvo normal el nivel de conciencia (25%), en cinco se presentaron oscilaciones o confusión (62,5%) y en uno mutismo (12,5%); en seis de los ocho episodios (75%) se apreció inestabilidad de la tensión arterial. La TA sistólica media \pm DE fue de $140,62 \pm 36,09$ mm Hg. y la diastólica media de $83,12 \pm 26,58$. La frecuencia cardiaca media fue de $107 \pm 12,37$ l.p.m. y la frecuencia respiratoria media de $22,25 \pm 5,49$ p.m. En tres de los ocho episodios (37,5%) se evidenció incontinencia urinaria y sudación en siete de ellos (87,5%).

Los pacientes del grupo 1 recuperaron su situación basal previa en $21,86 \pm 16,84$ días frente a $15,12 \pm 12,32$ días de los del grupo 2 (U de Mann-whitney $P=0,25$). La recuperación del estado basal se asoció con el tiempo de desaparición de las alteraciones de la deglución con $r_s=0,65$ $P= 0,0012$ y con los días hasta la desaparición de la rigidez en rueda dentada con una $r_s=0,80$ $P= 0,0001$. (a efectos de correlación entre recuperación del estado basal y desaparición de la rigidez en rueda dentada se excluye de análisis el último paciente del grupo 2, dado el mantenimiento de clínica prolongada de síndrome hipocinético rígido).

Los pacientes de 51 o más años recuperaron su situación basal en $28,57 \pm 9,3$ días frente a los $14,64 \pm 15,8$ días que tardaron los de menos de 51 años (U de Mann-Whitney P exacta de 2 colas= $0,004$).

4.4.2.- Hallazgos de laboratorio

Recuentos hemáticos en el debut del cuadro:

* grupo 1: la Hb media fue de $15,34 \pm 1,92$ g/dl, con un valor máximo de 20,6 en un paciente que presentó inicialmente una marcada depleción hidrosalina; once pacientes (84,61%) tuvieron cifras de leucocitos superiores a $11000/\text{mm}^3$, en cuatro de ellos las cifras se encontraban entre los 15000 y $20000/\text{mm}^3$ (uno de ellos seguía tratamiento con litio) y en uno fueron de $38700/\text{mm}^3$; en todos los pacientes las plaquetas estaban entre 150000 y $400000/\text{mm}^3$, en cuatro de ellos (30,76%) se encontraban entre 350000 y $400000/\text{mm}^3$.

* grupo 2: la Hb media fue de $15,05 \pm 1,2$ g/dl, con un valor máximo de 17; en cuatro de los episodios se objetivaron cifras de leucocitos superiores a los $11000/\text{mm}^3$, evidenciándose sólo en un episodio cifras entre los 15 y 20000 leucos/ mm^3 (estaba en tratamiento con litio); las plaquetas se encontraban entre 150000 y $400000/\text{mm}^3$ en los ocho episodios, en dos de ellos entre 350000 y $400000/\text{mm}^3$.

Enzimas musculares y hepáticas:

A efectos de análisis se han considerado las cifras máximas de CK separando dos grupos, por una parte la de las determinaciones realizadas con anterioridad a enero de 1991 -en que el límite superior de la normalidad era de 80 U/L- y las posteriores a dicha fecha -límite superior de la normalidad 175 UI/L-. Se detallan media, desviación estándar (DE), intervalo de valores y múltiplo del límite superior de la normalidad.

* grupo 1: en los 10 pacientes en que el episodio ocurrió con anterioridad a enero de 1991 la media de la CK máxima fue de $1061,7 \pm 854$ U/L (13,33 veces el límite de la normalidad), con un intervalo entre 259 y 2729 U/L (3,25-34,11 veces el límite); en los otros tres pacientes la CK máxima fue de 5606 ± 7064 UI/L (32,03 veces el límite), con un intervalo entre 802 y 13718 UI/L

(4,58-78,38 veces el límite superior). La CK se normalizó en $4,84 \pm 1,99$ días. En 11 de los 13 pacientes se comprobó la normalidad de la CKMB o la elevación de la aldolasa, como indicativo del origen muscular de la elevación de la CK. La GOT se mantuvo en límites normales en cinco de los 13 pacientes (38,46%), se elevó hasta tres veces el límite superior de la normalidad en siete casos (53,84%) y por encima de tres veces dicho límite en un caso (7,69%); la GPT fue normal en siete casos (53,84%), se elevó hasta tres veces el límite de la normalidad en cinco (38,46%) y en un caso (7,69%) aumentó por encima de tres veces dicho límite. La LDH fue normal en tres casos (23,07%), hasta dos veces el límite superior de la normalidad, en ocho (61,53%) y por encima de dos veces el límite en dos pacientes (15,38%). Estas anomalías en GOT, GPT y LDH regresaron en todos los casos.

* grupo 2: tres de los episodios se produjeron antes de enero de 1991, en ellos la media de la CK máxima fue de $500,66 \pm 576,22$ U/L (6,25 veces el límite superior), con un intervalo entre 69 y 1155 U/L (0,86-14,43 veces el límite superior); en los otros cinco episodios la media de la CK máxima fue de $1162,60 \pm 1191,84$ UI/L (9,15 veces el límite superior), con un intervalo entre 413 y 5090 UI/L (2,36-29,08 veces el límite). La GOT fue normal en seis de los episodios (75%) y elevada, hasta tres veces el límite superior, en dos (25%); la GPT era normal en seis episodios (75%), elevada hasta tres veces en uno (12,5%) y no se determinó en otro (12,5%); la LDH fue normal en dos de los seis episodios (75%) y estaba elevada, hasta dos veces el límite superior de la normalidad, en dos casos (25%).

Función renal y equilibrio electrolítico

* grupo 1: la media de la urea al inicio del episodio fue de $61,83 \pm 48,78$ mg/dl, siendo superior a 60 mg/dl en cinco pacientes (38,46%) -en dos de los cuales superó los 100 mg/dl-; la creatinina media fue de $0,89 \pm 0,34$ mg/dl,

superando sólo un paciente la cifra de 1,5 mg/dl. En cuanto a los iones: el sodio sérico fue de $142,69 \pm 9,96$ mEq/L, presentando cinco pacientes cifras superiores a los 145 mEq/L y uno inferiores a los 135 mEq/L; el potasio sérico fue de $4,23 \pm 0,65$ mEq/L, con dos pacientes con cifras de 5,5 mEq/L -lo que no coincidió con peor función renal o mayor grado de rabdomiolisis- e inferior a 3,5 mEq/L en uno; el cloro fue de $104,27 \pm 7,78$ mEq/L, siendo en un paciente superior a 110 mEq/L. En cuanto al calcio sérico, su nivel se determinó en 12 de los 13 episodios y, aunque en tres pacientes de este grupo se objetivaron cifras de calcio sérico $< 8,5$ mg/dL, en todos fueron normales cuando se corrigieron con respecto a la albúmina sérica.

* grupo 2: la urea media inicial fue de $29,57 \pm 7,05$ mg/dl, en ningún caso superó los 42 mg/dl; la creatinina media fue de $0,85 \pm 0,35$ mg/dl, siendo la más alta de 1,4 mg/dl. El sodio sérico estuvo en todos los casos entre 135 y 145 mEq/L; el potasio sérico estuvo, igualmente, en los ocho episodios entre 3,5 y 5,5 mEq/L; el cloro fue de $102,12 \pm 4,76$, siendo superior a 100 en un paciente. No se evidenció hipocalcemia en ninguno de los siete episodios en que se determinó el nivel de calcio sérico.

Análisis de orina:

* grupo 1: se evidenció presencia de pigmentos hemáticos en tres de los 13 pacientes (23,07%); proteinuria en uno; hematuria y leucocituria en dos (en un caso tras sondaje vesical) y ausencia de alteraciones relevantes en siete pacientes (53,84%).

* grupo 2: en cinco de los episodios no se evidenciaron anomalías relevantes; en dos de ellos hematuria microscópica y leucocituria; y en uno de ellos, el segundo episodio del paciente 4, no se realizó.

Cultivos:

Los hemocultivos fueron negativos en todos los casos en que se realizaron. En cuatro episodios del grupo 2 (pacientes 1, 3, 2º episodio del paciente 4 y paciente 7) no se realizaron.

Sólo una paciente (pac. 6 grupo 2) presentó una infección de orina en la primera semana de evolución. Otro paciente presentó, tardíamente en su evolución, una infección urinaria por *Pseudomonas Aeruginosa* (paciente 1 del grupo 1). En tres episodios del grupo 2 (pacientes 1, 3 y 7) no se realizaron urocultivos.

Análisis del líquido cefalorraquídeo:

Los resultados de la punción lumbar realizada en siete de los 13 casos del grupo 1 fueron normales, aunque en uno se evidenciaron niveles de proteínas en el límite alto de la normalidad; en el grupo 2 se realizó punción lumbar en un único episodio, evidenciándose una elevación de las proteínas. Los cultivos de LCR en todos los casos en que se realizó punción lumbar fueron negativos.

Insuficiencia respiratoria:

Se evidenciaron alteraciones gasométricas con pO_2 en los límites de la insuficiencia respiratoria, en cuatro de los episodios del grupo 1 y en uno del grupo 2, siempre en relación con la existencia de complicaciones (neumonía en cuatro de los episodios -en uno de ellos se objetivó la alteración gasométrica, con anterioridad a la neumonía, en asociación con laringoespasma- y en relación con la reagudización de una OCFA). En un episodio del grupo 1 y tres del 2 no se realizó gasometría.

4.4.3.- Complicaciones

Cuatro de los 13 pacientes del grupo 1 (30,76%) y cuatro de los ocho episodios del grupo 2 (50%) se resolvieron sin que se evidenciaran complicaciones reseñables en su curso clínico.

En cuanto a la existencia de complicaciones se evidenciaron:

* en el grupo 1: el número de días desde el comienzo del episodio hasta que el paciente recuperó su situación basal fue de $24,88 \pm 19,11$ en los nueve pacientes con complicaciones, frente a $15 \pm 8,40$ en los cuatro sin ellas. Las complicaciones evidenciadas en este grupo fueron: reaparición de la fiebre, tras apirexia inicial, en seis pacientes; neumonía en cinco; flebitis asociada a catéter en cuatro; poliuria en cuatro; derrame pleural en dos; tromboembolismo pulmonar (TEP) en uno; infección urinaria en uno; ileo en uno; laringoespasma, fibrilación auricular y convulsiones en uno; mioglobinuria, depleción hidrosalina y deposiciones melénicas en uno; y derrame pericárdico en un paciente.

* en el grupo 2: el n° de días desde el comienzo del episodio hasta la recuperación de la situación basal fue de $23,25 \pm 13,20$ en los cuatro episodios con complicaciones, frente a 7 ± 2 en los cuatro en que no se objetivaron. Las complicaciones de este grupo fueron: neumonía en dos; infección urinaria en uno; flebitis asociada a catéter en uno; úlceras de decúbito en uno, signos de disfunción cerebelosa en uno; y epigastralgia y reaparición de rigidez en un paciente.

Los cinco casos en que se evidenció neumonía como complicación presentaban alteraciones de la deglución ($\chi^2=4,04$; $p=0,11$ probabilidad exacta de Fisher de 2 colas).

En conjunto, los 13 episodios que presentaron complicaciones comparativamente con los ocho que no lo hicieron, tardaron un promedio de $24,38 \pm 16,96$ frente a $11 \pm 7,09$ días en recuperar la situación basal (U de Mann-Whitney $P=0,02$); sin embargo no se apreciaron diferencias significativas entre los grupos 1 y 2, en cuanto a la recuperación del estado basal previo $21,84 \pm 16,84$ (grupo 1) frente a $15,12 \pm 12,32$ días (grupo 2) (U de Mann-Whitney $P=0,25$); tampoco se apreciaron diferencias en la recuperación del estado previo entre los pacientes que habían recibido medicación depot y los que no (U de M-W $P=0,69$). La edad media del grupo de pacientes que presentaron complicaciones fue de $49,7 \pm 15,3$ años frente a $37,2 \pm 13,6$ años de aquellos que no lo hicieron (U de M-W $P=0,042$).

4.4.4.- Evolución y tratamiento

En todos los pacientes se suspendieron los neurolépticos y se iniciaron medidas de soporte que incluyeron: aporte de líquidos, orales, por SNG o intravenosos; vigilancia y corrección de las alteraciones electrolíticas, hipoxemia o complicaciones; y prevención de trombosis venosa profunda mediante heparina cálcica subcutánea o heparina de bajo peso molecular. Salvo en dos pacientes del grupo 2, en que se evidenciaron una infección urinaria y una reagudización de una OCFA, en ningún paciente se utilizaron antibióticos al inicio del episodio. En nueve de los casos del grupo 1 (69,23%) se comenzó tratamiento activo con dantroleno, y/o bromocriptina, y/o amantadina, y/o levodopa desde la identificación del episodio, mientras que en otros cuatro episodios, se inició sólo tras la respuesta insuficiente al tratamiento de soporte -tras 48 y 72 horas, en tres y uno de los casos, respectivamente-; en el grupo 2 sólo se inició tratamiento activo desde el debut en dos de los episodios, mientras que en los seis restantes se hizo con posterioridad -tras 24, 72 horas y una semana, en tres, dos y un caso, respectivamente- (para el conjunto de los dos grupos, en aquellos episodios en que no se inició el tratamiento

activo desde el comienzo se hizo $2,5 \pm 1,78$ días después). En seis de los casos del grupo 1 y uno de los del grupo 2, en que se utilizó levodopa se hizo de manera tardía para controlar la persistencia de rigidez persistente en rueda dentada e incluso de alteraciones de la deglución, con mejoría de dichas alteraciones en el curso de pocos días.

4.4.4.1.- Fármacos utilizados:

* grupo 1: se utilizó dantroleno en los 13 pacientes (dosis entre 100-320 mg/día) durante $21,15 \pm 8,84$ días (5-42 días). En 10 pacientes se usó amantadina 200-300 mg/día durante $18 \pm 12,33$ días (5-40 días); en otros 10 bromocriptina (2,5 mg/12 horas a 10 mg/8 horas) durante $24,40 \pm 15,87$ días (8-55 días); y en siete la asociación levodopa-carbidopa (125 a 250 mg/8 horas de levodopa) durante $25,28 \pm 17,28$ días. En seis pacientes se utilizaron benzodiazepinas asociadas a los otros fármacos.

* grupo 2: en siete de los ocho episodios se utilizó dantroleno (dosis 100-400 mg/día) durante $17,85 \pm 8,37$ días (7-28 días); en cinco bromocriptina (2,5 mg/12 horas a 2,5 mg/6 horas) durante $14 \pm 8,98$ días (5-26 días) [se excluye el paciente n° 8 que permanece en tratamiento con bromocriptina y levodopa desde el episodio por síndrome hipocinético-rígido]; en cuatro amantadina (100 mg/12 horas) durante $24,5 \pm 12,39$ días (13-38 días); y en tres levodopa (72,5 mg/12 horas a 125 mg/8 horas), excluyendo el paciente antes citado la duración en los otros dos casos fue de 7 y 51 días. En cuatro de los episodios se utilizaron benzodiazepinas asociadas en el tratamiento.

4.4.4.2.- Efectos secundarios de la medicación:

Con las dosis usadas no se apreciaron efectos secundarios significativos. En concreto no se apreció toxicidad hepática en ningún caso secundaria al dantroleno,

siendo el único posible efecto secundario relevante en relación con éste, la aparición de una pericarditis; y de menos entidad la aparición de epigastralgias que obligó a su supresión en una paciente, con incremento subsecuente de la rigidez que se controló al reintroducir este fármaco; en la paciente nº 6 del grupo 2 tuvo que retirarse la levodopa por depresión delirante que mejoró tras la administración de terapia electroconvulsiva (TEC).

4.4.4.3.- Terapia electroconvulsiva (TEC)

Cuatro pacientes recibieron TEC (tres del grupo 2 y uno del grupo 1), en dos de los casos se administraron inmediatamente tras la resolución de los síntomas de SNM, debido a marcada ideación suicida y a depresión delirante (episodios 6 y 7 del grupo 2); mientras que en los otros dos casos se administraron los TEC pasadas varias semanas tras los episodios agudos (paciente 2 del grupo 1 y paciente 1 del grupo 2). En ninguno de los casos se evidenciaron complicaciones reseñables durante o tras la administración del TEC.

4.4.4.4.- Secuelas

Todos nuestros pacientes recuperaron su situación basal previa. Las únicas alteraciones evidenciadas que podrían considerarse como secuelas tardías han sido: adelgazamiento meses después del episodio, sin que el paciente haya vuelto a recuperar su peso basal (paciente 1 grupo 1); episodios de atragantamiento con cuadro axfíctico asociado, con éxitus en el segundo de ellos, meses después de superar el episodio de SNM (paciente 7 grupo 1); y síndrome hipocinético rígido en un paciente con demencia multiinfarto, que ha precisado desde el episodio bromocriptina y levodopa para su control (episodio 8 grupo 2). Han sido perdidos para su seguimiento dos pacientes en cada grupo.

4.4.5.- Mortalidad

No se han evidenciado fallecimientos durante la evolución del síndrome en ninguno de nuestros casos identificados.

En el área psiquiátrica, durante el período de inclusión, fallecieron por otras causas no relacionadas con el SNM siete pacientes. De ellos: dos, fueron pacientes depresivos (sin neurolépticos) con parada cardiaca por embolismo pulmonar comprobado en la necropsia; una, con hemorragia digestiva masiva, que debutó como parada cardiaca; dos muertes por suicidio; una neumonía por aspiración y una muerte súbita, horas después de su ingreso, en un paciente joven con uso de neurolépticos durante los seis años anteriores, cuya autopsia judicial concluyó que la causa fundamental de la muerte fue un edema agudo de pulmón y la causa inmediata una "miocardiopatía isquémica atrófica y parada cardiaca". Ninguno de los pacientes había presentado datos sugestivos de SNM.

4.5.- USO POSTERIOR DE NEUROLÉPTICOS

De los pacientes del grupo 1, siete precisaron la reintroducción de medicación neuroléptica, lo que se realizó $81,85 \pm 74,41$ días tras el inicio del episodio de SNM (mín 14, max 240 días), habiéndose mantenido el tratamiento durante $14,28 \pm 22,39$ meses desde la reintroducción de los neurolépticos (mín 1 día, max 60 meses), obteniéndose un tasa de 14,28 meses/paciente de retratamiento neuroléptico; en tres de estos casos se suspendieron los neurolépticos: en el paciente nº 1 después de un mes, por no precisarlos; y en los pacientes 5 y 7, tras uno y 30 días, por posible recidiva del síndrome y fallecimiento, respectivamente. En el grupo 2, cuatro pacientes precisaron la reintroducción de neurolépticos entre $51,75 \pm 50,5$ días tras el inicio del episodio (mín 13, max 120 días), habiéndose mantenido el tratamiento durante $50 \pm 33,85$ meses (mín 2, max 80 meses), con una tasa de 50 meses/pacien-

te de retratamiento neuroléptico; sólo se suspendió el tratamiento en un paciente de este grupo (paciente 4), por cuadro de recidiva (recogida como episodio 5) tras la que no ha vuelto a recibir neurolépticos.

Considerando en conjunto los dos grupos: la media de tratamiento neuroléptico postepisodio fue de $27,27 \pm 31,13$ meses, con una tasa de 27,3 meses/paciente de retratamiento con neurolépticos.

4.6.- CONCORDANCIA ENTRE CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En la Tabla 16 se expone la distribución de nuestros 21 episodios según los conjuntos de criterios que cumplían.

En la Tabla 17 se recoge la concordancia entre los distintos grupos de criterios evaluados. Se ha analizado el grado de acuerdo entre los tres conjuntos de criterios; así como el de las parejas de los mismos, considerados de dos en dos y teniendo en cuenta o no, como una más, la categoría "no reúne criterios" (definido vs probable vs no reúne criterios o definido frente a probable) y la probable como conjunción de los episodios considerados definidos o probables simultáneamente.

4.7.- REVISIÓN DE TEXTOS Y MANUALES

Las diferentes causas del SNM se han encontrado bien representadas en ocho de los 15 textos evaluados (53,3%); la severidad potencial del cuadro en 10 (66,7%); la recuperación potencial del cuadro sin secuelas en seis (40%); la disminución de la frecuencia en relación con el conocimiento y la alerta clínica en cuatro (26,7%); la importancia del tratamiento de soporte y de la supresión de los neurolépticos en 10 (66,7%) y los fármacos considerados útiles por los autores en 11 de los mismos (73,3%). Así mismo, se ha considerado "práctica" la descripción

general -suficiente para tener un conocimiento del síndrome que permita emplearla, desde un principio, en el reconocimiento y tratamiento adecuado del mismo- en cuatro de los libros (26,7%).

Con respecto a los cuatro textos y manuales que se consideraron suficientemente completos en los siete aspectos anteriormente mencionados: dos de ellos son libros de neurología, de manejo poco usual en situaciones de urgencia;^{52, 62} otro es un manual de urgencias²²⁵ y el último es un libro sobre terapia en psiquiatría.⁵¹ En el polo opuesto dos libros geriátricos no cumplieron uno solo de los apartados evaluados. Uno de ellos ni siquiera menciona el síndrome,²²⁰ mientras que el otro lo hace como consideración del diagnóstico diferencial de las causas de hipertermia.²¹⁸

Tabla 16 Criterios diagnósticos de 21 episodios de SNM

	Episodios identificados		
	Un criterio	Dos criterios	Tres criterios
Definido			
Levenson	16		
Lev. y Addon.*		16	
Addonizio et al	17		
Addon. y Pope*		13	
Pope et al	14		
Leveson y Pope*		14	
Lev. y Pope y Addonizio*			13
Probable**			
Levenson	20		
Lev. y Addon.*		19	
Addonizio et al	20		
Addon. y Pope*		17	
Pope et al	17		
Levenson y Pope*		17	
Lev. y Pope y Addonizio*			17

* Los episodios cumplían los criterios señalados simultáneamente.

** Se han considerado como probables la suma de los episodios definidos mas los probables.

Tabla 17 Concordancia de los criterios diagnósticos de SNM

Clasificación de casos (nivel de certeza diagnóstica)			
Comparación triple (Addon. vs Levenson vs Pope)			
Comparación	Kappa (E.E*)	Z	valor P
	0,31 (0,10)	3,25	< 0,01
Comparaciones dobles			
Comparación	Kappa (E.E*)	Z	valor P
(1) A vs L	0,44 (0,22)	1,92	0,02
(1) A vs P	-0,09 (0,20)	-0,48	0,68
(1) L vs P	0,45 (0,20)	2,23	0,01
(2) A vs L	-0,05 (0,21)	-0,23	0,59
(2) A vs P	0,35 (0,16)	2,11	0,01
(2) L vs P	0,35 (0,16)	2,11	0,01
Comparaciones dobles (se considera categoría "no reúne criterios")			
(3) A vs L	0,34 (0,17)	1,98	0,02
(3) A vs P	0,22 (0,15)	1,50	0,06
(3) L vs P	0,41 (0,14)	2,89	0,001

Abreviaturas: A= Addonizio et al., L= Levenson, P= Pope et al.

(1) Se comparan sólo las categorías definido y probable. (2) Se comparan los casos considerados definidos o probables (simultáneamente) frente a los que no cumplían criterios. (3) se considera categoría "no cumplir criterios", comparándose frente a ella los criterios definidos y probables (independientemente).

Todos los valores P son de una cola.

4.8.- RESUMEN DE RESULTADOS

- * Casos identificados: * 21 episodios en 20 pacientes.
- * Frecuencia estimada: * 0,52% (grupo 1), 0,85% (global).
- * Hallazgos clínicos: * En mayores de 50 años se evidenció SNM con menores dosis de neurolépticos (255 ± 232 vs 841 ± 601 Eq. clorp. $P < 0,05$) y una duración más prolongada del cuadro ($28,5 \pm 9,3$ vs

14,6±15,8 días **P<0,01**), en comparación con los menores de esta edad.

* No hubo diferencia en el tiempo hasta la recuperación de la situación basal entre los pacientes de los grupos 1 y 2 ni entre los tratados con neurolépticos depot vs no depot.

* Tiempo de recuperación de la situación previa más largo en los pacientes que presentaron complicaciones frente a los que no lo hicieron (24,3±16,9 vs 11±7 días **P<0,05**).

* Asociación inversa entre la dosis de neurolépticos recibidos y el tiempo hasta la recuperación del estado basal $r_s = -0,53$ **P<0,01**.

* Ausencia de mortalidad.

* Recuperación del estado basal previo.

*** Neurolépticos posteriores:**

* Once pacientes recibieron neurolépticos postepisodio, con una tasa de 27,3 meses/paciente de retratamiento neuroléptico.

* Se evidenció una única recidiva.

*** Correlación entre criterios:**

* La correlación entre los diferentes grupos de criterios sólo ha obtenido test de Kappa en torno a 0,40 en las comparaciones dobles entre los criterios de Addonizio y Levenson y los de Levenson y Pope (comparando las categorías definido y probable), siendo menor de 0,40 en el resto de las comparaciones.

*** Revisión descriptiva de Textos Médicos:**

* Sólo cuatro de los 15 (26,7%) textos y manuales evaluados se han considerado suficientemente completos en cuanto a los siete puntos descritos.

V.- DISCUSIÓN

5.1.- FRECUENCIA

La frecuencia estimada en nuestra serie ha sido del 0,52%, considerando sólo los casos más severos (0,85% si consideramos conjuntamente las formas que hemos denominado como grupo 2).

Esta frecuencia es superponible a la comunicada por Keck¹⁰ en 1987 (0,9%); ligeramente menor que las encontradas por Rivera¹⁷ en 1990 (1,5%), Hermesh¹⁴ en 1992 (2,2%) o Naganuma¹⁶ en 1994 (1,8%); y superior a las halladas por Gelenberg⁷ en 1988 (0,07%), Deng¹² en 1990 (0,123%), Keck¹¹ en 1991 (0,15%) o Modestin¹⁵ en 1992 (0%) -si bien este último estudio se realizó en un único año-. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que el hecho de haber incluido como pacientes en riesgo todos aquellos bajo tratamiento con neurolépticos, cualquiera que fuese su dosis o duración, puede haber incrementado el número calculado de éstos -considerados como denominador-, resultando en una disminución de la frecuencia estimada; aunque lo consideramos poco significativo dadas las estancias medias psiquiátricas superiores a los 21 días de promedio durante todo el período del estudio en la unidad de Psiquiatría de nuestro centro. Pese a ello, creemos que dado que la aparición del síndrome puede seguir al uso de cualquier dosis o duración del tratamiento neuroléptico,⁴¹ la consideración de paciente en riesgo a cualquiera que esté tomando neurolépticos, independientemente de la dosis o duración de los mismos, es un planteamiento válido de aproximación al problema y, posiblemente más real que la consideración de cifras prefijadas como la de una semana de tratamiento.¹⁷

Es destacable también, la diferencia en el número de casos identificados en el período de 1988-91 frente al de 1991-94 (once y dos, respectivamente), que y, aunque no ha sido objeto de una estimación separada del número total de pacientes

en riesgo, lo que dificulta extraer conclusiones válidas (según la aproximación expuesta en los resultados sería 1,32 y 0,29%, en cada uno de los períodos), podría como en otras series, reflejar la disminución de la frecuencia del síndrome en los últimos años en relación con factores como un uso de los neurolépticos más prudente, o un tratamiento precoz de los pacientes que comienzan a presentar efectos secundarios extrapiramidales o autonómicos asociados a la terapia neuroléptica, como ha sido reconocido por autores como Keck¹¹ y Modestin.¹⁵ Esto podría explicar, igualmente, la aparente paradoja de una menor frecuencia en nuestra serie que la encontrada por el grupo de Rivera,¹⁷ pese al uso de criterios diagnósticos menos restrictivos -como pueden considerarse los de Levenson⁷¹ o los de Pope⁹ frente a los de Adityanjee⁵⁸-, cuando lo esperado sería lo contrario, habida cuenta de nuestra inclusión de formas clínicas más leves.

De cualquier manera debe reseñarse que ocho de los 21 episodios se desarrollaron en pacientes que no estaban hospitalizados en el momento de dar comienzo sus cuadros clínicos. De entre ellos cabe destacar dos que ingresaron en el Servicio de Medicina Interna desde el de Urgencias, con diagnósticos diferentes al de SNM; y otro, proveniente del centro penitenciario que desarrolló el episodio durante un síndrome de privación a opiáceos, para el que se habían utilizado neurolépticos en su tratamiento. Esto da idea del problema que representa el síndrome, pudiendo encontrarse con una relativa facilidad fuera de las Unidades de Psiquiatría, especialmente en los Servicios de Urgencia; así como del sesgo que conlleva cualquier medida de estimación de su frecuencia.

5.2.- HALLAZGOS RESEÑABLES DEL CUADRO CLÍNICO

No hemos encontrado diferencias de distribución por sexo en nuestros pacientes; y los rangos de edades y edad media se encuentran dentro de lo

comunicado en la literatura, siendo reflejo de los de las poblaciones en que se usan los neurolépticos.^{8, 19, 22, 62}

Como en otras series,^{8, 14} hemos evidenciado una escasa representación de pacientes con esquizofrenia, dos entre 20 pacientes, mientras que 10 presentaban trastornos afectivos. Este hecho, sin embargo no ha sido confirmado por otros autores,¹² lo que nos lleva a considerar que el sesgo inherente a los pequeños tamaños muestrales de las series pueda justificar estas diferencias, ya que en nuestro centro ocupan un importante porcentaje los ingresos de pacientes esquizofrénicos.

La presencia de daño cerebral previo, especialmente retraso mental, fue notable entre nuestros pacientes, de manera aún más clara entre los pacientes del grupo con afectación más severa; así mientras entre los pacientes del grupo 2 sólo uno presentaba retraso mental, lo hacían ocho de los del grupo 1. Estos hallazgos están en línea con aquellos que han encontrado el daño cerebral previo y, concretamente, el retraso mental, como factores predisponentes al desarrollo del síndrome.^{2, 29} Hecho que debe tenerse en cuenta a la hora de prescribir neurolépticos en esta población.

Aunque la temperatura ambiental no alcanzó el umbral de la significación estadística, fue mayor en casi 6° C en aquellos pacientes con cuadros del grupo 1 en relación a los del grupo 2, lo que podría haber sido un factor coadyuvante al desarrollo de formas más severas del síndrome, posiblemente a través de una mayor deshidratación. Pese a que la relación del SNM con la temperatura ambiente sólo ha sido expuesta por Shalev y cols., quienes encontraron tres casos durante una ola de calor en Israel,²³ mientras que otros autores han criticado el papel precipitante de la misma.²⁴ No existe en la literatura una comunicación adecuada de la temperatura ambiental en las fechas de aparición del cuadro aportándose, cuando se hace, los datos correspondientes a la estación del año como estimación indirecta.⁶ Por otra

parte, con frecuencia las unidades están aclimatadas, como es el caso de la de nuestro centro desde el verano de 1990; si bien, durante la noche, al apagar los aparatos el calor es considerable. En nuestra opinión, puede ser importante la reseña de las condiciones de temperatura ambiental en los días previos al desarrollo del cuadro, de modo que permita la realización de metanálisis posteriores que obvien el problema de los escasos tamaños muestrales de las series de casos, en espera de la ejecución de estudios multicéntricos que aclaren tanto el papel de la temperatura ambiental como de otros factores.

En cuanto a los neurolépticos utilizados y las modificaciones en sus pautas de administración: el 75% de los pacientes habían recibido neurolépticos con anterioridad (69,2% del grupo 1 y 85,71% del 2), sin presentar SNM; en el 66,6% de los episodios se incrementaron las dosis o se introdujeron por primera vez (61,5 y 75% de los grupos 1 y 2). Sin embargo, este tipo de actuación es frecuente en la práctica psiquiátrica diaria y no justifica el desarrollo del SNM.⁸ No se ha evidenciado una peor evolución de los pacientes tratados con medicación depot frente a la no depot, pacientes tratados con combinaciones de fármacos, neurolépticos IM ni uso de anticolinérgicos asociados.

Los pacientes que presentaron complicaciones tenían una edad media mayor que los que no lo hicieron ($P=0,042$); así mismo, los pacientes de más de 50 años desarrollaron el síndrome con dosis medias significativamente menores ($P=0,019$) y su cuadro clínico fue más prolongado ($P=0,004$), en relación con los más jóvenes. En algunos casos las dosis fueron tan bajas como 25 y 30 mg/día (en equivalentes de clorpromazina). Este hecho es relevante dado el número cada vez mayor de pacientes ancianos en los que se utilizan dosis pequeñas de neurolépticos, que condicionan un riesgo con frecuencia no reconocido.^{20, 21, 226}

En la mayoría de los casos de ambos grupos se emplearon combinaciones de neurolépticos (84,6 y 62,5%); siendo el haloperidol el fármaco más utilizado, sólo o en combinación con otros, en alrededor del 50% de los episodios, lo que ha sido puesto en relación con las prácticas habituales de prescripción en las instituciones psiquiátricas.⁷¹

Dentro del cuadro clínico de nuestros pacientes son de destacar los siguientes hechos:

A. Sólo cuatro de los pacientes (todos ellos del grupo 1) tuvieron temperaturas superiores a 38,5° C. Esto contrasta con las hipertermias severas descritas en la literatura -especialmente en los textos médicos²²⁷-, pudiendo, posiblemente, estar en relación con el descubrimiento de la mayoría de nuestros episodios de SNM en sus fases iniciales.

B. Una marcada amimia, con expresión facial congelada, ha sido un signo clínico relevante en nuestros casos. Esto ha sido descrito previamente por Rosebush, cuyos pacientes describieron al recuperarse del episodio deseo de hablar con incapacidad para hacerlo, lo que les condicionaba una gran ansiedad.⁸

C. Otras alteraciones clínicas destacables fueron las frecuentes oscilaciones en las primeras 48 horas: del nivel de conciencia en el lapso de minutos, varias veces en un mismo día; y del grado de diaforesis. Y en los últimos días del episodio del grado de rigidez antes de su desaparición.

D. El número de días que se tardó en recuperar la situación basal previa se asoció con:

1. la presencia o ausencia de complicaciones (P=0,02).

2. no hubo, sin embargo, asociación con el grupo dentro del que se encuadró el paciente -pese a que ambos grupos diferían en cuanto a las temperaturas iniciales de los pacientes ($P=0,01$) y el número de días que tardaron en alcanzar la apirexia ($P=0,02$). Según esto, incluso las formas aparentemente más leves pueden condicionar una evolución prolongada, si presentan complicaciones.

3. **las dosis de neurolépticos recibidas se asociaron en sentido inverso con la recuperación del estado basal.** Esta aparente paradoja se explica por la edad más alta de aquellos pacientes que recibieron las dosis más bajas, lo que refuerza el papel de la edad como factor de riesgo.

4. se evidenció una asociación directa entre la **duración de las alteraciones de la deglución y el mantenimiento de la rigidez en rueda dentada.** Ambas son reflejo de sintomatología extrapiramidal y su persistencia prolonga el encamamiento y los riesgos de aspiración broncopulmonar y desarrollo de fenómenos tromboembólicos. La presencia de alteraciones de la deglución se asoció con una mayor frecuencia de desarrollo de neumonía como complicación, que aunque no alcanzó significación estadística, posiblemente por el tamaño muestral reducido, debe hacernos considerar a estos pacientes como de riesgo significativo para el desarrollo de ésta.

En cuanto a las medidas terapéuticas, consideramos que el rápido inicio de medidas ampliamente aceptadas como básicas para el tratamiento del SNM -supresión de neurolépticos, aporte de líquidos, corrección de anomalías hidroelectrolíticas y prevención de TVP) ha sido uno de los condicionantes de la buena evolución de nuestros casos.

No ha sido práctica habitual el tratamiento antibiótico inicial en nuestros casos, salvo en los dos pacientes del grupo 2 que presentaban respectivamente una infección urinaria y una reagudización de una OCFA, procesos que difícilmente podrían ser la justificación del cuadro clínico de los mismos, aunque, es factible, que hayan sido coadyuvantes del desarrollo del SNM, o meros procesos intercurrentes, como en la serie de Rosebush.⁸ En este sentido, nuestra pauta de actuación ante la fiebre en los pacientes tratados con neurolépticos ha sido superponible a la comunicada por los grupos de Renwick (tras el fallecimiento de un paciente cuyo cuadro se atribuyó inicialmente a una infección urinaria, retrasándose el diagnóstico y tratamiento de un SNM) o White,^{55, 110} considerando como posible SNM a todos los pacientes que desarrollan fiebre mientras se encuentran bajo tratamiento con neurolépticos hasta que se demuestre lo contrario.

Nuestra serie no permite extraer conclusiones sobre la utilidad del tratamiento farmacológico, cuestionado por autores como Rosebush,^{8, 155} sin embargo en 10 de nuestros episodios (cuatro del grupo 1 y seis del 2), se introdujo terapia activa entre 48 y 72 horas después de una respuesta insuficiente con la terapia de soporte, obteniéndose una mejoría que hasta ese momento no se había iniciado. Como se ha considerado anteriormente muchas de los interrogantes que continúan planteándose en relación con el síndrome sólo serán resueltos con la realización de estudios multicéntricos.

La levodopa, utilizada en 10 episodios, se utilizó tardíamente durante el desarrollo del síndrome en siete de ellos -para el control de rigidez persistente en rueda dentada sin respuesta adecuada al tratamiento con dantroleno, bromocriptina, y/o amantadina-, obteniéndose una clara mejoría de dicha sintomatología en el plazo de escasos días.

En nuestros casos no se han observado efectos secundarios relevantes achacables a la medicación, exceptuando la aparición de un cuadro de pericarditis que se consideró como posiblemente asociada al uso de dantroleno -fármaco con el que se ha descrito esta asociación-¹⁶⁶ y de un caso de exacerbación de la psicosis en relación con levodopa, complicación que, aunque vista en los pacientes psicóticos tratados con agonistas dopaminérgicos,¹⁵⁸ es bastante poco usual en aquellos casos en que se utiliza para tratar un bloqueo dopaminérgico excesivo.¹⁵³

En cuanto a la **evolución** de nuestros casos:

1. **La mortalidad ha sido nula**, como se ha recogido en otras series recientes,^{8, 12, 16, 63} en contraste con las descripciones de hace más de 10 años^{2, 6, 71} o la relativamente reciente de nuestros compatriotas del hospital Valme de Sevilla.¹⁷ En nuestra serie, el mantenimiento de un alto nivel de sospecha, el progresivo conocimiento del síndrome y la pronta adopción del conjunto de medidas de tratamiento han sido, en nuestra opinión, como en la de los autores de las series recientes que acabamos de citar, la razón de la ausencia de casos mortales.

Esta es la principal razón que nos anima a continuar con el esquema de actuación adoptado, más aún después de comprobar que, pese al uso de criterios menos estrictos, nuestra frecuencia no es lo elevada que se hubiese esperado en relación a los grupos que siguen criterios más restrictivos y que, incluso las formas, aparentemente más leves, pueden dar lugar a complicaciones que comprometen la vida de los pacientes.

2. Por otra parte, **la recuperación de la situación de base previa ha sido también norma en todos nuestros pacientes**; si bien tres de ellos presentaron con posterioridad cambios en su situación basal que

podrían considerarse como secuelas o no tener relación alguna con el episodio y que consistieron en: adelgazamiento de causa no explicada en el primero de los episodios identificado; episodios de atragantamiento con cuadro axfíctico acompañante, que podrían relacionarse con una secuela descrita como es la disfagia,¹⁰² uno de los cuales constituyó la causa del fallecimiento de la paciente pasados ocho meses tras el episodio de SNM y; por último, un síndrome hipocinético-rígido que ha precisado tratamiento mantenido con bromocriptina y levodopa, que bien podría relacionarse más con un cuadro de multiinfarto cerebral que con una secuela del proceso, aunque con anterioridad al episodio el paciente no lo presentaba, estando descrita la rigidez prolongada como secuela del síndrome.¹⁰³

Resumen comentado de casos

Aunque los casos se encuentran resumidos en las tablas del capítulo de resultados y desarrollados en el apéndice final, se discuten a continuación algunas características destacables de los mismos.

*grupo 1: (Paciente 5) La aparición de rigidez mandibular tras la reintroducción de los neurolépticos llevó a considerar la posible recidiva del SNM; sin embargo, ésta parece poco probable teniendo en cuenta que entre los neurolépticos administrados se encontraba una preparación de acción prolongada, pese a lo que el cuadro cedió en las primeras horas sin adición de otros síntomas o signos sugestivos de SNM. La causa de la muerte, un año después, no tuvo, aparentemente, relación alguna con el proceso objeto de estudio. (Paciente 7) Cuadro de ileo adinámico durante su evolución que se resolvió con medidas conservadoras. (Paciente 11) Cuadro de perfil catatoniforme, con marcada inhibición psicomotriz en el seno de episodio depresivo que, tras asociar una dosis única de neurolépticos a la medicación

antidepresiva comienza con clínica de hipertermia, rigidez, sudoración y elevación de la CK; así como datos analíticos de depleción hidrosalina moderada. A las 24 horas del comienzo del cuadro se añade incapacidad para la deglución. Pasadas las primeras 48 horas empeora la fiebre y el nivel de conciencia (mutismo franco). Este episodio es un ejemplo de las dificultades diagnósticas del SNM y su parecido con cuadros de corte catatónico; si bien para algunos autores el SNM es uno más de los cuadros que pueden abocar a catatonía. (Paciente 12) El comienzo de la clínica de SNM coincide con un episodio de infección respiratoria, sin que hubiese modificación en la dosis de la medicación antipsicótica.

*grupo 2: (Paciente 2) Inicialmente no tenía elevación térmica ni de CK, si bien presentaba marcada rigidez, hipertensión y sudación. Posteriormente se evidenció ligera elevación térmica. Especialmente llamativa fue la mejoría de la rigidez con dantroleno y la reaparición de la misma tras suspensión temprana del mismo. (Paciente 3) Su episodio inicial de ligera rigidez y marcada elevación de la CK, coincidiendo con contención mecánica e inyecciones IM, fue inicialmente considerado sugestivo de fase inicial de SNM y tratado como tal; aunque al no satisfacer los criterios de inclusión ha sido excluido de análisis. Sin embargo después de su alta y ante la sospecha de toxicidad medicamentosa se suspendieron bruscamente el dantroleno y la amantadina que aún tomaba, presentando un cuadro de sensación de contractura generalizada, hipocinesia, rigidez, dificultad para la deglución, temblor y sudación episódica; evidenciándose mejoría pocos días después de la reintroducción de la medicación y la adición de levodopa. Durante su evolución presentó otro nuevo episodio de empeoramiento sintomático en relación con la retirada, esta vez progresiva, de levodopa, dantroleno y amantadina; teniendo que incrementarse la levodopa y reintroducirse la amantadina, con mejoría nuevamente. Este segundo episodio, estimado como caso, se consideró que pudiese estar en relación tanto con la retirada de amantadina y dantroleno, como con el período de duración del efecto del decanoato de flufenazina recibido durante el primer ingreso.

(Paciente 4, recogidos dos episodios que cumplieron criterios) Durante el 2º episodio presentó, en estrecha relación con la administración de un incremento de dosis de neurolépticos, temblor ocasional, rigidez leve en rueda dentada, sudación episódica moderada, confusión y Tª de 37.3°C. Sin otras anomalías relevantes salvo la existencia de una elevación de la CK a 413 U/L (175). Este 2º episodio puede criticarse en cuanto a que la elevación de la CK podría justificarse por la agitación y la contención mecánica; sin embargo la estrecha relación entre la administración de los neurolépticos, en las dos ocasiones en que se administraron, y el desarrollo de la sintomatología nos han llevado a considerarlo como caso de SNM. (Paciente 6) El cuadro clínico inicial de la paciente se relacionó con un cuadro de retención urinaria secundario a los efectos anticolinérgicos de la medicación empleada; sin embargo, en los días posteriores presentó febrícula, incremento de la rigidez, diaforesis intensa, elevación de la CK, episodios de confusión evidentes e incontinencia vesical. Durante una semana, en que se puso el diagnóstico de SNM en duda, se la mantuvo sólo con terapia de mantenimiento. Pasado este tiempo se asociaron dantroleno y bromocriptina, con persistencia parcial de rigidez que desapareció tras la adición de levodopa; teniendo, sin embargo, que ser retirada ésta siete días después por depresión delirante que cedió con TEC. (Paciente 7) Alcohólico de larga duración con trastornos de conducta asociados por los que había recibido múltiples tratamientos con neurolépticos -entre ellos neurolépticos incisivos-, sin problema alguno en relación con los mismos. Tras dos meses de ingesta alcohólica abundante, con cuadro de deterioro físico acompañante, presentó, en relación con la toma de tiapride, y sin evidencia de síndrome de privación, hipocinesia, rigidez, dificultad para la deglución, diaforesis, temblor y elevación de la CK. El episodio cedió con supresión del tiapride, aporte de líquidos y administración de amantadina y bromocriptina. Es un caso llamativo por el hecho de la precipitación del cuadro por un neuroléptico poco potente, en un paciente que había tolerado y toleró con posterioridad neurolépticos potentes. (Paciente 8) Paciente con demencia multiinfarto y OCFA, remitido desde el Servicio de Urgencias con el diagnóstico de ACVA.

Desde su ingreso destacaba la presencia de hipertermia, que inicialmente se puso en relación con infección respiratoria; rigidez, con trastornos asociados de la deglución; elevación de la CK y oscilaciones de la tensión arterial. Dado lo atípico del caso en diversos aspectos -la hipertermia se relacionó inicialmente con infección respiratoria y en parte pudo estar en relación con ella; la rigidez podía ser debida a un síndrome hipocinético rígido, aunque claramente había aumentado con respecto a la basal suya- ha sido considerado como del grupo 2. Por otra parte, es un exponente claro del riesgo al que se encuentran sometidos algunos pacientes ancianos en tratamiento con dosis pequeñas de medicación neuroléptica.

5.3.- USO POSTERIOR DE NEUROLÉPTICOS

En nuestros pacientes, como en otras series de la literatura, se ha utilizado medicación neuroléptica después del episodio, en relación con la necesidad establecida por la reaparición de la sintomatología psiquiátrica de base. De los 11 pacientes en que se reintrodujo la medicación neuroléptica, sólo en cuatro se realizó antes de pasados 14 días tras la resolución completa del episodio, en dos de los cuales se hizo antes de cinco días de dicha resolución completa -límites considerados respectivamente por Rosebush¹⁹⁴ y Wells¹⁹³ como de seguridad aceptable para dicha práctica-; si bien en uno de los pacientes (caso 1, grupo 1) se apreciaba únicamente rigidez residual y en el otro (caso 6, grupo 1) llevaba cinco días con mínima sintomatología relacionada con el SNM. Ninguno de estos pacientes presentó signos de recidiva en relación inmediata con la nueva administración de neurolépticos, aunque uno de ellos lo hizo dos meses después (episodio 2º, paciente 4, grupo 2), suspendiéndose desde entonces esta medicación de manera definitiva. De los otros siete pacientes que han recibido medicación neuroléptica sólo en dos se ha considerado que haya podido existir recidiva, aunque dudosa, del cuadro. Así, en uno de estos casos (paciente 5, grupo 1) se produjo la aparición de rigidez mandibular horas después del reinicio de los neurolépticos, por lo que se suspendió la

medicación, sin otros signos sugestivos de reaparición del síndrome pese al mantenimiento del efecto potencial de un neuroléptico de acción depot; mientras que en el otro, al que se reintrodujo tioridazina ocho meses después del episodio presentó, pasados más de 15 días de dicho reinicio de medicación, un cuadro asfíctico por atragantamiento con alimentos que le produjo la muerte, sin que en ningún momento hubiese presentado clínica compatible con SNM (este episodio ha sido comentado anteriormente como en posible relación con secuelas condicionadas por el episodio previo de SNM [ver pag. 152]).

En total, durante el período de inclusión, **se han acumulado un total de 300 meses (25 años) de tratamiento neuroléptico, lo que supone una tasa de 27,3 meses/paciente, con una única recurrencia clara.** Este período de seguimiento acumulado de 25 años es el más largo de entre los, hasta el momento, publicados en la literatura.¹⁹⁵

Se ha considerado que, salvo el caso concreto del compromiso por daño previo del SNC,^{6, 29} no es fácil atribuir a predisposición individual el desarrollo del SNM en unos individuos que durante años antes o después de la aparición del episodio son capaces de tolerar la toma de medicación neuroléptica sin presentar el síndrome, requiriéndose importantes cofactores para la aparición del cuadro.¹⁹⁵ Entre estos (pag. 25) los fundamentales son la existencia de agitación y deshidratación;^{8, 16} rechazo de la alimentación y pérdida de peso superior a 1 Kg semanal;¹⁶ aunque múltiples enfermedades y procesos intercurrentes pueden facilitar el desarrollo del cuadro (cetoacidosis diabética,^{30, 31} malnutrición, neoplasias,³² complejo SIDA-demenia³³). La edad avanzada sería, a juzgar por nuestros datos, otro factor predisponente a añadir en esta lista.

5.4.- COMPARACIÓN DE CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los valores de Kappa calculado con nuestros datos son significativamente diferentes de 0, pero en general su magnitud indica una pobre concordancia - tests Kappa menores de 0,40-. Sólo las comparaciones de los criterios de Addonizio vs Levenson y de Levenson vs Pope -dentro del grupo de comparaciones dobles, en que no se consideró categoría no reunir criterios diagnósticos- y las de los de Levenson vs Pope -en el grupo en que no cumplir criterios se consideró como una categoría más-, superan, aunque muy ligeramente, la cifra considerada representativa de una concordancia aceptable.

El hallazgo de esta pobre concordancia entre los distintos conjuntos de criterios diagnósticos apoya los del único trabajo que en esta línea, hasta la fecha, existe en la literatura.⁹⁷ Como se ha revisado en la introducción (pag. 50) existen frecuentes discrepancias no sólo entre unos grupos de criterios y otros sino entre las variables independientes que los conforman. Así son varios los autores que no especifican la cuantía de la fiebre,^{63, 71} ni si su determinación debe ser oral, rectal o axilar;^{4, 5, 63, 71} igual sucede con el grado de severidad de la rigidez, temblor -sólo especificados como marcada y pronunciado, respectivamente por Hermesh¹⁴ y como severos por Pope⁹-, cambios en el nivel de conciencia, taquicardia,^{4, 63, 71} taquipnea,^{63, 71} u oscilaciones de la tensión arterial; así como con datos complementarios como la leucocitosis,^{4, 63, 71} o el nivel de CK,^{4, 63} datos que, mientras que para algunos autores son complementarios y sin gran significado en el diagnóstico, para otros suponen un importante punto para alcanzar el mismo.⁷¹

Por otra parte, no existe acuerdo para el diagnóstico del síndrome en términos de la severidad o de las combinaciones de estos signos; así, dado el incremento sistemático en la búsqueda del cuadro, se han incluido formas leves o variantes incompletas junto a casos explosivos.⁹⁶ Mientras algunos criterios resultan

muy exigentes, con lo cual no se incluyen variantes menos severas del cuadro, otros son menos estrictos, lo que favorece el diagnóstico de formas más precoces, aun con el riesgo de incluir casos que no son considerados SNM por otros autores.

Gurrera y cols., en su trabajo de comparación de criterios, consideran que que las estimaciones de la frecuencia de un proceso están influidas por los criterios utilizados para definirlo y que en el caso del SNM éstas han variado considerablemente, con diferencias de hasta 34 veces. La elección de métodos estadísticos o el diseño y la ambigüedad sobre lo que constituye un hallazgo anormal (ej. fiebre) pueden ser la causa de algunas de estas diferencias. Su estudio responsabiliza la elección de los criterios diagnósticos como un factor en estas amplias estimaciones de rango. Los criterios diagnósticos examinados difieren en el umbral para el diagnóstico del SNM,⁹⁷ lo que puede tener implicaciones para la investigación clínica; así, un umbral diagnóstico muy alto sólo reconocería los casos más severos de SNM, llevando a estimaciones inapropiadamente bajas de su frecuencia. Este concepto puede reforzar previas concepciones de este síndrome como "maligno" y a menudo mortal. Un umbral diagnóstico muy bajo podría llevar a la sobrecomunicación de este proceso y promover confusión del "verdadero" SNM con los síndromes extrapiramidales severos y otros cuadros. Esto podría disminuir los esfuerzos por comprender la fisiopatología del proceso.

Se ha considerado también que la elección de criterios diagnósticos tendría consecuencias para la práctica clínica si los clínicos creyesen que debían esperar a cumplir los criterios diagnósticos para suspender los neurolépticos. Las estrategias terapéuticas destinadas a evitar la recurrencia del síndrome, que pueden ocurrir en hasta en una tercera parte de los pacientes, no podrían hacerse efectivas si no se aprecia el diagnóstico inicial. El conocimiento de si un grupo de criterios diagnósticos es más o menos restrictivo podría ser útil. Los criterios más restrictivos podrían utilizarse para identificar casos inequívocos de SNM para propósitos de investiga-

ción. En contraste, el uso de criterios menos restrictivos en la práctica clínica podría alentar al reconocimiento precoz del proceso, facilitando la intervención temprana. Si hay un espectro de SNM en el que existen las variantes menos severas o parciales, la adopción de criterios menos restrictivos para el uso clínico aseguraría un reconocimiento más amplio del cuadro. El estudio de Gurrera apoya de una manera indirecta el concepto de espectro y supone una evidencia de la aseveración de que algunos casos de SNM pasan desapercibidos.⁹⁷ En esta línea de uso de diferentes criterios se inclinan también grupos como el de Rivera, en el Hospital Valme, quienes consideran que el uso de criterios tan estrictos como los de Adityanjee puede, a nivel práctico, retrasar la adopción de medidas terapéuticas como la supresión de neurolépticos y, como pudo ser su caso, llevar a una mortalidad más alta.¹⁷

En nuestra propia serie de casos hemos podido comprobar que -pese a la elección de criterios diagnósticos de un teórico "bajo umbral" de sensibilidad y, por tanto, inclusión de formas leves, precoces o atípicas-, además de una lógica desaparición de la mortalidad, paradójicamente no se incrementó la frecuencia de aparición y descripción del proceso, especialmente en los últimos tres años. Esto tiene su principal explicación en que el mejor conocimiento y alerta sobre el síndrome, llevan a frustrar, como han evidenciado Keck y cols.¹¹ y Modestin y cols.¹⁵, -mediante la adopción de medidas de soporte y supresión o disminución de la dosis de neurolépticos- el desarrollo de formas incipientes del proceso o de los llamados por Levinson síntomas extrapiramidales severos (SEP), con o sin fiebre, que, en sí mismo, son capaces de condicionar una morbilidad evidente.⁹⁹ En nuestra opinión el hecho de que, incluso aquellas formas más leves puedan asociarse a duración del cuadro y complicaciones superponibles a las de las formas más severas, apoya la consideración del SNM como un espectro con diferentes formas de severidad y anima a la pronta detección y tratamiento de las mismas.

5.5.- REVISIÓN DE TEXTOS Y MANUALES

De los 15 libros y textos revisados sólo cuatro (26,6%) cumplen todos los requisitos considerados a efectos de esta revisión, que hace especial énfasis en aquellos aspectos relevantes para el manejo precoz del cuadro y la difusión de la importancia del mismo en tanto proceso reversible sin secuelas y, sin embargo, potencialmente mortal. Estos textos, exceptuando el de Lloret -y éste, con probabilidad, más concretamente en su ámbito de influencia-, son de escasa difusión especialmente en los Servicios de Urgencia. Por otra parte, merece la pena reseñar específicamente el capítulo de la última edición del Farreras, en donde son cubiertos, de modo conciso, los seis primeros aspectos que hemos seleccionado, aunque en conjunto no pueda considerarse práctico para el manejo del síndrome.

Por otra parte, aún siguen plasmados una serie de tópicos en los textos como los que hacen referencia a la existencia de un cuadro dramático con hipertermia severa (Kerns) mayor de 41°C; un comienzo brusco de la clínica; una escasa descripción del síndrome, casi anecdótica (Riley, Harrison); o una descripción nula, como es el caso de los dos libros de geriatría valorados, que indudablemente puede condicionar una dificultad diagnóstica en una población, como la de edad avanzada, en la que cada vez es más frecuente el uso de medicación neuroléptica.^{20, 226}

Así pues, teniendo en cuenta que sólo tres de los puntos valorados -severidad potencial del cuadro, tratamiento de soporte y principales fármacos activos- están suficientemente recogidos en un porcentaje superior al 60% de los textos; **no podemos considerar que en los últimos cinco años la descripción del SNM en los textos sea, en conjunto, suficiente como para difundir los principales aspectos que influyen en el conocimiento precoz del mismo y en la disminución de su morbi-mortalidad**, aunque empiezan a verse reflejados una serie de aspectos útiles en dicho sentido. La insuficiente descripción del SNM en los textos y manuales

médicos puede seguir siendo un factor que dificulte el conocimiento adecuado del mismo y la importancia de su reconocimiento y tratamiento tempranos.

VI.- RESUMEN

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) se caracteriza por la presencia de hipertermia, rigidez extrapiramidal, alteraciones vegetativas y cambios en el nivel de conciencia. Desde su descripción original por Delay y Pichot en 1960, han aparecido en la literatura numerosas comunicaciones de casos clínicos aislados y poco más de una docena de revisiones y series de casos. El cuadro es causado fundamentalmente tanto por la administración de neurolépticos como por la supresión de fármacos agonistas dopaminérgicos; ambas situaciones tienen en común una hipodopaminergia cerebral. Se requiere, habitualmente, la presencia de factores precipitantes para el desarrollo del cuadro. Éstos pueden ser tanto del huésped como del agente o agentes implicados, siendo los principales la presencia de enfermedad cerebral orgánica previa, la deshidratación, malnutrición y coexistencia de enfermedades febriles o debilitantes asociadas, entre los primeros; y, las modificaciones recientes en la dosis de neurolépticos, uso de medicación IM y depot, entre los segundos. La frecuencia estimada del proceso varía según autores, fechas y tipo de estudio entre un 0,07 y un 12,2%. Aunque se han propuesto varios criterios diagnósticos, ninguno está considerado como referencia a contrastar. El síndrome tiene una mortalidad potencial que ha oscilado entre el 50 y el 0%, siendo fundamental el diagnóstico y tratamiento precoz del mismo para alcanzar una resolución satisfactoria en un proceso en el que, por otra parte, son poco frecuentes las secuelas.

Hemos presentado los principales hallazgos clínicos y evolutivos de 21 episodios en 20 pacientes, diagnosticados y tratados en los Hospitales Psiquiátrico y Provincial de Toledo, que constituye la mayor serie española y una de las más numerosas de la literatura. Todos los casos se identificaron tras la puesta en marcha de un sistema de vigilancia en las Unidades de Psiquiatría y Medicina Interna de estos Centros. El período de inclusión ha sido desde el 1/4/1988 al 31/12/94. Los pacientes identificados y que cumplieron criterios de inclusión se separaron, a efectos de análisis, en dos grupos. Se consideraron del grupo 1 los pacientes que

cumplían simultáneamente los criterios de Levenson et al. y de Pope et al., mientras que los del grupo 2 sólo cumplían uno de los criterios o eran formas incompletas, leves o atípicas. Los principales objetivos del estudio han sido: estimación de la frecuencia en nuestro medio; descripción de los casos; seguimiento de los pacientes, tras su alta y vigilancia de posibles recidivas en aquellos a los que se reintrodujeron neurolépticos; evaluación del grado de concordancia, sobre nuestros casos, de tres grupos de criterios diagnósticos; y la revisión descriptiva de textos y manuales actuales médicos y psiquiátricos valorando si la insuficiente descripción del SNM podría seguir siendo en la actualidad, como hace una década, motivo de infradiagnóstico del mismo.

Trece de los episodios se desarrollaron durante la hospitalización psiquiátrica. La frecuencia estimada de aparición ha sido del 0,52% (0,478-0,585%) para los del grupo 1 y del 0,8558% (0,778-0,95%) en conjunto, sobre un total de $1519 \pm 5\%$ pacientes expuestos a medicación neuroléptica durante su ingreso psiquiátrico, cualesquiera que fuesen sus dosis, duración o vía de administración. Esta frecuencia es relativamente baja, especialmente considerando que los criterios utilizados son de un relativo "bajo umbral" y no hubiese sido llamativa una frecuencia más alta. Consideramos probable que nuestro sistema de detección abortase cuadros que no llegaron a cumplir criterios.

En nuestros casos se evidenció que los pacientes mayores de 51 años desarrollaron el SNM con dosis inferiores de neurolépticos ($P=0,019$) y tardaron más tiempo en recuperar su estado basal previo ($P=0,004$), en relación con los menores de esa edad. Se evidenció una asociación inversa entre las dosis de neurolépticos recibidas (en equivalentes de clorpromazina) y los días hasta la recuperación del estado basal, hecho que ponemos en relación con la edad más alta de los pacientes que recibieron las dosis menores de neurolépticos. No se evidenciaron diferencias significativas en cuanto al tiempo de resolución clínica de

los grupos 1 y 2 ($P=0,25$) y si las hubo en relación con el desarrollo de complicaciones, independientemente del grupo en que se hubiese encuadrado al paciente ($P=0,02$). La edad media de los pacientes que presentaron complicaciones fue más alta que la de los que no las presentaron ($P=0,042$). La duración de las alteraciones de la deglución y la persistencia de la rigidez en rueda dentada se asociaron con el tiempo de recuperación del estado basal mediante los tests de correlación de rangos de Spearman $r_s=0,65$ $P=0,001$ y $r_s=0,80$ $P=0,0001$; ambas son reflejo de sintomatología extrapiramidal y su persistencia prolonga el encamamiento, los riesgos de aspiración broncopulmonar y desarrollo de fenómenos tromboembólicos. La mortalidad evidenciada ha sido 0 y la recuperación sin secuelas del estado basal previo fue la norma, lo que apoya el papel del reconocimiento y tratamiento tempranos del proceso. Por otra parte, es destacable la importancia de la edad como factor de riesgo y de aparición de complicaciones, especialmente teniendo en cuenta la frecuencia del uso de pequeñas dosis de neurolépticos en esta población.

Los neurolépticos pueden ser reintroducidos con aceptable grado de seguridad, tras el episodio, en aquellos pacientes en que está clínicamente indicado, si bien debe vigilarse la posible recidiva. En nuestra serie 11 pacientes recibieron neurolépticos postepisodio, con una tasa de 27,3 meses/paciente de retratamiento neuroléptico. Sólo se evidenció una recidiva que obligó a la suspensión definitiva de los neurolépticos en el paciente.

Se ha realizado un estudio comparativo entre los diferentes conjuntos de criterios mediante el test kappa. La correlación entre los diferentes grupos de criterios sólo obtuvo un test de Kappa en torno a 0,40 en las comparaciones dobles entre los criterios de Addonizio y Levenson y los de Levenson y Pope (comparando las categorías definido y probable), siendo menor de 0,40 en el resto de las comparaciones, indicativo de una pobre correlación entre los distintos grupos de criterios evaluados.

Por otra parte se ha realizado una revisión descriptiva de textos y manuales médicos y psiquiátricos de los años 90, tratando de valorar si la descripción del síndrome en cuanto a siete puntos propuestos es válida para un adecuado conocimiento y manejo del mismo. Sólo cuatro de los 15 (26,7%) textos y manuales evaluados se han considerado suficientemente completos en cuanto a dichos puntos. Este pobre porcentaje de descripción del cuadro en los textos puede seguir siendo uno de los motivos del reconocimiento tardío del mismo, con el mal pronóstico que ello implica.



VII.- CONCLUSIONES

- 1.- Durante el período de inclusión, comprendido entre el 1/4/1988 y el 31/12/1994, se han identificado 21 episodios en 20 pacientes que han sido considerados como SNM.

- 2.- La frecuencia estimada de aparición del síndrome, durante la hospitalización psiquiátrica, ha sido del 0,52% (0,478-0,585%) para los pacientes del grupo 1 y del 0,8558% (0,778-0,95%) para ambos grupos en conjunto, sobre un total de $1519 \pm 5\%$ pacientes expuestos a medicación neuroléptica durante su ingreso.

- 3.- La edad mayor de 50 años ha sido un factor relacionado con el desarrollo de SNM con dosis más bajas de neurolépticos, aparición de complicaciones y curso clínico más prolongado. No se evidenciaron diferencias significativas en cuanto al tiempo de resolución clínica de los grupos en relación con su "teórica severidad inicial" y si las hubo en relación con el desarrollo de complicaciones, independientemente del grupo en que se hubiese encuadrado al paciente. La duración de las alteraciones de la deglución y la persistencia de la rigidez en rueda dentada se han asociado con el tiempo de recuperación del estado basal. La mortalidad evidenciada ha sido 0 y la recuperación sin secuelas del estado basal previo ha sido la norma, hechos que refuerzan la gran importancia del diagnóstico y tratamiento precoces.

- 4.- Los neurolépticos pueden ser reintroducidos con un aceptable margen de seguridad tras el episodio. De los once pacientes que han recibido neurolépticos postepisodio, sólo en uno se evidenció recidiva. La tasa de retratamiento neuroléptico ha sido 27,3 meses/paciente.
- 5.- Los valores de Kappa calculado con nuestros datos son significativamente diferentes de 0, pero en general su magnitud indica una pobre concordancia -tests Kappa menores de 0,40-.
- 6.- En la actualidad la descripción del SNM en los textos médicos revisados sigue siendo insuficiente y podría seguir favoreciendo el infradiagnóstico del síndrome. El pobre porcentaje de descripción del cuadro en los textos puede seguir siendo uno de los motivos del reconocimiento tardío del mismo, con el mal pronóstico que ello supone.

COMITÉ DE CALIFICACIÓN DE OBRAS DE CIENCIAS

Tratado de Síndrome Neuróséptico
Melifra. Ous lris y sequimels de ZLEptodis
DE LA QUE ES AUTOR DON Luis Fernando

VIEJO LLORENTE

OBTUVO POR ^{PARTE} LA CALIFICACION DE apto con bude por unanimidad

Madrid, 28 de NOVIEMBRE de 1995

El Presidente,

Jamary

El Vocal,

[Signature]

El Vocal,

[Signature]

El Vocal,

El Vocal Secretario,

[Signature]

BIBLIOGRAFÍA

1. Delay J, Pichot P, Lemperierè T, Elissalde B, Peigne F. Un neuroleptique majeur non phénothiazinique et non resérpinique, l'haloperidol, dans le traitement des psychoses. *Ann Méd Psychol* 1960;118:145-152
2. Caroff SN. The neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1980; 41:79-83
3. Delay J, Pichot P, Lemperierè T: L'Emplio des butyrophenones en psychiatrie. Etude statisque et psychometrique. [Sumpos internazionale sull l'Halloperidol e Triperidol, Milan]. 1962;305-319
4. Caroff SN, Mann SC: Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin N Am* 1993;77:185-202
5. Addonizio G, Susman VL, Roth SD. Symptoms of neuroleptic malignant syndrome in 82 consecutive inpatients. *Am J Psychiatry* 1986; 143:1587-1590
6. Shalev A, Munitz H. The neuroleptic malignant syndrome: agent and host interaction. *Acta Psychiatr Scand* 1986;73:337-347
7. Gelenberg AJ, Bellinghausen B, Wojcik JD, Falk WE, Sachs GS. A prospective survey of neuroleptic malignant syndrome in a short-term psychiatric hospital. *Am J Psychiatry* 1988;145:517-518
8. Rosebush PI, Stewart T. A prospective analysis of 24 episodes of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1989;146:717-725
9. Pope HG, Keck PE, McElroy SL: Frecuency and presentation of neuroleptic malignant syndrome in a large psychiatric hospital. *Am J Psychiatry* 1986;143:1227-1233
10. Keck PE, Pope HG, McElroy SL. Frecuency and presentation of neuroleptic malignant syndrome: A prospective study. *Am J Psychiatry* 1987; 144:1344-1346
11. Keck PE, Pope HG, Mcelroy SL. Declining frecuency of neuroleptic malignant syndrome in a hospital population. *Am J Psychiatry* 1991; 148:880-882
12. Deng MZ, Cheng GQ, Phillips MR. Neuroleptic malignant syndrome in 12 of 9729 chinese inpatients exposed to neuroleptics: A prospective survey. *Am J Psychiatry* 1990;147:1149-1155
13. Warner MD, Peabody CA, Boutros NN. A survey of neuroleptic malignant syndrome. *J Nerv Ment Dis* 1990;178:664-665

14. Hermesh H, Aizenberg D, Weizman A, Lapidot M, Mayor C, Munitz H. Risk for definite neuroleptic malignant syndrome. A prospective study in 223 consecutive in-patients . *Br J Psychiatry* 1992;161:254-257
15. Modestin J, Toffler G, Drescher JP. Neuroleptic malignant syndrome: results of a prospective study. *Psychiatry Research* 1992;44:251-256
16. Naganuma H, Fujii I. Incidence and risk factors in neuroleptic malignant syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1994;90:424-426
17. Rivera J, García-Bragado F, Iriarte LM, et al. Síndrome neuroléptico maligno. Análisis de 9 casos. *Med Clin (Barc)* 1990;94:121-125
18. Geller B, Greydanus DE. Haloperidol-induced comatose state with hyperthermia and rigidity in adolescence: Two case reports with a literature review. *J Clin Psychiatry* 1979;40:102-103
19. Kellam AMP. The (frequently) neuroleptic (potentially) malignant syndrome. *Br J Psychiatry* 1990;157:169-173
20. Finucane P, Price C, Ghose K. Neuroleptic malignant syndrome in an elderly patient. *BMJ* 1988;296:18
21. Aisen PS, Lawlor BA. Neuroleptic malignant syndrome induced by low-dose haloperidol (letter). *Am J Psychiatry* 1992;149:844
22. Keck PE, Pope HG, McElroy SL: Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. A case control study. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:914-918
23. Shalev A, Hermesh H, Munitz H. The role of external heat load in triggering the neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1988;145:110-111
24. Singh H: Neuroleptic malignant syndrome (letter). *Br J Psychiatry* 1984;145:98
25. Otani K, Horiuchi M, Kondo T, Kaneko S, Fukushima Y. Is the predisposition to neuroleptic malignant syndrome genetically transmitted?. *Br J Psychiatry* 1991;158:850-853
26. Deuschl G, Oepen G, Hermle L et al: Neuroleptic malignant syndrome: Observations on altered consciousness. *Pharmacopsychiat* 1987;20:168-170
27. Tan TKS, Ong SH. Neuroleptic Malignant Syndrome (letter). *Br J Psychiatry* 1991;159:729-730

28. White DAC, Robins AH. Catatonia: Harbinger of the neuroleptic malignant syndrome. *Br J Psychiatry* 1991;158:419-421
29. Boyd RD. Neuroleptic malignant syndrome and mental retardation: Review and analysis of 29 cases. *Am J Ment Retard* 1993;98:143-155
30. de Boer C, Gaete HP. Neuroleptic malignant syndrome and diabetic keto-acidosis. *Br J Psychiatry* 1992;161:856-858
31. Balzan M, Cacciottolo J. Neuroleptic malignant syndrome presenting as hyperosmolar non-ketotic diabetic coma . *Br J Psychiatry* 1992;161:257-258
32. O'Neill WM. Neuroleptic malignant syndrome. May be caused by other drugs and other diseases (letter). *BMJ* 1994;308:200
33. Breitbart W, Marotta R, Call P. AIDS and neuroleptic malignant syndrome. *Lancet* 1988;332:1488-1489
34. Mizuta E, Yamasaki S, Nakatake M, Kuno S. Neuroleptic malignant syndrome in a parkinsonian woman during the premenstrual period. *Neurology* 1993;43:1048-1049
35. Mezaki T, Ohtani SI, Abe K, Hirono N, Udaka F, Kameyama M. Benign type of malignant syndrome. *Lancet* 1989;I:49-90
36. Martínez E, Domingo P, Lloret J. Síndrome neuroléptico maligno. *Med Clin (Barc)* 1994;102:181-188
37. Hashimoto F, Sherman CB, Jeffery WH. Neuroleptic malignant syndrome and dopaminergic blockade. *Arch Intern Med* 1984;144:629-630
38. Otani K, Kaneko S, Fukushima Y. NMS and genetic drug oxidation. *Br J Psychiatry* 1991;159:595-596
39. Santos JL, Cabranes JA, Almoguera I, Ramos JA, Vázquez C, Angeles F. Clinical implications of determination of plasma haloperidol levels. *Acta Psychiatr Scand* 1989;79:348-354
40. Susman VL, Addonizio G. Recurrence of neuroleptic malignant syndrome. *J Nerv Ment Dis* 1988;176:234-241
41. Konikoff F, Kuritzky A, Jerushalmi Y, Theodor E. Neuroleptic malignant syndrome induced by a single injection of haloperidol (letter). *BMJ* 1984;289:1228-1229

42. Sternberg DE. Neuroleptic malignant syndrome: The pendulum swings (Editorial). *Am J Psychiatry* 1986;143:1273-1275
43. Glazer WM, Kane J. Depot neuroleptic therapy: An underutilized treatment option. *J Clin Psychiatry* 1992;53:426-433
44. Cuesta López MJ, Moreno Brea MR, Muñoz Málaga A. Síndrome neuroléptico maligno (carta). *Med Clin (Barc)* 1994;103:557-558
45. Spirt MJ, Chan W, Thieberg M, Sachar DB. Neuroleptic malignant syndrome induced by domperidone. *Dig Dis Sci* 1992;37:946-948
46. Friedman LS, Weinrauch LA, D'Elia JA. Metoclopramide-induced neuroleptic malignant syndrome. *Arch Intern Med* 1987;147:1495-1496
47. Hermesh H, Huberman M, Radvan H, Kott E. Recurrent neuroleptic malignant syndrome due to tiapride and haloperidol: The possible role of D-2 dopamine receptor. *J Nerv Ment Dis* 1985;172:692-695
48. Casquero P, Balaguer E, Tapiz A, Ibarz I. Síndrome neuroléptico maligno. Un caso asociado a supresión de amantadina (carta). *Med Clin (Barc)* 1985;85:643
49. Henderson VW, Wooten GF. Neuroleptic malignant syndrome: a pathogenic role for dopamine blockade?. *Neurology (Ny)* 1981;31:132-137
50. Bower DJ, Chalanasi P, Ammons JC. Withdrawal-induced neuroleptic malignant syndrome (letter). *Am J Psychiatry* 1994;151:451-452
51. Davis J, Janicak PG, Khan A. Neuroleptic malignant syndrome. En: Dunner DL, editor. *Current Psychiatric Therapy*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1993:170-175
52. Giménez-Roldán S, Mateo D. Síndromes neuroléptico y pseudo-neuroléptico malignos. En: Martí-Massó JF AB, editor. *Alteraciones neurológicas inducidas por fármacos*. Madrid: Ediciones Ergón, 1993:165-181
53. Clarke CE, Shand D, Yuill GM, Green MH. Clinical spectrum of neuroleptic malignant syndrome (letter). *Lancet* 1988;ii:969-970
54. Velamoor VR, Fernando MLD, Williamson P. Incipient neuroleptic malignant syndrome?. *Br J Psychiatry* 1990;156:581-584
55. White A, Everist B. Missed neuroleptic malignant syndrome (letter). *BMJ* 1992;304:1246

56. Velamoor VR, Norman RMG, Caroff SN, Mann SC, Sullivan KA, Antelo RE. Progression of symptoms in neuroleptic malignant syndrome. *J Nerv Ment Dis* 1994;182:168-173
57. Craddock B, Craddock N. Missed neuroleptic malignant syndrome (letter). *BMJ* 1992;304:1246
58. Adityanjee, Singh S, Singh G, Ong S. Spectrum concept of neuroleptic malignant syndrome. *Br J Psychiatry* 1988;153:107-111
59. Meyers FH. Benign type of malignant syndrome (letter). *Lancet* 1989;i:50
60. Adityanjee. Neuroleptic malignant syndrome: facts and controversies. *Am J Psychiatry* 1987;144:1104
61. Szabadi E. Neuroleptic malignant syndrome (Editorial). *BMJ* 1984; 288:1399-1400
62. Pelonero AL; Levenson JL; Panduragni AK , "Neuroleptic malignant syndrome". En: Joseph AB and Young RB, *Movement Disorders in Neurology and Neuropsychiatry*, First Edition, Boston, Blackwell Scientific Publications, 1992, pp. 125-133
63. Harsch HH. Neuroleptic malignant syndrome: Physiological and laboratory findings in a series of nine cases . *J Clin Psychiatry* 1987;48:328-333
64. Adityanjee, Das P, Chawala HM. Neuroleptic malignant syndrome and psychotic illness. *Br J Psychiatry* 1989;155:852-854
65. Parry AK, Ormerod LP, Hamlin GW, Saleem PT. Recurrent sinus arrest in association with neuroleptic malignant syndrome. *Br J Psychiatry* 1994; 164:689-691
66. Anderson SA, Weinschenk K. Peripheral neuropathy as a component of the neuroleptic malignant syndrome. *Am J Med* 1985;82:169-170
67. Lazarus A. Brachial plexopathy complicating neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1991;52:239-240
68. García Escrig M, Bermejo Pareja F, Soto Téllez O, Díaz Guzmán J, Lledo A. Síndrome neuroléptico maligno asociado a síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. *Arch de Neurobiol* 1992;55:75-78

69. Blue MG, Schneider SM, Noro S, Fraley DS. Successful treatment of neuroleptic malignant syndrome with sodium nitroprusside. *Ann Int Med* 1986;104:56-57
70. Green BH. The neuroleptic malignant syndrome and pneumomediastinum. *Br J Psychiatry* 1989;154:560-561
71. Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1985; 142:1137-1145
72. Guzé BH, Baxter LR Jr. Neuroleptic malignant syndrome. *N Engl J Med* 1985;313:163-166
73. Goldwasser HD, Hooper JF, Spears NM. Concomitant treatment of neuroleptic malignant syndrome and psychosis. *Br J Psychiatry* 1989;154:102-104
74. Kurlan R, Hamill R, Shoulson I. Neuroleptic malignant syndrome. *Clin Neuropharmacol* 1984;7:109-120
75. Granato JE, Stern BJ, Ringel A, et al. Neuroleptic malignant syndrome: successful treatment with dantrolene and bromocriptine. *Ann Neurol* 1983;14:89-90
76. Gurrera RJ, Romero JA. Enzyme elevations in the neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry* 1993;34:634-340
77. Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine (Balt)*. 1982;61:141-152
78. Rosebush PI, Mazurek MF. Low serum iron levels and neuroleptic malignant syndrome (in reply letter). *Am J Psychiatry* 1991;148:148-149
79. White T, Brown K. Low serum iron levels and neuroleptic malignant syndrome (letter). *Am J Psychiatry* 1991;148:148
80. García FM, Duarte J, Pérez A, Mataix AL, Coria F, Claveria LE. Low serum iron and neuroleptic malignant syndrome. *Ann Pharmacother* 1993;27:101-102
81. Weller M, Kornhuber J. Serum iron levels in neuroleptic malignant syndrome (letter). *Biol Psychiatry* 1993;34:123-124
82. Iwasaki Y, Kinoshita M, Ikeda K, Sugimoto H. Iron, Parkinson's disease, and neuroleptic malignant syndrome (letter). *Neurology* 1992;42:1845

83. van Harten PN, Kemperman CJF. Organic amnestic disorder: A long-term sequel after neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry* 1991; 29:407-410
84. Nisijima K, Matoba M, Ishiguro T. Single photon emission computed tomography with ¹²³I-IMP in three cases of the neuroleptic malignant syndrome. *Neuroradiology* 1994;36:281-284
85. Araki M, Tagaki A, Higuchi I, Sugita H. Neuroleptic malignant syndrome: Caffeine contracture of single fibers and muscle pathology. *Neurology* 1988;38:297-301
86. Tollefson G. A case of neuroleptic malignant syndrome: In vitro muscle comparison with malignant hyperthermia. *J Clin Psychopharmacology* 1982;2:266-270
87. Pera J, Decoux M, Guyon M, Sage M. Réflexions sur le syndrome malin des neuroleptiques. *Nouv Presse Med* 1982;11:2230
88. Levenson JL. Diagnosing and treating neuroleptic malignant syndrome (in reply letter). *Am J Psychiatry* 1986;143:675
89. Adityanjee. The myth of elevated serum creatine phosphokinase level and neuroleptic malignant syndrome. *Br J Psychiatry* 1991;158:706-707
90. Craddock B, Craddock N, Milner G. CPK in NMS. *Br J Psychiatry* 1991; 158:130-138
91. Pearlman C, Wheadon D, Epstein S. Creatine kinase elevation after neuroleptic treatment. *Am J Psychiatry* 1988;145:1018-1019
92. Manero Marcen E, Malo Ocejó P, Uriarte Uriarte JJ, Pinilla Tubet E. Estudio de la creatinfosfokinasa en una población psiquiátrica hospitalaria. *Arch de Neurobiol* 1992;55:235-240
93. O'Dwyer AM, Sheppard NP. The role of creatine kinase in the diagnosis of neuroleptic malignant syndrome. *Psychol Med* 1993;23:323-326
94. Kellam AMP. The neuroleptic malignant syndrome, so-called. A survey of the world literature. *Br J Psychiatry* 1987;150:752-759
95. Fogel BS, Goldberg RJ. Neuroleptic Malignant Syndrome (letter). *N Engl J Med* 1985;313:1292
96. Bristow MF, Kohen D. How "malignant" is the neuroleptic malignant syndrome?. *BMJ* 1993;307:1223-1224

97. Gurrera RJ, Chang SS, Romero JA. A comparison of diagnostic criteria for neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1992;53:56-62
98. Levinson DF, Simpson GM. Diagnosing and treating neuroleptic malignant syndrome (letter). *Am J Psychiatry* 1986;143:673-674
99. Levinson DF, Simpson GM. Neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms with fever. Heterogeneity of the "Neuroleptic malignant syndrome". *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:839-848
100. Levenson JL, Fisher JG. Long-term outcome after neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1988;49:154-156
101. Mueller PS, Vester JW, Fermaglich J. Neuroleptic malignant syndrome. Successful treatment with bromocriptine. *JAMA* 1983;249:386-388
102. Kontaxakis VP, Stefanis C, Markidis MP, Tserpe V. Neuroleptic malignant syndrome in a patient with Wilson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1001-1002
103. Eiser AR, Neff MS, Slifkin RF. Acute myoglobinuric renal failure. A consequence of the neuroleptic malignant syndrome. *Arch Intern Med* 1982;142:601-603
104. Koponen H, Repo E, Lepola U. Neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry* 1988;24:943-944
105. Rothke S, Bush D. Neuropsychological sequelae of neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry* 1986;21:838-841
106. Welch JB. Demencia as a consequence of neuroleptic syndrome. *Am J Psychiatry* 1993;150:1561-1562
107. Calderón de la Barca J, Montero FJ, Sánchez Medina C, Jiménez Murillo LM. Síndrome neuroléptico maligno. Aportación de un caso (carta). *An Med Intern (Madrid)* 1992;9:258-259
108. Duarte J, García Viejo MA, García Miguel FJ, Sempere AP. Síndrome neuroléptico maligno (carta). *Med Clin (Barc)* 1994;103:558
109. Horn E, Lach B, Lapierre Y, Hrdina P. Hypothalamic pathology in the neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1988;145:617-620
110. Renwick DS, Chandraker A, Bannister P. Missed neuroleptic malignant syndrome. *BMJ* 1992;304:831-832

111. Mann SC, Caroff SN, Lazarus A. Pathogenesis of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatric Annals* 1991;21:175-180
112. Billing O, Freeman WT. Fatal catatonia. *Am J Psychiatry* 1943;100:633-638
113. Weinberger DR, Kelly MJ. Catatonia and malignant syndrome: a possible complication of neuroleptic treatment. Report of a case involving haloperidol. *J Nerv Ment Dis* 1977;165:263-268
114. Fricchione GL. Neuroleptic catatonia and its relationship to psychogenic catatonia. *Biol Psychiatry* 1985;20:304-313
115. Castillo E, Rubin RE, Holsboer-Trachsler E. Clinical differentiation between lethal catatonia and neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1989;146:324-328
116. Mann SC, Caroff SN, Bleider HR, Welz WKR, Kling MA, Hayashida M. Lethal catatonia. *Am J Psychiatry* 1986;143:1374-1381
117. Mann SC, Caroff SN. Lethal catatonia and neuroleptic malignant syndrome (in reply letter). *Am J Psychiatry* 1987;144:1106-1107
118. Addonizio G, Susman VL. ECT as a treatment alternative for patients with symptoms of neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1987;48:102-105
119. Kalinowsky LB. Lethal catatonia and neuroleptic malignant syndrome (letter). *Am J Psychiatry* 1987;144:1106
120. Fleischhacker WW, Unterweger B, Kane J, Hinterhuber H. The neuroleptic malignant syndrome and its differentiation from lethal catatonia. *Acta Psychiatr Scand* 1990;81:3-5
121. White DAC. Catatonia and the neuroleptic malignant syndrome -A single entity?. *Br J Psychiatry* 1992;161:558-560
122. Chiang WK, Herschman Z. Lethal catatonia and neuroleptic malignant syndrome (letter). *Crit Care Med* 1992;20:1622
123. Keshavan MS, Stecker J, Kambhampati RK. Creatine kinase elevations with clozapine. *Br J Psychiatry* 1994;164:118-120
124. Wartofsky L. Diseases of the thyroid. En: Isselbacher KJ, Braunwald E , Wilson JD , Martin JB , Fauci AS , Kasper DL editores. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 13. New York: McGraw-Hill, 1994:

1930-1953

125. Landsberg L, Young J. Pheochromocytoma. En: Isselbacher KJ, Braunwald E , Wilson JD , Martin JB , Fauci AS , Kasper DL editores. Harrison's Principles of Internal Medicine. 13. New York: McGraw-Hill, 1994: 1976-1979
126. Gurrera RJ, Romero JA. Sympathoadrenomedullary activity in the neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry* 1992;32:334-343
127. Petersdorf RG. Hypothermia and hiperthermia. En: Isselbacher KJ , Braunwald E , Wilson JD , Martin JB , Fauci AS , Kasper DL , editores. Harrison's Principles of Internal Medicine. 13. New York: McGraw-Hill, 1994:2476-2477
128. Zelman S, Guillan R. Heat stroke in phenothiazine-treated patients: A report of three fatalities. *Am J Psychiatry* 1970;12:1787-1790
129. Howells R. Neuroleptic malignant syndrome. D'ont confuse with anticholinergic intoxication. *BMJ* 1994;308:200-201
130. Krystal AD, McEvoy JP. Shared features of neuroleptic malignant syndrome and alcohol abuse complications (letter). *J Clin Psychiatry* 1990;51:523
131. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991;148:705-713
132. Tueth MJ. The serotonin syndrome in the emergency department (letter). *Ann Emerg Med* 1993;162:1369
133. Hernández AF. Síndrome neuroléptico maligno (carta). *Med Clin (Barc)* 1994;103:559
134. Chamorro García L, López Gómez I, Moral Iglesias L. Síndrome serotoninérgico. A propósito de dos casos. *Psiquiatr Biol* 1994;1:172-174
135. Nimmo SM, Kennedy BW, Tullett WM, Blyth AS, Dougall JR. Drug-induced hyperthermia. *Anaesthesia* 1993;8:892-895
136. Heiman-Patterson TD. Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia. Important issues for the medical consultant. *Med Clin N Am* 1993;77:477-492
137. Gronert GA. Malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1980;53:395-423

138. Larach MG, Landis JR, Bunn JS, Díaz M, The North American Malignant Hyperthermia Registry. Prediction of malignant hyperthermia susceptibility in low-risk subjects. An epidemiologic investigation of caffeine halothane contracture responses. *Anesthesiology* 1992;76:16-27
139. Klip A, Britt BA, Elliot ME, Pegg W, Frodis W, Scott E. Anaesthetic-induced increase in ionised calcium in blood mononuclear cells from malignant hyperthermia patients. *Lancet* 1987;i:463-466
140. Caroff SN, Rosenberg H, Gerberg JC. Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia. *Lancet* 1983;I:244
141. Grigg JR. Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia (letter). *Am J Psychiatry* 1988;145:1175
142. Hermesh H, Aizenberg D, Lapidot M, Munitz H. Risk of malignant hyperthermia among patients with neuroleptic malignant syndrome and their families. *Am J Psychiatry* 1988;145:1431-1434
143. Caroff SN, Mann SC, Rosenberg H, Fletcher JE, Heiman-patterson TD. The relationship between malignant hyperthermia and neuroleptic malignant syndrome (letter). *Anesthesiology* 1989;70:172-173
144. Lazarus A, Rosenberg H. Treatment of rehospitalized NMS patients (letter). *J Clin Psychiatry* 1990;51:84
145. Hermesh H, Aizenberg D, Lapidot M, Munitz MB. The relationship between malignant hyperthermia and neuroleptic malignant syndrome (letter). *Anesthesiology* 1989;70:171-172
146. Kolb ME, Horne ML, Martz R. Dantrolene in human malignant hyperthermia. A multicenter study. *Anesthesiology* 1982;56:254-262
147. Sangal R, Dimitrijevic R. Neuroleptic malignant syndrome. Successful treatment with pancuronium. *JAMA* 1985;254:2795-2796
148. Editorial. Neuroleptic malignant syndrome. *Lancet* 1984;I:545-546
149. Martínez Chamorro E, Domingo Pedrol P, Roca-Cusachs Coll A. Síndrome neuroléptico maligno como causa de hipertensión arterial. *Hipertensión* 1990;7:303-305
150. Smith JA, Carter JH. Neuroleptic malignant syndrome with a positive Weil-Felix test (letter). *Am J Psychiatry* 1984;141:609

151. Harpe C, Stoudemire A. Aetiology and treatment of neuroleptic malignant syndrome. *Med Toxicol* 1987;2:166-176.
152. Rosenberg MR, Green M. Neuroleptic malignant syndrome. Review of response to therapy. *Arch Intern Med* 1989;149:1927-1931
153. Sakkas P, Davis JM, Janicak PG, Wang Z. Drug treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Psychopharmacol Bull* 1991;27:381-384
154. Lazarus A. Therapy of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr Develop* 1986;1:19-30
155. Rosebush PI, Stewart T, Mazurek MF. The treatment of neuroleptic malignant syndrome. Are dantrolene and bromocriptine useful adjuncts to supportive care?. *Br J Psychiatry* 1991;159:709-712
156. Mueller PS. Diagnosing and treating neuroleptic malignant syndrome (letter). *Am J Psychiatry* 1986;143:674
157. Dhib-Jalbut S, Hesselbrock R, Brott T, Silbergeld D. Treatment of the neuroleptic malignant syndrome with bromocriptine (letter). *JAMA* 1983;250:484-485
158. Frye PE, Pariser SE, Kim MH, O'Shaughnessy RW. Bromocriptine associated with symptom exacerbation during neuroleptic treatment of schizoaffective schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1982;43:252-253
159. Pedrol E, Villalta J, Antúnez E, Grau JM. Síndrome neuroléptico maligno: dificultades terapéuticas. *Med Clin (Barc)* 1988;91:516
160. McCarron MM, Boettger ML, Peck JJ. A case of neuroleptic malignant syndrome successfully treated with amantadine. *J Clin Psychiatry* 1982;43:381-382
161. Kornhuber J, Weller M. Amantadine and the glutamate hypothesis of schizophrenia. Experiences in the treatment of neuroleptic malignant syndrome. *J Neural Transm [GenSect]* 1993;92:57-65
162. Weller M, Kornhuber J. A rationale for NMDA receptor antagonist therapy of the neuroleptic malignant syndrome. *Med Hypoth* 1992;38:329-333
163. Weller M, Kornhuber J. Amantadine withdrawal and neuroleptic malignant syndrome (letter). *Neurology* 1993;43:2155-2156

164. Nisijima K, Ishiguro T. Does dantrolene influence central dopamine and serotonin metabolism in the neuroleptic malignant syndrome? A retrospective study. *Biol Psychiatry* 1993;33:45-48
165. Mueller PS. Neuroleptic malignant syndrome. *Psychosomatics* 1985; 26:654-662
166. Miller DH, Haas LF. Pneumonitis, pleural effusion and pericarditis following treatment with dantrolene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;479:553-554
167. Coons DJ, Hillman FJ, Marshall RW. Treatment of neuroleptic malignant syndrome with dantrolene sodium: A case report. *Am J Psychiatry* 1982;139:944-945
168. Daoudal P, Delacour JC. Treatment of neuroleptic malignant syndrome with dantrolene (letter). *Lancet* 1982;2:217
169. Coner CS. Therapy of syndrome malin. *Drug Intell Clin Pharm* 1983;17:639-640
170. Rohan Chabot P, Elkharrat D, Conso F, Bismuth CH, Goulon M. Syndrome malin des neuroleptiques. Action bénéfique du dantrolène sur l'hyperthermie et la rigidité musculaire. *Nouv Presse Med* 1982;11:1067-1069
171. Goekoop JG, Carbaat PATH. Treatment of neuroleptic malignant syndrome with dantrolene (letter). *Lancet* 1982;2:49-50
172. May DC, Morris SW, Stewart RM, Fenton BJ, Gaffney FA. Neuroleptic malignant syndrome: Response to dantrolene sodium. *Ann Int Med* 1983;98:183-184
173. Lazarus A. Treating neuroleptic malignant syndrome (letter). *Am J Psychiatry* 1984;141:1014-1015
174. Granato JE, Stern BJ, Ringel A, et al. Neuroleptic malignant syndrome: succesful treatment with dantrolene and bromocriptine. *Ann Neurol* 1983;14:89-90
175. Shader RI, Greenblatt DJ. A possible new approach to the treatment of neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:155
176. Kontaxakis VP, Christodoulou GN, Markidis MP, Havaki-kontaxaki BJ. Treatment of a mild form of neuroleptic malignant syndrome with oral diazepam. *Acta Psychiatr Scand* 1988;78:396-398

177. Lew TY, Tollefson G. Chlorpromazine-induced neuroleptic malignant syndrome and its response to diazepam. *Biol Psychiatry* 1983; 18:1441-1445
178. Talley BJ, Taylor SE. Nifedipine use in neuroleptic malignant syndrome. *Psychosomatics* 1994;35:168-170
179. Gratz SS, Levinson DF, Simpson GM. The treatment and management of neuroleptic malignant syndrome. *Prog Neuro-Psychopharmacol and Biol Psychiat* 1992;16:425-443
180. Fink M. Indications for the use of ECT. *Psychopharmacol. Bull.* 1994;30:269-280
181. Addonizio G, Susman VL. ECT as a treatment alternative for patients with symptoms of neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1987; 48:102-105
182. Aizenberg D, Shalev A, Munitz H. The aftercare of the patient with the neuroleptic malignant syndrome. *Br J Psychiatry* 1985;146:317-318
183. Higuera Aranda A, López Segarra MD, Mancheño Barba JJ. Actualización del síndrome neuroléptico maligno y su tratamiento con electroshock. *Folia Neuropsiquiátrica* 1991;26:181-191
184. Hughes JR. ECT during and after the neuroleptic malignant syndrome: Case report. *J Clin Psychiatry* 1986;47:42-43
185. Fink M. Missed neuroleptic malignant syndrome (letter). *BMJ* 1992; 304:1246
186. Pelonero AL, Levenson JL, Silverman JJ. Neuroleptic therapy following neuroleptic malignant syndrome. *Psychosomatics* 1985;26:946-948
187. Susman VL, Addonizio G. Recurrence of neuroleptic malignant syndrome. *J Nerv Ment Dis* 1988;176:234-241
188. Weller M, Kornhuber J. Does clozapine cause neuroleptic malignant syndrome? (letter). *J Clin Psychiatry* 1993;54:70-71
189. Slack T, Stoudemire A. Reinstitution of neuroleptic treatment with molindone in a patient with a history of neuroleptic malignant syndrome. *Gen Hosp Psychiatry* 1989;11:365-367

190. Goates MG, Escobar JJ. An apparent neuroleptic malignant syndrome without extrapyramidal symptoms upon initiation of clozapine therapy: report of a case and results of clozapine rechallenge. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:139-140
191. Adityanjee. Clozapine in patients with NMS (letter). *Br J Psychiatry* 1991;159:294
192. Giacardi-Pati M, Bottai T, Pujalte D, Lainey E, Petit P. Neuroleptic rechallenge after neuroleptic malignant syndrome (letter). *Br J Psychiatry* 1993;163:121-122
193. Wells AJ, Sommi RW, Crismon ML. Neuroleptic rechallenge after neuroleptic malignant syndrome: Case report and literature review. *Drug Intell Clin Pharm.* 1988;22:475-480
194. Rosebush PI, Stewart TD, Gelenberg AJ. Twenty neuroleptic rechallenges after neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1989;50:295-298
195. Pope HG, Aizley HG, Keck PE, McElroy SL. Neuroleptic malignant syndrome: long term follow-up of 20 cases. *J Clin Psychiatry* 1991;52:208-212
196. Tollefson GD, Garvey MJ. The neuroleptic syndrome and central dopamine metabolites. *J Clin Psychopharmacol* 1984;4:150-153
197. Nisijima K, Ishiguro T. Neuroleptic malignant syndrome: A study of CSF monoamine metabolism. *Biol Psychiatry* 1990;27:280-288
198. Gertz HJ, Schmidt LG. Low melanin content of substantia nigra in a case of neuroleptic malignant syndrome. *Pharmacopsychiat* 1991;24:93-95
199. Hayashi K, Chihara E, Sawa T, Tanaka Y. Clinical features of neuroleptic malignant syndrome in basal ganglia disease. Spontaneous presentation in a patient with Hallervorden-Spatz disease in the absence of neuroleptic drugs. *Anaesthesia* 1993;48:499-502
200. Yehuda S, Wurtman RJ. Release of brain dopamine as the probable mechanism for the hypothermic effect of D-Amphetamine. *Nature* 1972;240:477-478
201. Davies JA, Redfern PH. A note on the effect of amantadine on body temperature in mice. *J Pharm Pharmacol* 1973;25:705-707

202. Bligh J, Cottle WH, Maskrey M. Influence of ambient temperature on the thermoregulatory responses to 5-hydroxytryptamine, noradrenaline and acetylcholine injected into the lateral cerebral ventricles of sheep, goats and rabbits. *J Physiol* 1971;212:377-392
203. Otani K, Mihara K, Okada M, Kaneko S, Fukushima Y. Crossover reaction between haloperidol and amoxapine for NMS. *Br J Psychiatry* 1991; 159:859
204. Rasmussen H. The calcium messenger system. *N Engl J Med* 1986; 314:1094-1101, 1164-1170
205. Carman JS, Wyatt RJ. Calcium: Bivalent cation in the bivalent psychosis. *Biol Psychiatr* 1979;14:295-336
206. Martínez E, Domingo P, Lloret J, Monmany J, Muñoz J. Síndrome neuroléptico maligno: Presentación de cuatro casos. [II Congreso Nacional Soc. Med. Emerg.] *Emergencias*. 1989;1(7):27
207. Barroso Cañizares A, Penedo Cobo C. El síndrome neuroléptico maligno. Un estudio de cinco casos. [XXIII Congreso de la Sociedad Española de Psiquiatría]. *An Psiquiatría*. 1990;6(supl 1):45
208. Davis JM. Dose equivalence of the antipsychotic drugs. *J. Psychiat. Res* 1974;11:65-69
209. Barcia D, Galiana M, López L. Neurolépticos. En: López-Ibor Aliño JJ, Barcia Salorio D, Ruiz Ogara C. *Psiquiatría*. Ediciones Toray, S.A. Barcelona. 1982
210. Simpson GM, Angus JWS. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand* 1970;212:11-19
211. American Psychiatric Association. DSM-III-R. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona: Masson, S.A., 1988
212. Kodak Ektachem. Clinical chemistry products for in vitro diagnostic use: Test methodologies. Marzo 1985
213. Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions. 2 Ed. New York: John Wiley & Sons; 1981
214. Simpson GM, May PRA. Esquizofrenia: Tratamiento somático. En: Kaplan HI SB, editor. *Tratado de Psiquiatría*. 2ª en Español. Barcelona: Salvat, 1989:707-718

215. Ferrer C. Urgencias psiquiátricas relacionadas con el uso de fármacos psicoactivos. En: Seva A , editor. Urgencias en Psiquiatría. 1ª Ed. Barcelona: Edos, 1993:195-215
216. Petersdorf RG. Hypothermia and hiperthermia. En: Isselbacher KJ , Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 13. New York: McGraw-Hill, 1994:2476-2477
217. Battestini Pons R, Betés de Toro M, Gómez Huelgas R, San Román Terán Cm. Enfermedades por agentes físicos. Efectos nocivos causados por la luz y las radiaciones. En: Farreras Valentí P RC, editor. Medicina Interna. 13ª Ed. Madrid: Mosby/Doyma, 1995:2636-2649
218. Moya Mir MS. Hipertermia e hipotermia. En: Fernando Martín Martín , editor. Medicina Interna en el paciente geriátrico. 1ª edición. Madrid: SANED SA, 1989:65-69
219. Arévalo Serrano J, Arribas López P, Díaz Pedroche C. Síndrome febril. Trastornos de la regulación de la temperatura. En: Carnevali Ruiz D MIP, editor. Manual de Diagnóstico y terapéutica Médica. 3ª ed. Madrid: MSD Abelló, 1994:67-78
220. Hazzard Wr. En: Hazzard WR AR, editor. Principles of Geriatric Medicine and Gerontology. Second edition. Caledonia: McGraw Hill, 1990
221. Adams RD, Victor M. The Schizophrenias and paranoid states. En: editor. Principles of Neurology. 4th edition. New York: McGraw-Hill, 1989: 1230-1231
222. Riley DE, Lang AE. Movements disorders. En: Bradley WG DR, editor. Neurology in Clinical Practice. 1ª. Boston: Butterworth-Heinemann, 1991:1543
223. Kerns WP II. Neurolépticos. En: Tintinalli JE , editor. Medicina de Urgencias. Tercera edición. México: Interamericana, 1993:671-673
224. Coto López A. Alteraciones de la regulación de la temperatura. En: Castro García C. CLA, editor. Manual de Urgencias Médicas. Hospital 12 de Octubre. 1ª Ed. Madrid: 1993:623-629
225. Martínez Chamorro E, Muñoz i Casadevall, de Pablo Fernández R. Hipertermia extrema. En: Lloret J MJ, editor. Protocolos Terapéuticos del Servicio de Urgencias. Hospital de la Santa Cruz y San Pablo. 1ª Ed. Barcelona: Glaxo, 1992:1277-1294

226. Selva A, San José A, Jacas C, Vilardell M. Síndrome neuroléptico maligno (carta). *Med Clin (Barc)* 1994;103:557
227. Ferrer C. Urgencias psiquiátricas relacionadas con el uso de fármacos psicoactivos. En: Seva A, editor. *Urgencias en Psiquiatría*. Barcelona: Edos, 1993:195-215

APÉNDICES

APÉNDICE 1. DESCRIPCIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Paciente 1

Varón de 48 años de edad trasladado desde la Unidad de Agudos del Hospital Psiquiátrico por cuadro de hiperpirexia, rigidez extrapiramidal, trastornos vegetativos y cambios en el nivel de conciencia. En sus antecedentes destacaba retraso mental grave con trastornos de conducta ocasionales tras meningitis a los tres meses de edad. No HTA ni diabetes mellitus. El paciente vivía con sus padres, con los que mantenía conversaciones elementales; no había sido escolarizado.

Pocos meses antes de su ingreso, tras el fallecimiento del padre, comenzó con negativismo y trastornos de conducta por los que precisó neurolépticos en dosis crecientes hasta alcanzarse las siguientes dosis: tioridazina 50 mg/8 horas, clorpromazina 25 mg/8 horas y biperideno (Akineton) 2 mg/8 horas. Quince días antes de su ingreso comienza con rigidez, dificultad para la marcha, mutismo absoluto, hipertermia de hasta 39° C, diaforesis profusa, incapacidad para la deglución de sólidos y dificultad para la deglución de líquidos por lo que, 5 días antes de su ingreso, acudió al Hospital Psiquiátrico donde se indicó a la familia que retirasen los neurolépticos; continuando, sin embargo, con tioridazina 50 mg/12 horas hasta dos días antes del ingreso en nuestro Servicio. En la exploración la TA oscilaba entre 150/100 y 110/70, la FC era de 120 lpm y la Tª 38,4°C. La f.respiratoria era de 22 pm. El paciente se mantenía alerta, con ojos abiertos y mutista. Se evidenciaba sudación profusa especialmente en la frente; presentaba rigidez marcada axial y de extremidades, tanto en rueda dentada, como en tubo de plomo; se evidenciaba temblor manifiesto en las 4 extremidades; había amimia facial, sialorrea y dificultad intensa para la deglución. No existían cianosis ni aumento del trabajo respiratorio. La auscultación pulmonar era normal y en la cardíaca no había alteraciones significativas. El abdomen era normal y en las extremidades, salvo la rigidez y el temblor no había hallazgos reseñables. En la exploración neurológica destacaba: mutismo, pares craneales normales, ausencia de signos de focalidad neurológica, RCP indiferentes y las anomalías descritas en cuanto a la rigidez. En la analítica inicial se evidenciaban: Leucos 15800 (C 4, S 82, L 10, M 4), Hb 15,5 g/dl, plaq. 380000, VSG 33, CK 612 U/L (normal hasta 80 U/L), Creat 0,9, GOT 32, GPT 38, F.alc 118, glucosa 130, Na 135, K 4,4 y VDRL negativo. Gasometría arterial basal: pH 7,46 pO₂ 72 pCO₂ 31,4 CO₂H 23,2 sat 95,4%. El sistemático de orina mostraba algún hematíe y leucocito aislados en el sedimento, siendo el resto anodino. Un ECG mostraba taquicardia sinusal y una Rx de tórax fue normal. Una punción lumbar evidenció un líquido claro con 3 linfocitos/mm³, proteínas 35 mg/dl, glucosa 80. El cuadro se interpretó como un SNM comenzándose tratamiento con dieta e hidratación por SNG, dantroleno 25 mg/12 horas por SNG, bromocriptina 5 mg/8 horas, heparina cálcica SC 7500 U cada 12 horas, medidas físicas para el control de la hipertermia y monitorización ECG continua para detección de arritmias cardíacas. El 2º día de ingreso la situación era prácticamente superponible desde el punto de vista clínico, salvo una leve disminución de la hipertensión; la diuresis había sido de 1000 cc y en la analítica la CK era de 598. Un estudio de coagulación fue normal. Se incrementó el aporte de líquidos IV y se subió la dosis de dantroleno por SNG a 50 mg cada 12 horas y la de bromocriptina a 5 mg/8 horas. El 3º día la Tª era de 38,8° C, la FC de 120 pm, la TA se mantenía estable en cifras de 120/80, la f.resp era de 32 pm, la diuresis de las 24 horas previas fue de 1500 cc. Persistían episodios de diaforesis. Movía la cabeza de manera espontánea y era capaz de levantar la mano ante el requerimiento del explorador; continuaba con sialorrea intensa. Tenía secreciones respiratorias altas, aunque se evidenciaba una buena ventilación pulmonar, la auscultación cardíaca era normal; el abdomen era normal y en las extremidades el temblor era mínimo y continuaba objetivándose rigidez en rueda dentada aunque de menor grado que en los días anteriores, no existían edemas ni signos de TVP. La CK era de 283, la función renal y los iones continuaban en límites normales. Los hemocultivos y urocultivo obtenidos al ingreso fueron negativos. El 4º día la Tª fue de 38,9°C, T.A. 135/80, FC 120. Se mantenía con ojos cerrados, que abría ante estímulos verbales. Se evidenciaban abundantes secreciones respiratorias amarillentas espesas y flebitis en trayectos de venopunciones. Se realizó una radiografía de tórax con portátil que no evidenció consolidación parenquimatosa pulmonar. El cultivo de LCR fue negativo. El 5º día la Tª era de 37,8°C T.A. 130/90 y la FC de 108. Había mejorado el nivel de conciencia, manteniendo ojos abiertos y tratando de contestar preguntas; aunque seguía siendo incapaz de articular palabra alguna. Se evidenciaba una disminución

muy notable de la sudación y de la rigidez plástica, persistiendo la rigidez en rueda dentada. La ventilación pulmonar era buena, aunque había algunos ruidos de secreciones altas que movilizaba con la tos. En la analítica destacaban CK 468, leucos 14400 (E 2, C 8, S 68, L 6, M 6). El 6º día la Tª era de 37,2°C, TA 120/80, FC 100. La diuresis había sido de 3000 cc/24 horas. El paciente comenzaba a hablar, contestando escuetamente a las preguntas. No presentaba diaforesis ni dificultad respiratoria. Tenía algunas secreciones respiratorias altas que trataba de expulsar con la tos. Los intentos de deglución de agua le producían atragantamiento. Persistía una moderada rigidez, con predominio de la rueda dentada sobre la rigidez plástica. El 7º día continuaba hemodinámicamente estable, con Tª de 37,2°C y diuresis amplias. Continuaba contestando a preguntas, no se evidenciaban sudación ni rigidez plástica y persistía una mínima rigidez en rueda dentada. Se objetivó una flebitis superficial en una zona de venopunción del antebrazo derecho. La CK se había normalizado. Se retiraron los líquidos IV, manteniéndose la nutrición y administración de líquidos y medicación por SNG. El 8º día persistía una Tª de 37,3°C; estaba más reactivo; aunque los intentos de deglutir líquidos le continuaban provocando tos. El 9º día se evidenciaron reaparición de la sudación y mayor rigidez en rueda dentada. El paciente estaba afebril y la FC era de 120. La exploración no mostraba otras alteraciones reseñables y en la analítica el sistemático de sangre era normal en sus tres series con una VSG de 67 mm en la 1ª hora; el TTP era de 28" y la act. protrombina del 97% y en la bioquímica sérica glucosa, urea, creat, prot. totales, albúmina, calcio, CK, GOT, GPT, F.alcalina, GGT y bilirrubina eran normales. En los tres días siguientes no se evidenciaron alteraciones reseñables en el estado general manteniéndose sin cambios el tratamiento. El 13º día continuaba afebril y se evidenciaban, de manera ocasional, sudación y sialorrea. Ante la buena deglución comenzaron a darse líquidos por boca, sin que se evidenciasen nuevos problemas lo que permitió que el 14º día se retirase la SNG. El 15º día se disminuyó el dantroleno a 25 mg/8 horas.

El 17º día se evidenció un marcado deterioro del estado general con: fiebre de 39°C, taquipnea a 44 r.p.m., TA 140/90, cianosis leve central y periférica y sudación profusa. En la auscultación pulmonar destacaban roncus y crepitanes bibasilares y sobre vértice izquierdo. El resto de la exploración no mostraba variaciones significativas con respecto a los días previos. En la analítica destacaban: leucos 13300 con 22% de cayados, Hb 15 g/dl, Urea 96 mg/dl, CK 247, creat e iones normales. Gasometría arterial basal: pH 7,42 pO₂ 53 pCO₂ 35,1 CO₂H 23,1 sat 87,7%. Una Rx tórax obtenida con portátil mostró varios infiltrados alveolares en ambas bases y LSI. El cuadro fue interpretado como una bronconeumonía comenzándose tratamiento con aporte de O₂ por ventimask al 40%, líquidos IV, cefoxitín 2 g IV/6 horas, tobramicina 100 mg IV/8 horas, metilprednisolona 125 mg IV cada 12 horas y ranitidina IV; así mismo se reanudó la nutrición enteral por SNG por donde se administraban también dantroleno 25 mg/8 horas y bromocriptina 5 mg/8 horas. Se mantuvo la misma dosis de heparina cálcica SC de 7500 U cada 12 horas. El 18º día persistía la Tª de 39°C, pero había disminuido la taquipnea y se evidenciaba mejor ventilación pulmonar. Una nueva Rx de tórax con portátil demostró mejoría en los infiltrados bibasales. El día 20º de evolución el paciente quedó apirético, de nuevo, evidenciándose una progresiva mejoría de la ventilación pulmonar. Persistía una discreta rigidez en rueda dentada. El día 22º persistía una leve hipoventilación basal derecha, así como la rigidez en rueda dentada. En la analítica destacaba la normalización de los parámetros alterados. En un TAC craneal se evidenciaron discretos signos de atrofia córtico-subcortical. Se suspendió el dantroleno tras su disminución en los días previos. El día 25º de su evolución, ante la persistencia de la rigidez en rueda dentada y dificultad para la deglución, se añadió amantadina 100 mg/12 horas. El día 27º, tras 10 de tratamiento antibiótico, se suspendieron líquidos IV y antibióticos, estando el paciente asintomático desde el punto de vista respiratorio. El 29º día se añade 125 mg de levodopa-carbidopa (250/25) cada 8 horas para su síndrome hipocinético-rígido cuyas principales manifestaciones clínicas eran: dificultad para la deglución, habla poco fluida, rigidez en rueda dentada e incapacidad para caminar. Esta última medicación fue incrementada en días sucesivos hasta dosis de 250 mg con desayuno y comida y 125 mg con la cena evidenciándose progresiva mejoría en el curso de los siguientes diez días en que el paciente comenzó progresivamente a deglutir sin problemas, pudiendo serle retirada la SNG; disminuyó la rigidez en rueda dentada hasta su desaparición; comenzó a caminar y se normalizó su voz.

Otros problemas acaecidos fueron: infección urinaria por *Pseudomonas Aeruginosa* sensible a tobramicina, tardíamente en su evolución.

El paciente fue dado de alta en situación superponible a la suya basal (TA 120/80, FC 84/min) tras 66 días de estancia hospitalaria manteniéndose como único tratamiento Sinemet 25/250 medio comprimido dos veces al día durante 1 semana, una vez al día otra semana más hasta su supresión (total 50 días) y tiapride 100 mg con desayuno y comida y 200 con la cena (prescritos por Psiquiatría por la aparición de agitación moderada 50 días tras el ingreso). La bromocriptina y la amantadina se retiraron paulatinamente 55 y 38 días, respectivamente, tras su introducción.

El paciente ha sido seguido posteriormente en nuestra policlínica y en la de Psiquiatría, donde ha sido diagnosticado de trastorno bipolar mixto. No se han vuelto a utilizar neurolépticos (el tiapride se suspendió al mes de su inicio). Nunca ha presentado datos de recidiva; sin embargo presentó un cuadro de adelgazamiento sin alteraciones de la función tiroidea ni otras anomalías orgánicas significativas, manteniendo en la actualidad una situación y peso estable, aunque no ha vuelto a recuperar su peso previo.

Paciente 2

Mujer de 17 años que ingresa procedente del Hospital Psiquiátrico por fiebre y rigidez.

En sus antecedentes destacaban retraso mental moderado que le llevó a fracaso escolar en los primeros años de colegio, aunque aprendió a leer y escribir con cierta dificultad. La causa de este retraso mental no estaba claramente filiada, habiendo nacido de embarazo y parto normales, siendo su desarrollo psicomotriz normal durante los primeros años. No HTA, diabetes, intervenciones quirúrgicas o alergias medicamentosas. No crisis comiciales. En los últimos 2 años la paciente estaba siendo seguida, desde el punto de vista psiquiátrico, por un trastorno bipolar, habiendo precisado neurolépticos en varias ocasiones. El 9 de septiembre de 1988 es ingresada en el Hospital Psiquiátrico por un cuadro maniaco grave, recibiendo haloperidol 5 mg oral inicialmente, tras ello 5 mg IM cada 8 horas y luego 10 mg IM cada 8 horas; clotiapina (etumina) 120 mg/día y biperideno. El haloperidol IM se suspendió el 12/9 por presentar la paciente marcados signos de impregnación, pasándose, de nuevo, a haloperidol oral 2 mg/8 horas; suspendiéndose todos los neurolépticos 24 horas después por evidenciarse hipertermia de 38,5°C con ausencia de focalidad infecciosa y sudación profusa, marcada rigidez en rueda dentada y amimia, siendo trasladada a nuestro Servicio donde ingresa.

En la exploración se evidenciaba TA 140/90 FC 132 T^a 37,6°C. Se apreciaban oscilaciones en torno a 25 mm Hg tanto en la TA sistólica como en la diastólica. Sudación profusa episódica. Nivel de conciencia: ligera confusión, costándole trabajo responder a las preguntas. Amimia marcada, con mirada fija. Marcado temblor de extremidades. Boca: Lengua seca, faringe enrojecida, sin placas ni exudados. No rigidez de nuca. Deambulaba y tragaba sin problemas. Adenomas sebáceos sobre región esternal. A. Pulmonar: Normal. A. Cardíaca: Normal. Abdomen: Sin alteraciones. Extremidades: No edemas ni signos de TVP. Marcada rigidez en rueda dentada. Ausencia de otras alteraciones relevantes en la exploración neurológica.

En las pruebas complementarias destacaban a su ingreso leucocitos 11500 (60 S, 6 L, 4 M) Hb 14,5 Hcto 45%, glucosa 100, creatinina 0,7 mg/dl, GOT 15 U/L, CK 1136 U/L (80 U/L). Una gasometría arterial no evidenció alteraciones reseñables. Rx tórax, TAC craneal y ECG normales.

La paciente comenzó a ser tratada con líquidos orales abundantes, líquidos IV, dantroleno 25 mg orales cada 6 horas, amantadina 100 mg/ 12 horas y heparina cálcica 7500 U SC cada 12 horas.

El cuadro clínico evolucionó favorablemente sin complicaciones reseñables desapareciendo la fiebre el 3^{er} día de evolución; y la rigidez, sudación, amimia y CK elevada el 4^o día. A partir de este día la paciente comenzó nuevamente a presentar agitación psicomotriz importante, que hasta ese momento había sido mínima, prescribiéndose por parte del Servicio de Psiquiatría clorazepato (Tranxilium) 25 mg 3 veces al día. Los hemocultivos y urocultivo fueron negativos. TSH, T₄L, y T₃L fueron normales. La paciente fue dada de alta absolutamente asintomática desde el punto de vista orgánico el 6^o día de ingreso, con clorazepato como única medicación, tras haberse disminuido progresivamente en los días anteriores dantroleno y amantadina; siendo su TA de 110/60 y la FC de 88/min.

Actualmente sigue tratamiento con clonazepam, carbamazepina y litio. No ha vuelto a recibir neurolépticos. Ha recibido TEC en 15 ocasiones sin problemas significativos.

Paciente 3

Varón de 47 años, con retraso mental moderado y trastorno bipolar mixto, por el que desde dos años antes venía recibiendo tioridazina, decanoato de flufenazina y propericiazina sin problemas.

Fue trasladado al Servicio de M. Interna el 31/10/88 por HTA, taquicardia, incontinencia urinaria, sudación y temblor; así como elevación de CK y leucocitosis. Había ingresado cuatro días antes en la Unidad de Agudos por un cuadro de agitación psicomotriz (trastorno bipolar, maniaco) estando en tratamiento con haloperidol oral 3 mg/día, biperideno 4 mg/día y clorazepato. Veinte días antes de su ingreso había recibido decanoato de flufenazina 1 cc IM (25 mg). Fue trasladado a nuestro Servicio ante el comienzo de un cuadro de elevación térmica, dificultad para la deambulacion, confusión, rigidez y sudación pese a haberse comenzado unas horas antes tratamiento con biperideno y profilaxis de TVP con heparina cálcica SC. En la exploración se evidenciaba TA con oscilaciones marcadas en pocas horas (170/115 a 150/80), FC 140/min, T° 37,8°C, aunque poco después alcanzó los 38,2°C, F.resp 32/min. El paciente estaba consciente, aunque marcadamente desorientado. Bien perfundido, sin cianosis. Se evidenciaba sudación episódica profusa. No se apreciaba rigidez de nuca. La auscultación cardiaca, pulmonar y la exploración abdominal eran normales. No existían edemas ni signos de TVP. Presentaba incontinencia urinaria. En la exploración neurológica destacaban oscilaciones en el nivel de conciencia con episodios de mutismo, rigidez cérica 1+/4+ y fenómeno de rueda dentada 3+/4+ de predominio en extremidades superiores, temblor de reposo generalizado, dificultad para la deglución de sólidos e incontinencia urinaria. No se apreciaba rigidez de nuca. En la analítica destacaban: leucos 13000 con distribución normal, Hb 15,5, Hcto 50%, plaquetas 278000; E. de coagulación normal. Na 125, K 5,5, urea 34, glucosa 107, CK 308 (hasta 80 U/L), creat, GOT, GPT, f. alcalina, GGT, Ca, y P normales. Una gasometría arterial basal fue normal. Una Rx de tórax en decúbito no mostró anomalías relevantes y un ECG evidenció taquicardia sinusal. Se comenzó tratamiento con dantroleno IV 40 mg/6 horas (48 horas después se sustituyó por dantroleno oral 50 mg/6 horas), bromocriptina 2,5 mg cada 12 horas y aporte de 2 L de salino 0,9% y 2 L de dextrosa al 5% IV. Objetivándose una espectacular mejoría con desaparición de rigidez, temblor, sudación, taquicardia, HTA y normalización de CK en las primeras 24-48 horas; aunque con persistencia de la fiebre vespertina que al 4° día se consideró podía estar en relación con una flebitis y un pequeño derrame pleural cuya etiología no se consiguió filiar, comenzándose tratamiento con cefoxitín 1 g/6 horas, quedando afebril a partir del 7° día de su ingreso, persistiendo como única sintomatología de su cuadro de base una leve rigidez en rueda dentada y dificultad para la deambulacion que desaparecieron en 72 horas tras la adición de levodopa 125 mg/8 horas (sinemet). Fue dado de alta en el 14° día de ingreso asintomático desde el punto de vista orgánico, con una TA de 120/70, FC 68/min) y buen control de esfínteres. El dantroleno se retiró paulatinamente hasta su supresión 20 días tras su comienzo; la bromocriptina se retiró a los 21 días y la levodopa a los 30 días del comienzo del cuadro.

Los hemocultivos, y urocultivo fueron negativos. TSH, T₄L y T₃L normales. Un TAC craneal fue normal.

Tras su alta sigue revisiones periódicas en la consulta externa de Psiquiatría. Nunca ha vuelto a recibir neurolépticos.

Paciente 4

Varón de 37 años de edad remitido a nuestro Centro por fiebre, rigidez, sudación e inestabilidad tensional.

En sus antecedentes destacaban múltiples ingresos en la Unidad de Agudos del Hospital Psiquiátrico por agitación y agresividad dentro de un cuadro de esquizofrenia por lo que había seguido numerosos tratamientos con neurolépticos. En los meses anteriores al episodio aceptable control de su sintomatología en tratamiento con clozapina 300 mg/día, medicación que fue retirada a mediados de octubre de 1988. El 24/10/88 se le administró 1 cc de decanoato de flufenazina IM (25 mg); continuó recibiendo, también, 12 mg día de biperideno (Akinetón retard)

El día anterior a su traslado a nuestro Servicio, se cambia el tratamiento a clotiapina (etumina) 120 mg/día y tioproperazina (Majeptil) 15 mg/día, por empeoramiento de su sintomatología psiquiátrica. Comenzando horas después con fiebre, rigidez y sudación. Se evidenciaron 13400 leucos con 80% de segmentados, CK 2729 (80 U/L), aldolasa 12,9 (N 7,6 U/L) Hb, urea, Na, K y Cl normales. Se suspendió el tratamiento con neurolépticos y se comenzó con bromocriptina PO 5

mg/8 horas, dantroleno PO 50 mg/horas y clorazepato dipotásico 50 mg/8 h. El paciente fue remitido 7 horas después a nuestro Hospital al encontrarle fluctuación tensional, aumento de la rigidez, sudación y disminución del nivel de conciencia. En la exploración destacaban T.A. 100/70 Tª 38°C FC 110 lpm F.resp 32 pm. Sudación variable de unos momentos a otros a lo largo de una misma mañana, así como cambios en el nivel de conciencia que oscilaba desde la alerta con buena orientación en tiempo y espacio a la somnolencia e indiferencia hacia las preguntas realizadas. No existía agitación alguna. Se evidenciaba ligera rigidez en tubo de plomo y marcada en rueda dentada, así como temblor en extremidades inferiores e hipocinesia. No existía rigidez de nuca. La cabeza, cuello, tórax, AP, AC, abdomen y extremidades no mostraban otras alteraciones que las comentadas. Una gasometría arterial basal pH 7,41 pO₂ 89 pCO₂ 40,7 CO₂H 26,6 sat 95,2%.. Las Rx de tórax y abdomen eran normales. El ECG mostraba taquicardia sinusal.

Se continuó tratamiento con las mismas dosis de dantroleno y bromocriptina que inicialmente, así como con clorazepato dipotásico 50 mg/8 horas PO, carbamazepina 200 mg/8 horas PO y heparina cálcica 5000 U/12 horas SC e hidratación abundante por vía oral.

El 2º día mantenía febrícula, continuaba taquicárdico a 120 lpm y las TA se mantenían estables en torno a 120/70. Se mantenía una hipertonia de las extremidades superiores en tubo de plomo y un ligero temblor, habiendo desaparecido la rigidez en rueda dentada y la sudación. Sin embargo estaba más acinético y tenía una dificultad incipiente para la deglución. La CK era de 760, LDH 394 (120-240) y los leucos de 12300, siendo el resto de las determinaciones analíticas normales (Na, K, CL, urea, glucosa, calcio, creatinina, GOT, GPT, F.alcalina, GGT, ac.úrico y bilirrubina). Se disminuyó el clorazepato a 15 mg/8 horas y se incrementó la bromocriptina a 10 mg/8 horas; con mejoría evidente de estos parámetros en las siguientes 24 horas, en que quedó afebril, persistiendo la estabilidad hemodinámica. Los cultivos de orina y sangre fueron negativos. TSH, T₄L y T₃L fueron normales. La CK se normalizó al 4º día de ingreso, persistiendo una leve rigidez en rueda dentada y frecuencia cardíaca en torno a los 110 lpm hasta el 10º día. A partir de esa fecha se procedió a la disminución progresiva, a lo largo de 9 días tanto del dantroleno como de la bromocriptina, manteniéndose el paciente asintomático hasta su alta. TA 110/60, FC 80 lpm. Un TAC craneal fue normal.

Tras su alta el primer neuroléptico que se reintrodujo, 49 días tras el comienzo del episodio, fue propericiazina (nemactil) 10 mg/8 horas; el 3/1/89 la dosis de propericiazina se incrementa a 25 mg cada 8 horas; el 27/4/89 se añade Plenur 1-0-1. Desde el 3/5/89 se sustituye la propericiazina por clozapina 25 mg/8 horas; durante ese mes, en varias ocasiones, por negarse a tomar la medicación oral, precisa administración IM de haloperidol junto con biperideno; el 10/7/90 se pautan, además de la clozapina, haloperidol 10 mg/ 8 horas y levomepromazina (Sinogán) 15 mg/ 8 horas. Actualmente sigue tratamiento con clozapina 75 mg/día, haloperidol 15 mg/día y Akineton retard. Nunca ha vuelto a presentar datos sugestivos de SNM.

Paciente 5

Paciente de 53 años de edad ingresada en Unidad de Agudos por cuadro de trastorno esquizofreniforme sobre un retraso mental moderado con problemas de relación familiar y social en diciembre de 1988. Nuestro Servicio fue consultado por presentar, veinte días tras su ingreso rigidez, hipocinesia y febrícula. En su historia médica no había datos significativos, salvo la existencia de episodios compatibles con cólicos biliares aunque no se había detectado litiasis biliar en la ecografía. En los últimos tres días había comenzado a presentar temperaturas en torno a los 37,7°C, así como rigidez generalizada con tendencia a la catatonía y facilidad para caer al suelo. No existían sudación, disnea, dolor torácico, dificultad para la deglución, atragantamiento o focalidad infecciosa. La paciente estaba en tratamiento con decanoato de flufenazina 1 cc IM (25 mg) y biperideno 4 mg/día, habiendo recibido la última dosis diez días antes. No se había modificado la dosis. En la exploración TA 90/60 FC 120 pm Tª 37,9°C; bien perfundida, sin cianosis, sudación ni aumento de trabajo respiratorio. La faringe estaba ligeramente enrojecida, sin placas ni exudados. No bocio ni rigidez de nuca. Las mamas eran normales, así como la auscultación pulmonar. En la auscultación cardíaca se apreciaban tonos rítmicos sin soplos a 120 pm. El abdomen y las extremidades eran normales. En la exploración neurológica destacaban: buen nivel de conciencia; rigidez extrapiramidal + + +

en rueda dentada en las 4 extremidades, con moderada ++ rigidez cérea y mínimo temblor de reposo; la marcha era lenta con braceo muy escaso y su expresión facial de máscara, con mirada fija, sin crisis oculogiras. Contestaba las preguntas aunque con alguna dificultad y se evidenciaba una cierta tendencia al mantenimiento de la postura. En la analítica destacaban 7600 leucos con distribución normal, Hb y Hcto normales; CK 1580 U/L (80 U/L), glucosa 132 mg/dl, urea, Na, K y Cl normales. Un ECG mostraba taquicardia sinusal sin otras alteraciones relevantes. Se comenzó tratamiento con dieta líquida, aporte de suero glucosalino IV 3 litros diarios, dantroleno 25 mg/6 horas PO, amantadina 100 mg/12 horas PO y heparina Ca SC 5000 U/12 horas SC. El 2º día de ingreso mantenía buen nivel de conciencia, sin oscilaciones; deglutía sin problemas. Tenía oscilaciones en la TA con cifras entre 110/90 y 140/90, FC 100 pm, F resp 26/min y Tª 37,8°C; presentaba sudación profusa en cara, frente y tronco y la rigidez era de 3+ en rueda dentada y 1+ la cérea. Mantenía una buena ventilación pulmonar, siendo también normales la auscultación cardiaca y la exploración de abdomen y extremidades. La diuresis de 24 horas fue de 2200 cc/24 horas. En la analítica destacaban: CK 1536 U/L, leucos 8200, gasometría arterial respirando aire ambiente con pH 7,45 pO₂ 75 pCO₂ 29,5 CO₂H 21 sat O₂ 96,5%, glucosa 190, ac úrico 2,1, creat, urea, Na, K, CL, GOT, GPT, F, alc, GGT, LDH y bilirrubina normales; Ca 8,9, proteinograma normal. Estudio de coagulación: Act. prot. 100%, TTP 30,2 seg. plaquetas 240000; s. de orina: glucosa 10 mg/dl, algunos hematíes y leucocitos aislados en el sedimento. Se aumentó la dosis de dantroleno a 50 mg/6 horas y se añadieron bromocriptina 2,5 mg/8 horas y levodopa (sinemet) 125 mg/6 horas. El 3º día la Tª era 37,9°C, TA 110/80, FC 96, se mantenía sin sudación y eran mínimas la rigidez tanto en rueda dentada como cérea; la diuresis fue de 3500 cc/ 24 horas. Tres hemocultivos y un urocultivo fueron negativos. El 4º día la Tª era 37,6°C, TA 95/60, FC 90 pm, diuresis 2700 cc/24 horas. Se encontraba consciente, moderadamente ansiosa, con hipocinesia generalizada y leve rigidez, tanto en rueda dentada como cérea; no presentaba sudación y su nivel de deglución era normal. En la exploración general destacaba la existencia de una flebitis superficial en el antebrazo izquierdo. En la analítica destacaban una CK de 422 y una glucosa de 263 mg/dl, siendo creat, urea, Na, K, y Cl normales. Se aumentó el aporte de líquidos diario a 2000 cc de dextrosa al 5% y 2000 cc de salino al 0,9%; así mismo se comenzó a aportar insulina soluble con los sueros glucosados y se añadió clorazepato 10 mg por la mañana y 20 mg por la noche por vía oral. El 5º día la situación era superponible, aunque durante la tarde presentó una temperatura de 38,3°C. Se incrementó la bromocriptina a 5 mg/8 horas. El 7º día la Tª era de 37,4°C, TA 95/70 y FC 84. En la exploración destacaban un moderado incremento en la rigidez tanto en rueda dentada como cérea; sin que se evidenciasen temblor o sudación, alteraciones del nivel de conciencia o trastornos de la deglución. La CK fue de 108. Se suspendieron los líquidos intravenosos y se aumentó el Sinemet a 25/250 cada 8 horas, dieta de 1500 cal y aporte oral de líquidos de al menos 2000 cc/24 horas. El 8º día se mantuvo con Tª entre 36,8° y 37,2°C; la hipocinesia era menor y el grado de rigidez superponible. Se mantenía sentada y comenzaba a hablar con más facilidad. Un TAC craneal fue normal. Durante los 7 días siguientes mantuvo una leve febrícula vespertina, así como una rigidez leve + en rueda dentada y moderada ++ cérea. En la analítica destacaban glucemias en ayunas en torno a 180 mg/dl, por lo que se asoció al tratamiento dietético glibenclamida. Desde el día 15º la paciente quedó afebril y con mínima rigidez lo que permitió disminuir el dantroleno a 50 mg/8 horas continuando la buena evolución. El día 21º de ingreso la paciente se encontraba afebril, con una TA de 100/60 y una FC de 80 estables y sin rigidez, sudación ni temblor. Se redujo el dantroleno a 25 mg/8 horas, medicación que se suspendió 48 horas después. Fue dada de alta el día 23º de ingreso con bromocriptina 5 mg/8 horas y levodopa-carbidopa 150 mg/8 horas, que se retiraron paulatinamente a lo largo de una semana sin problemas reseñables.

Fue dada de alta y remitida a su domicilio donde estuvo sin problemas psíquicos ni orgánicos reseñables durante tres meses. Pasado este tiempo fue, de nuevo, admitida en el centro de crónicos por agitación psicomotriz. Instaurándose tratamiento con clorazepato dipotásico 100 mg/día, diazepam 30 mg/día, ketazolam 30 mg por la noche, alprazolam 1 mg/8 horas, tioridazina 100 mg/8 horas y decanoato de flufenazina 25 mg IM. Al día siguiente, por la aparición de rigidez mandibular, se suspendió la medicación neuroléptica. En días sucesivos no se apreciaron fiebre, rigidez u otros síntomas reseñables.

La enferma falleció súbitamente, mientras paseaba, el 14/5/91 sin que se hubiesen vuelto a administrar neurolépticos (un año tras su reingreso en el centro de crónicos). No se realizó estudio necrópsico.

Paciente 6

Varón de 48 años ingresado el 9/2/89 en la Unidad de Agudos por episodio delirante con agitación psicomotriz importante. No se conocían antecedentes orgánicos o psiquiátricos de interés.

Se nos consulta por haber comenzado el paciente, a las 24 horas de su ingreso, tras haber recibido en ese tiempo 5 ampollas de 5 mg de haloperidol y 3 de 25 mg de clorpromazina por vía IM, y precisado contención mecánica, con un cuadro de alteraciones del nivel de conciencia, sudación, rigidez y elevación de la temperatura. En la anamnesis el paciente era incapaz de aportar ningún otro dato por bajo nivel de conciencia. En la exploración destacaban TA 140/90 (con oscilaciones entre 110/70 y 150/90 en las primeras 24 horas), FC 140 lpm, F. Resp 30 pm, T^a 37,7°C. El paciente estaba postrado en cama oscilando su nivel de conciencia entre la obnubilación con ojos cerrados, respondiendo a estímulos dolorosos con apertura de ojos y retirada; y el mantenimiento de ojos abiertos, pero sin contestar a las preguntas ni obedecer órdenes de ningún tipo. Mantenía la lengua fuera de la boca presionándola con los dientes, lo que condicionaba cianosis de la misma. Existía sudación profusa difusa y rigidez leve en rueda dentada en las extremidades. No se evidenciaban signos de irritación meníngea. Los pulmones ventilaban bien y la auscultación cardíaca era normal. El abdomen y las extremidades eran también normales, no existiendo signos de TVP. Los reflejos eran simétricos, sin reflejos patológicos. Presentaba incontinencia urinaria. En la analítica urgente realizada destacaban leucos 9300/mm³ (S 90, L 6, M 4), HB 17 g/dl CK 1997 U/L (80 U/L), urea 64 mg/dl, glucosa 148 mg/dl, Na 140 y K 4,5 mEq/L. Una gasometría arterial basal fue normal. Una punción lumbar demostró un líquido claro con glucosa 90 mg/dl, proteínas 25 mg/dl y 5 linfocitos/mm³. Una Rx de tórax no evidenció anomalías reseñables y un ECG demostró taquicardia sinusal. El cuadro del paciente se interpretó como un SNM comenzándose tratamiento con aporte de líquidos IV 2000 cc de glucosa al 5% y 2000 cc de salino 0,9%, sonda nasogástrica para administración de medicación oral, dantroleno 40 mg IV/6 horas, bromocriptina 2,5 mg/8 horas por SNG, amantadina 100 mg/12 horas por SNG, heparina cálcica SC 7500 U/12 horas y clorazepato 25 mg por SNG cada 8 horas, que tuvo que ser sustituido en las primeras horas de la tarde por 50 mg IM cada 8 horas. El 2° día de ingreso el paciente continuaba con temperaturas que oscilaban entre los 37,4 y 37,6°C, mantenía TA de modo estable, la FC era de 120 pm, no presentaba sudación ni temblor y mantenía una leve rigidez en rueda dentada. La conciencia seguía deprimida en grado superponible al del día anterior y continuaba con episodios en que se mostraba combativo, aunque menos que la tarde del día del ingreso. La diuresis de las primeras 24 horas fue de 2700 cc. En la analítica presentaba 11000 leucocitos con fórmula normal, 14,2 g/dl de Hb, VSG 6, CK 2189 U/L, GOT (2XN), aldolasa 9,5 U/L (7,6), glucosa 143 mg/dl, colesterol, ac.úrico, Na, K, Cl, urea, creat, amilasa, GPT, F. alcalina, GGT y LDH eran normales. El sistemático de orina era normal. Salvo el incremento de la dosis de clorazepato a 50 mg/8 horas el resto del tratamiento se mantuvo sin cambios. El 3° día la T^a era 37,4°C, estaba mas tranquilo y sin agitación, aunque algo somnoliento. La TA era de 150/90, la FC 82 y la F resp. 32 pm. No presentaba sudación, temblor ni rigidez. La deglución era normal. En el resto de la exploración no había alteraciones significativas. Se redujo la dosis de clorazepato a 50 mg/12 horas manteniéndose el resto del tratamiento. El 4° día la T^a era de 37,2°C, sin que se evidenciase focalidad infecciosa. Seguía sin rigidez, sudación ni temblor y el nivel de conciencia había mejorado, evidenciándose algunas ideas delirantes. Continuaba hemodinámicamente estable. La diuresis de 24 horas fue de 5100 cc. En la analítica destacaban CK 1031, LDH 571 U/L, Na, K, Cl, urea, glucosa, creatinina y GOT eran normales. Los hemocultivos, cultivo de LCR y urocultivo obtenidos al ingreso fueron negativos. El 5° día queda apirético y la exploración orgánica es normal. Se suspendió la medicación IV y se sustituyó el dantroleno IV por 50 mg/ 6 horas PO. Persistía con ideas delirantes, pero estaba menos combativo; situación que fue superponible los días 6° y 7°, en que se disminuyó el dantroleno oral a 50 mg/8 horas. El 8° día presentaba febrícula sin focalidad infecciosa ni signos de recidiva del SNM y, psíquicamente, un cierto grado de delirio crónico sin agresividad. La CK era de 341 U/L. Se suspendió la amantadina. El 9° día presentaba una leve somnolencia y un cuadro de delirio crónico repetitivo. La tarde anterior había presentado elevación térmica a 38° C. La exploración orgánica era normal; destacaba, sin embargo, una diuresis de 24 horas de 11 L, acompañada de una ingesta hídrica superponible. Analíticamente en sangre la osmolaridad era de 273 mosm/L, Na 132 y K 4 mEq/L y en orina osmolaridad 49,6 mosm/L, Na 21 y K 3 mEq/L. Se redujo progresivamente aporte de agua y se añadió Amoxicilina-clavulánico 500 mg cada 8 horas. El 9°

día persistían febrícula y síntomas de delirio crónico, aunque moderado. No existían datos reseñables en la exploración general y la diuresis fue de 5000 cc. Se disminuyeron dantroleno a 25 mg/8 horas y bromocriptina a 2,5 mg/12 horas. Un TAC craneal realizado el 10º día fue informado como normal. TSH, T₄L y T₃L fueron normales. EL 11º día se suspendió por completo el dantroleno. El 14º la bromocriptina, al tiempo que se añadía tioridazina (Meleril) 50 mg/12 horas PO. En los días sucesivos se mantuvo asintomático desde el punto de vista orgánico, normalizándose las diuresis; evidenciándose, también, una mejoría psiquiátrica por lo que fue dado de alta con tioridazina 50 mg/12 horas y 10 mg de clorazepato/8 horas en el 18º día de ingreso (TA 110/60, FC 80/min). La tioridazina se suspendió un mes después de haberse iniciado, manteniéndose con sulpiride 200 mg/día hasta completar 6 meses, pasado dicho tiempo se retiró toda medicación. El paciente se ha mantenido asintomático, sin haber vuelto a precisar medicación psiquiátrica. Su cuadro se interpretó como una psicosis reactiva breve (DSM-III-R 298.80).

Paciente 7

Mujer de 56 años ingresada en la Unidad de Agudos de nuestro centro a mediados de marzo de 1989 por un cuadro de trastornos de conducta, en el seno de retraso mental leve, de comienzo a raíz del fallecimiento de su madre (evolutivamente se consideró como trastorno bipolar mixto). Desde su ingreso venía siendo tratada con propericiazina (nemactil) 10 mg cada 8 horas, tioridazina (meleril) 200 mg/8 horas y una dosis única de clotiapina IV 40 mg (etumina). Fuimos consultados por inestabilidad de la marcha y rigidez en rueda dentada, sin que se evidenciasen otras alteraciones clínicas reseñables; destacaban en la analítica una glucemia basal de 192 mg/dl y un colesterol de 295 mg/dl. Once días después somos avisados, de nuevo, por incremento en la rigidez, que le dificultaba la deglución, y sudación profusa, obteniéndose CK que fue de 221 U/L (80 U/L). Se procedió a la supresión de cualquier tipo de neuroléptico, se administraron dieta y líquidos por sonda nasogástrica y heparina cálcica SC. En los tres días siguientes mejoró parcialmente la deglución; sin embargo comenzó a presentar fiebre de hasta 38,8°C y sudación profusa episódica. Las TA oscilaron entre 135-150 mmHg de sistólica y 65-90 de diastólica, con FC en torno a los 116 pm y frecuencias respiratorias entre 26 y 38 pm. En la analítica Hb 14,6, leucos 11500 con distribución normal, plaquetas 202000 y VSG 26, creatinina 1, glucosa 127 mg/dl, CK 259 U/L, Na 157, K 4,1 CL 112 mEq/L. La paciente fue trasladada al Servicio de Medicina Interna destacando en la exploración TA 190/100, FC 100 pm, T^a 38,7°C buen nivel de conciencia, bien hidratada, obesidad generalizada. Bien perfundida; coloración normal cutáneo-mucosa. Múltiples lesiones comedonianas en cara y tronco. Boca séptica, PV normal, carótidas simétricas, rítmicas; ausencia de rigidez de nuca. Tórax: mamas: normales; AP: ventilación superficial; AC: normal. Abdomen: muy globuloso; distendido, con timpanismo generalizado; sin que se apreciaban puntos dolorosos, defensa ni peritonismo; no se apreciaban visceromegalias. En las extremidades no se apreciaban signos de TVP ni edemas; apreciándose rigidez 4+ tanto en rueda dentada como plástica. Un ECG mostraba taquicardia sinusal y trastornos difusos de la repolarización. Se comenzó tratamiento con: aporte de 2 litros/día de suero salino fisiológico y 2 litros/día de dextrosa al 5% IV; aspiración por SNG, que se pinzaba durante una hora al administrar medicación a través de la misma; dantroleno de 50 mg/6 horas, bromocriptina 2,5 mg/8 h, amantadina 100 mg/8 h, heparina cálcica SC 7500 U/SC cada 12 horas, ranitidina 50 mg/ 8 horas IV y clorazepato 25 mg/8 horas. A las 24 horas de su traslado (5º día de evolución) seguía con T^a de 38,6°C y mantenía TA en torno a 170/100 y FC de 100; la sudación era leve y la rigidez había disminuido, graduándose como de 3+ la plástica y 2+ la de tipo rueda dentada. El resto de la exploración era superponible, salvo por una disminución evidente del timpanismo abdominal. En la analítica destacaba una urea de 65 mg/dl, Na 152 mEq/L, CK de 234 y LDH de 534 U/L, siendo glucosa, Ca, K, Cl, GOT, bilirrubina y estudio de coagulación normales. Una Rx de tórax no evidenció patología parenquimatosa pulmonar. En la Rx de abdomen se apreciaba una dilatación de asas de intestino grueso hasta sigma; objetivándose en la placa realizada en decúbito lateral con rayo horizontal algún nivel de intestino delgado. Un urocultivo obtenido 48 horas antes y tres hemocultivos no mostraron crecimiento bacteriano. Se añadieron al tratamiento nifedipino 20 mg/12 horas y paracetamol si T^a >38°C. El 6º día de evolución la T^a era de 37,2°C y la TA de 160/90, FC 84 pm. No presentaba sudación y se apreciaba una clara mejoría en el nivel de conciencia y en la rigidez, tanto en rueda dentada como cérica que se consideraron como de 2+. Respondía a

preguntas elementales de manera escueta y un tanto cortante. Se evidenciaba una buena ventilación pulmonar y el abdomen era blando con ruidos de tránsito normales. La CK era de 92 U/L, urea, iones, glucosa y amilasa eran normales y en el sistemático de sangre la única anomalía relevante eran 13700 leucos con distribución normal. El 7° día continuaba con 37,2°C de Tª, TA 160/90, los aspirados por SNG se mantenían en torno a los 400 cc/día, diuresis de 5000 cc. Estaba mas reactiva, sin sudación, con mínima rigidez en rueda dentada 1+ y moderada rigidez plástica 2+. El abdomen seguía algo distendido, no doloroso, con ruidos de tránsito presentes. El 8° día la diuresis había sido de 6000 cc. Se mantenía afebril, sin sudación, con mínima rigidez, buena ventilación pulmonar y un abdomen blando, no doloroso y menos distendido, por lo que se dejó la SNG a caída libre para, 24 horas después, ante la buena evolución, iniciarse dieta líquida por SNG. El 10° día continuaba afebril, hemodinámicamente estable, con diuresis de 3300 cc. reactiva y mas comunicativa, tolerando la dieta líquida, persistían una mínima rigidez en rueda dentada y moderada 2+ rigidez cérea. Una aldolasa recibida fue de 9,3 U/L 8 (normal hasta 7,6). Una TSH, T₄L, y T₃L fueron normales. Se suspendieron los líquidos IV y se comenzó tratamiento con levodopa carbidopa 125 mg/6 horas; se añadió famotidina oral, suspendiéndose la ranitidina IV. El 13° día se mantenía afebril, hemodinámicamente estable, con diuresis en torno a los 2 L/día; reactiva, sin sudación y con mínima rigidez, aunque se negaba a tragar. Se mantuvo el mismo tratamiento. El 14° día se intentó iniciar dieta oral, continuando su oposición voluntaria a la toma de la misma. El 19° día se pudo retirar la SNG, tolerando desde entonces la dieta y los líquidos orales. En los días sucesivos se continuó observando un cierto negativismo por parte de la paciente con oposición voluntaria a la exploración del tono muscular, sin que se apreciaran cambios significativos con la reducción progresiva de la levodopa o el dantroleno. La amantadina se retiró tras 21 días de tratamiento. El 24° día de ingreso se procedió a su alta con dantroleno 25 mg/12 horas, levodopa 125 mg/12 horas y bromocriptina 2,5 mg/12 horas estando afebril, con una TA de 130/80 y una FC de 84 l/min, sin rigidez apreciable y siendo capaz de alimentarse por si misma sin problemas.

Fue trasladada a la Unidad de Crónicos donde le disminuyeron, a lo largo de 10 días, bromocriptina, dantroleno y levodopa hasta su suspensión sin signos de empeoramiento del cuadro. Poco después de su reingreso en dicha Unidad, precisó traslado urgente a Centro Hospitalario tras cuadro de tipo axfíctico por obstrucción esofágica alta por valva de almeja, que, al no poder ser extraída mediante endoscopia, fue empujada al estómago con desaparición de la sintomatología oclusiva. Ocho meses tras su alta, por cuadros de agitación psicomotriz no controlables con clorazepato 25 mg/8 horas se le comenzó a administrar tioridazina 50 mg por la noche inicialmente y pasados 15 días, ante el insuficiente control de la sintomatología, se incrementó la dosis hasta 50 mg cada 8 horas y biperideno 4 mg/día, con mejoría del cuadro psiquiátrico y sin aparición de fiebre, rigidez, sudación etc... La paciente presentó 15 días después un nuevo cuadro de atragantamiento mientras comía, sin que las maniobras de reanimación tuviesen éxito.

Paciente 8

Mujer de 64 años que ingresa procedente del Hospital Psiquiátrico por fiebre, rigidez y trastornos de la deglución. Antecedentes: Cuadros catarrales de repetición con hiperreactividad bronquial. Miocardiopatía dilatada. Ritmo auricular caótico. Ingesta de cáusticos en 1984. Crisis comiciales secundarias a hipoxia aguda por lo que seguía tratamiento con DPH 300 mg/día. Trastorno bipolar mixto.

Ingresada en pabellón de crónicos en tratamiento con decanoato de flufenazina IM 25 mg cada 15 días, tioridazina 100 mg por la noche, viloxazina (Vivarint) 200 mg/día, biperideno 4 mg/día y clorazepato dipotásico 20 mg/día. En las 48 horas previas a su ingreso, sin cambio de dosis reciente, comienza con rigidez generalizada, temblor, dolores musculares difusos y dificultad para la deglución que se intensifica en las siguientes 24 horas en que además presenta febrícula. No disnea, dolor torácico o abdominal, molestias urinarias, convulsiones ni otros síntomas.

En el examen físico las TA oscilaron durante las primeras 24 horas entre 140 y 180 de sistólica y 120 y 70 de diastólica. Tª 38,2°C. Estaba consciente, con aceptable grado de colaboración y orientación temporoespacial. Alternaba episodios en que presentaba sudación profusa en cara con otros en que no. Se evidenciaba marcada rigidez cérea y en rueda dentada tanto axial como de extremidades. Existía una marcada dificultad para la deglución, así como para la apertura de la

boca. Las mamas eran normales así como la auscultación cardiopulmonar y la exploración abdominal. En las extremidades no se evidenciaban edemas ni signos de TVP, pero eran marcadas la rigidez y el temblor en las mismas. En la exploración neurológica no existían déficits ni signos de focalidad.

En las pruebas complementarias destacaban 11200 leucos con fórmula normal, con el resto de los parámetros del s. de sangre normales. En la bioquímica sérica una urea de 62 mg/dl con creatinina de 0,8, una CK de 348 U/L (hasta 80 U/L) y un K de 5,5 mEq/L eran las únicas alteraciones reseñables inicialmente y tanto la Rx tórax como el ECG estaban, inicialmente, dentro de límites normales. Una punción lumbar, mínimamente traumática, evidenció 150 hematíes/mm³, 5 linfocitos, glucosa 64 mg/dl (glucemia 98 mg/dl), proteínas 42 mg/dl.

El cuadro se interpretó como un SNM comenzándose tratamiento a través de SNG con dantroleno 50 mg/6 horas, bromocriptina 2,5 mg cada 8 horas, amantadina 100 mg/12 horas nifedipino 10 mg/8 horas, difenilhidantoína 100 mg/8 horas y heparina cálcica 7500 u/12 horas SC; así como nutrición e hidratación por SNG.

A las 24 horas de su ingreso presenta incremento de la TA a 200/100, disnea intensa y estridor laríngeo evidenciándose por laringoscopia edema moderado de glotis y disminución del calibre de la luz laríngea, así como secreciones traqueales moderadamente abundantes; consiguiéndose intubación orotraqueal con pórteX n°6 añadiéndose al tratamiento metilprednisolona 40 mg cada 6 horas IV tras bolus inicial de 250 mg, cefoxitín 1 g IV cada 6 horas, dantroleno IV 80 mg/6 horas y Eufilina IV. Se suspendió el dantroleno oral. La gasometría arterial respirando aire ambiente era pH 7,44 pO₂ 48 pCO₂ 33,8 CO₂H 23,4 sat 85,3%. La paciente pudo ser extubada, bajo cobertura corticosteroidea, 24 horas más tarde sin presentar reaparición del cuadro de dificultad respiratoria alta.

El 4° día de ingreso se evidencia fibrilación auricular a 130 l.p.m. y cambio de eje en el ECG con patrón S₁Q₃ y moderado incremento del AaO₂. El cuadro fue interpretado como embolismo pulmonar comenzando tratamiento con heparina sódica IV en perfusión continua y digoxina IV. Ese mismo día la respuesta ventricular en el seno de la fibrilación auricular alcanzó 190 l.p.m. por lo que se suspendió la digoxina. El 6° día de su ingreso remitió la arritmia pasando de nuevo a ritmo sinusal. El 7° día, tras haberse mantenido afebril pasadas las primeras 48 horas, presenta de nuevo temperatura de 38°C taquipnea, hipoventilación basal izquierda leucocitosis con desviación izquierda e hipoxemia, obteniéndose con FiO₂ 0,30 los siguientes gases arteriales pH 7,28 pO₂ 53 pCO₂ 40 CO₂H 18,4 sat 85%. La radiografía de tórax con portátil evidenciaba ocupación de espacio alveolar izquierdo compatible con bronconeumonía. Se aportó bicarbonato IV y se administró O₂ al 50% por ventimask, comenzándose tratamiento antibiótico con ceftriaxona mejorando en las horas siguientes el intercambio gaseoso y la acidosis.

El 8° día presenta episodio de convulsiones tónico-clónicas generalizadas autolimitadas en 1 minuto que no volvió a presentar a lo largo de su ingreso. Un TAC craneal evidenció moderada atrofia córtico-subcortical.

A partir del 15° día se empiezan a evidenciar mejoría en su nivel de conciencia, temperaturas normales, mejoría evidente de su situación respiratoria y gradiente AaO₂, y capacidad para la deglución espontánea por lo que se retiró SNG y aporte de oxígeno. Persistía, sin embargo una marcada rigidez en rueda dentada, pese al tratamiento con dantroleno, amantadina y bromocriptina, por lo que se añadió levodopa carbidopa 125/25 mg/8 h, evidenciándose mejoría de la rigidez en rueda dentada en los 10 días siguientes, tras alcanzarse una dosis máxima de levodopa de 125 mg/6 h.

Se procedió a la retirada progresiva de dantroleno, bromocriptina y amantadina a los 42, 48 y 16 días de su inicio, respectivamente, sin datos de recidiva de su cuadro de SNM. La levodopa se mantuvo 40 días hasta su retirada.

La paciente comenzó a verbalizar ideación depresiva a partir del mes de ingreso por lo que comenzó a ser tratada con maprotilina (Ludiomil) 75 mg/día, viloxacina (vivarint) 100 mg/día y Lexatín de 3 mg/8 horas siendo trasferida al Servicio de Psiquiatría tras 54 días de ingreso en el Servicio de Medicina Interna, en situación superponible a su basal previa, sin datos sugestivos de SNM o complicaciones del mismo desde el día 42° del episodio. TA 120/70 Fc 80/min.

Ha sido perdida para el seguimiento posterior por traslado de residencia fuera de nuestra provincia.

Paciente 9

Mujer de 33 años de edad ingresada en el Servicio de Psiquiatría que nos consulta por cuadro de mutismo, rigidez generalizada y fiebre.

En sus antecedentes destacan retraso mental grave. Ingreso en Psiquiatría por cuadro de trastorno de conducta. Venía siendo tratada en los últimos dos años con diversos neurolépticos ambulatoriamente y en las últimas semanas con haloperidol 1,5 mg/8 horas, tioridazina 50 mg/día y biperideno 4 mg/día. En los últimos 3 meses encamada en su domicilio y en los 3-4 días antes de su ingreso presenta negación a la ingesta de líquidos y alimentos; así como fiebre, atragantamiento al deglutir e incontinencia esfinteriana. Su mutismo impide obtener dato alguno más de la anamnesis.

En la exploración TA 80/40 FC 104 T^a 38,5°C F.resp 24 pm. Bien perfundida, alerta, mutista. Sigue con la vista las maniobras de la exploración física. Sudación variable de unos momentos a otros del día. Marcada rigidez en tubo de plomo y rueda dentada, tanto de extremidades como axial. Marcado temblor en las extremidades. Lengua seca. Discinesias orolabiales. AC: Normal. AP: Alguna sibilancia en hemitórax derecho, no crepitantes. Abdomen y extremidades sin alteraciones reseñables.

En las pruebas complementarias iniciales destacaban: CK 1640 U/L, leucos 11600 (S 76, L 14, M 10), Hb 14,4, Urea, Na y K normales. Una punción lumbar evidenció un líquido claro con 2 linfocitos/mm³, glucosa 54 mg/dl (glucemia 95 mg/dl), proteínas 21 mg/dl.

Se comenzó tratamiento con nutrición por sonda fina de nutrición enteral por vía nasogástrica, aporte de 3 L de líquidos IV/día a través de catéter central por vía yugular izquierda, así como 2 L por SNG y, en cuanto a medicación, dantroleno IV 40 mg/6 horas, amantadina 100 mg/12 horas por SNG, bromocriptina 2,5 mg/8 horas y heparina cálcica SC cada 12 horas. Un control de tórax con portátil no mostró alteraciones reseñables. Se procedió al traslado al Servicio de Medicina Interna.

A las 24 horas de ingreso la T^a era de 37,4° había una clara disminución de la rigidez en tubo de plomo y temblor, que eran mínimos, persistiendo una marcada rigidez en rueda dentada. La TA se mantenía estable en torno a 90/50 y la FC en 86. La diuresis de 18 horas eran 400 cc. En la auscultación pulmonar había alguna secreción que no se modificaba con la tos. No presentaba cianosis ni aumento del trabajo respiratorio. En la analítica la CK era de 510 U/L, siendo el sistemático de sangre, creatinina, urea, glucosa, Ca, P, GOT, GPT, LDH, F.Alc, GGT, Na, K y Cl normales. En la orina destacaban 25-30 leucos y 40-50 hematíes x campo en el sedimento, estando sondada. Se comenzó tratamiento con ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas por SNG, tras sacarse urocultivo y se aumentó el aporte de líquidos IV a 4000 cc/día.

El 3^{er} día la T^a era de 37,6°, TA 100/60, FC 80 pm. Mantenía un buen nivel de conciencia, aunque seguía mutista. La sudoración era mínima y habían desaparecido el temblor y la rigidez en tubo de plomo. Comenzaba a deglutir. La diuresis de 24 horas había sido de 3400 cc. En la analítica la CK 470, creat, urea, Na, K, y Cl fueron normales. Un TAC craneal evidenció microcefalia, sin otras alteraciones.

El 4^o día la T^a era de 38°, se mantenía hemodinámicamente estable y sin aumento del trabajo respiratorio, aunque comenzaron a auscultarse crepitantes en base derecha. Continuaba con una mínima rigidez en rueda dentada. Una gasometría arterial respirando aire ambiente mostraba pH 7,46, pO₂ 60, pCO₂ 35,5 CO₂H 26 sat 92,2% y en una Rx tórax con portátil evidenció ocupación de espacio alveolar en lóbulo y lóbulo inferior izquierdos compatibles con neumonía. Se añadió al tratamiento oxígeno por ventimask al 30%, Cefoxitín 1 g IV cada 6 horas y se procedió a intentar canalizarse la vena yugular profunda izquierda sin conseguirse. Los hemocultivos, urocultivo y cultivo de LCR obtenidos al ingreso fueron negativos.

El 5^o día la paciente comenzó a hablar y deglutir, persistía la T^a de 38° y se evidenciaba una mejor ventilación pulmonar. El 6^o día continuaba con 38° C, hablando y deglutiendo, lo que permitió retirarle la SNG y comenzar alimentación pasada por boca sin que se evidenciase atragantamiento. Persistía mínima rigidez, no existían sudación, temblor ni alteraciones del nivel de conciencia. En la analítica la CK era 243 U/L y la albúmina 2,6 g/dl, siendo el resto de los parámetros normales. La gasometría arterial respirando aire ambiente mostraba pH 7,43, pO₂ 72, pCO₂ 36,1 CO₂H 24 sat 94,2%. Se disminuyeron los líquidos IV a 2000 cc/día y se suspendió la bromocriptina. El 7^o día había desaparecido por completo la rigidez y se normalizó la CK, presentaba un aceptable grado de ventilación pulmonar, aunque la T^a era de 37,8°. Se añadió triazolam al

tratamiento por insomnio. El 8° día queda apirética. Se le extrajeron tapones de cerumen mejorando la audición. Continuaba tolerando dieta oral pasada y la medicación que recibía era: salino IV 2000 cc, glucosado 5% IV 2000 cc, cefoxitín 1 g IV cada 6 horas, ciprofloxacino 500 mg PO cada 12 horas, heparina cálcica 5000 U SC cada 12 horas, amantadina 100 mg/12 horas, dantroleno 25 mg/6 horas PO y triazolam 0,25 mg por la noche. Esa tarde se evidenció febrícula, y moderada dificultad para la deglución. En la exploración continuaba hemodinámicamente estable, aunque volvía a tener ligera sudación. Se apreciaban lesiones blanquecinas en mucosa faríngea y palatina. No se apreciaba rigidez de nuca y el resto de la exploración no mostraba alteraciones significativas. Se tomó frotis faríngeo y se añadieron al tratamiento Daktarin gel cada 8 horas y bromocriptina 2,5 mg 1/2 comprimido cada 8 horas.

El 9° día la Tª era 38°C y en la exploración se evidenciaba hipoventilación en base izquierda y un soplo tubárico. Se sustituyeron cefoxitín y ciprofloxacino por ceftazidima 1 g IV cada 12 horas y se aumento el aporte de líquidos IV. El 9° día continuaba con 38°C, TA 90/50 y la F.resp. era de 30 p.m. y se evidenciaba una disminución de la ventilación en el campo medio inferior de hemitórax izquierdo. Una Rx de tórax mostraba derrame pleural masivo en hemitórax izquierdo. Una gasometría arterial basal evidenciaba pH 7,49, pO₂ 63, pCO₂ 29 CO₂H 22 sat 93,9%. Se realizó toracocentesis obteniéndose 600 cc de derrame hemático con un Hcto de 8%. El Hcto sérico era de 28%. Se procedió a canalizar la vena yugular izda. para aporte de líquidos IV y trasfusión de 2 unidades de hematies concentrados. Una Rx de tórax evidenció un hidroneumotórax izdo. y malposición del catéter central que se encontraba en cavidad pleural, precediéndose a su retirada y a la colocación de un tubo endotorácico. Un cirujano procedió a intentar canalizar la vena basilica sin éxito ya que la paciente no tenía un único tronco, sino varios pequeños ramilletes, ante ello se accedió a una vena periférica.

Una Rx de tórax mostraba expansión parcial del neumotórax y disminución del derrame pleural en el 11° día, manteniéndose la paciente afebril, hemodinámicamente estable, bien perfundida, sin cianosis ni aumento del trabajo respiratorio y con una clara mejoría en el grado de ventilación pulmonar. Los cultivos del líquido pleural fueron negativos. El siguiente día nuevamente estaba febril y había aumentado el nivel de derrame por lo que hubo que colocarle nuevamente el tubo de drenaje con lo que se evidenció, de nuevo, mejoría clínico-radiológica progresiva que permitió la retirada del tubo endotorácico 10 días después (21° de ingreso). Por ansiedad moderada se añadió bromazepam 3 mg/8 horas.

La paciente volvió a caminar y no presentó problema alguno reseñable, salvo edemas maleolares leves.

La bromocriptina se retiró el día 9, la amantadina el día 13 y el dantroleno se disminuyó paulatinamente hasta su retirada completa el día 22 de ingreso.

La paciente fue dada de alta a su domicilio en el 45° día de ingreso en situación superponible a su basal previa (TA 90/50 FC 80/min). Ha sido revisada en consulta donde, evolutivamente, se ha llegado al diagnóstico de trastorno bipolar mixto, junto a su retraso mental de base. Sigue tratamiento con litio, y carbamazepina. No ha vuelto a recibir neurolépticos.

Paciente 10

Varón de 26 años de edad que ingresa a primeros de junio de 1990 por: fiebre, sudación profusa, rigidez extrapiramidial, trastornos del nivel de conciencia y elevación de la CK. Entre sus antecedentes destacaban: adicción a cocaína y heroína por vía intranasal, consumiendo, hasta el momento del ingreso 1,5 g de heroína intranasal. Nunca había utilizado drogas por vía IV. No existían otros antecedentes de interés.

El paciente comienza, horas después de su ingreso en prisión, con un cuadro de nerviosismo, mialgias, insomnio, escalofríos, piloerección y trastornos de conducta; que fue interpretado como un síndrome de abstinencia a opiáceos pautándosele clotiapina (Etumina) 40 mg/8 horas, Duspatalin y Termalgín. Cinco días tras su ingreso en el centro penitenciario fue remitido a la consulta de Psiquiatría de nuestro centro por presentar en las últimas 48-72 horas un síndrome delirante-alucinatorio con gran desorientación témporo-espacial e incoordinación verbal. Al parecer en esos días previos presentaba sudación profusa y escasa ingesta de líquidos y alimentos. Tras la evaluación psiquiátrica se le administraron 10 mg de haloperidol y 5 mg de biperideno IM., siendo remitido, de nuevo, a la prisión. A las 23 horas de ese mismo día es, otra vez, traído a nuestro centro por fiebre, sudación profusa, mioclonías múltiples y frecuentes de extremidades, temblor generalizado

y rigidez extrapiramidal. En el examen físico destacaban: T.A. 150/100 mm Hg (con frecuentes oscilaciones) FC 120 Tª 39,8°C Frec. resp 34/min. Agitación, confusión, oscilaciones del nivel de conciencia entre la somnolencia y la alerta parcial, durante la que contestaba escuetamente a preguntas elementales. Hipoventilación en base izquierda; A.C: tonos rítmicos, sin soplos. Abdomen: defensa muscular, no dolor, visceromegalias ni masas. Rigidez extrapiramidal marcada en rueda dentada, con distonía axial cervical y crisis oculogiras; así como espasticidad leve. En la analítica destacaba: leucos 38700 (C 6, S 90, L 2, M 2); Hb 20,6, Hcto 61%; plaquetas 395000; act. prot 89%. Glucosa 76, Urea 200 mg/dl, CK 946 U/L, Na 146, K 3,2, CL 102 mEq/L. Gasometría arterial basal: pH 7,42 pO₂ 91 pCO₂ 41,2 CO₂H 27,5 sat 95,7%. ECG: Taquicardia sinusal. Punción lumbar: Líquido claro, con 4 células mononucleares, glucosa 48 mg/dl, proteínas 35 mg/dl. Se comenzó tratamiento con aporte de salino al 0,9% y dextrosa al 5% por vena (4000 cc/24 horas); amantadina 100 mg/12 horas y dantroleno IV 25 mg/6 horas por SNG. En la tarde del 1º día de ingreso presentó oliguria, mientras se mantenía con estabilidad hemodinámica. En la analítica destacaban: urea 132 mg/dl, CK 946 U/L, Na 147, K 3,3 mEq/L; los iones en orina eran: Na 24; K 33 meq/L. En el sistemático de orina se evidenciaban pigmentos hemáticos, sin presencia de hematíes en el sedimento. Se forzó la expansión de volumen y tras ello se comenzó furosemida con lo que la diuresis pasó a ser de 150-200 cc/hora. El 2º día había mejorado el nivel de conciencia; conocía su nombre y el lugar donde estaba, aunque la fecha no era capaz de precisar con exactitud. Manifestaba ideas referenciales y prejuicios en relación con su escolta policial. T.A. 120/70; FC 86 Tª 38°C F. respiratoria 32/min. Presentaba sudación abundante, deglutía adecuadamente. Las pupilas eran simétricas midriáticas, con respuesta a la luz. Se apreciaban un ligero temblor y una rigidez en rueda dentada +/4+. Las exploraciones cardíaca, pulmonar y abdominal eran normales. En la analítica destacaban: leucos 20400 (S 78, L 22), Hb 16,2 g/dl, Hcto 49% VSG 2 mm. TTP 28", act. prot 92", fibrinógeno 220 mg/dl, PDF negativos. CK 549 U/L, CK-MB <4%, glucosa 152 mg/dl, creat 0,8 mg/dl, GOT, GPT, LDH. F.alcalina, GGT, colesterol, triglicéridos, Ca, y P normales. Se añadió al tratamiento heparina cálcica 7500 U/12 horas SC. En la tarde del 2º día presento deposiciones oscuras, de aspecto melánico, sin cambios hemodinámicos, caída del Hcto seriado, hematemesis ni aspirado hemático por SNG. Se añadió al tratamiento ranitidina IV 50 mg/8 horas y antiácidos por SNG. El 3º día la T.A. era 120/70 FC 86 Tª 37,5°C diuresis de 24 horas 3500 cc. Mantenía un nivel de conciencia normal, sin ideas referenciales aparentes. No existían rigidez, sudación ni temblor y la exploración general era normal. No se habían vuelto a apreciar datos sugestivos de sangrado gastrointestinal. El Hcto era de 44% y la CK de 212 U/L, siendo normal el resto de la analítica. Se retiró la sonda nasogástrica y se comenzó a dar dieta oral paulatinamente. El 4º día estaba apirético y asintomático por completo. En la analítica leucos 12000 (C 2, S 84, M 2, E 2) Hb 14 g/dl, creat 0,8, glucosa 106 mg/dl, Na 137, K 3,9 mEq/L, CK 175 U/L. Los hemocultivos, urocultivo y cultivo de LCR fueron negativos. Se disminuyó el aporte de volumen y se suspendió la furosemida. El 6º día la única incidencia reseñable fue el paso de heces de aspecto anaranjado que se atribuyeron al dantroleno I.V. Se suspendieron líquidos y dantroleno I.V. sustituyéndose por dantroleno oral 50 mg/6 horas. El 7º día persistía la buena evolución. El paciente refería una amnesia absoluta sobre todo lo acaecido durante su estancia en prisión, salvo que había comenzado con clínica intensa de privación y que no comía ni bebía. Llevaba tres años de adicción y en los últimos meses esnifaba hasta 1,5 g de heroína diarios; nunca había usado drogas por vía I.V. La analítica era normal; un test de anticuerpos frente al VIH fue negativo. El 8º día se suspendió la amantadina. El 9º día persistía la buena evolución disminuyéndose el dantroleno a 50 mg/8 horas. El 16º su única queja era cansancio fácil y debilidad muscular, se redujo el dantroleno a 25 mg/6 horas. El 11º día persistía el cansancio vespertino como alteración aislada. Se recibieron los estudios de función tiroidea (TSH, T₄L y T₃L) normales. Se disminuyó el dantroleno a 25 mg/8 horas. El 12º día se pasó 25 mg/12 horas, suspendiéndose por completo cualquier medicación a partir del 13º día de su ingreso, sin signos de recidiva clínica ni alteraciones analíticas reseñables. Fue dado de alta el 14º día de ingreso. (TA 110/60 FC 80/min)

El paciente volvió a una primera revisión tres meses después. Había vuelto a usar heroína intranasal esporádicamente. No existía ningún dato de recidiva; aunque persistía el cansancio fácil. No volvió para determinaciones analíticas ni posteriores revisiones.

Paciente 11

Mujer de 64 años que ingresa en nuestro Servicio, procedente de Psiquiatría, por fiebre y alteración del estado de conciencia. En sus antecedentes destacaban HTA en tratamiento y depresión por la que tomaba ambulatoriamente amitriptilina-medazepam (Nobritol) y clobazam (Clarmyl), que fueron sustituidos por moclobemida (Manerix). Ingresó en el Servicio de Psiquiatría, por un cuadro de inhibición psicomotriz en el seno de una depresión mayor con síntomas psicóticos, cinco días antes de que fuésemos consultados. Estaba siendo tratada con lormetazepam 2 mg/día y una dosis de 25 mg de clorpromazina. Somos avisados por comenzar con fiebre y sudación facial. La anamnesis era prácticamente imposible al hallarse la paciente muy inhibida y contestar con gran dificultad y lentitud. En la exploración destacaban T^a 38°C, T.A. 140/80, FC 88 lpm, F.resp 22/min. Obesidad moderada. Bien perfundida, coloración normal cutáneo-mucosa. Lengua húmeda, faringe normal. No aumento de trabajo respiratorio, no rigidez de nuca. Mamas: normales; A.C.: normal; A.P.: normal. Abdomen: Globuloso, no doloroso, no visceromegalias ni masas. Extremidades: no edemas ni signos de TVP. Exploración neurológica: Alerta; desorientada en tiempo y espacio. Pares craneales: normales. Fuerza y reflejos: sin asimetrías significativas. RCP. flexores bilateralmente. Rigidez en rueda dentada 2+/4+. Tendencia a mantener la postura. Amimia moderada. En las pruebas complementarias destacaban: Hb 14,2 Hcto 43,3%, leucos 8700 con distribución normal, plaquetas 274000; VSG: 42. Glucosa 122, urea 48, ac úrico 9 mg/dl, CK 802, GOT 81, GPT 63, LDH 705, GGT 132 U/L, Na 153, K 3,9, Cl 113 mEq/L, creatinina, Ca, P, colesterol, albúmina, f. alcalina y bilirrubina normales. S. orina: escasa flora bacteriana en el sedimento, resto normal. Aportaba un informe de urgencias, donde había estado 15 días antes, donde un TAC craneal y una punción lumbar habían sido normales. Se suspendió cualquier tipo de neuroléptico, se incrementó el aporte de líquidos orales y se iniciaron heparina cálcica 7500 U/12 horas SC y dantroleno oral 100 mg/8 horas. A las 24 horas se mantenía afebril y hemodinámicamente estable, destacando una rigidez marcada en rueda dentada e incapacidad absoluta para deglutir. La gasometría arterial basal evidenciaba pH 7,42 pO₂ 82 pCO₂ 39 CO₂H 26 sat 96%. Se suspendió cualquier aporte por boca, administrándose 2 L de dextrosa al 5% y 2 L de salino al 0,9% por vena, ranitidina 50 mg IV cada 12 horas y dantroleno IV 40 mg/6 horas. El 3^{er} día de ingreso hubo un empeoramiento evidente, la T^a era de 38,5°C, T.A. 130/80, FC 100, diuresis de 24 horas 2100 cc. Se mantenía con mutismo franco, persistían la rigidez en rueda dentada y se evidenciaba temblor de extremidades. Subcianosis central, no aumento de trabajo respiratorio. En la auscultación pulmonar destacaban subcrepitantes en base izquierda. En el resto de la exploración no se apreciaban cambios. En la analítica el sistemático de sangre era normal, la CK era de 657 con fracción MB normal, GOT 74, y LDH 784 U/L, una gasometría arterial basal evidenciaba pH 7,41 pO₂ 66 pCO₂ 37 CO₂H 24 sat 93%. Se procedió a coger una vía central y a aumentar el aporte de líquidos IV a 5 L/24 horas y el dantroleno a 80 mg IV cada 8 horas. Añadiéndose imipenem 500 mg IV/ 6 horas y O₂ a 3 L/min, tras evidenciarse en una Rx de tórax datos sugestivos de condensación alveolar en base izquierda. El 4^o día la T^a era 37,1°C, T.A. 140/80 sin fluctuaciones, FC 76, PVC +4 cm, diuresis 4000 cc/24 horas. Estaba consciente, aunque no contestaba a preguntas. No existían sudación ni rigidez; aunque aún era incapaz de deglutir. La frecuencia respiratoria era de 22/min y no se evidenciaba tiraje ni cianosis. El resto de la exploración no evidenciaba alteraciones significativas. El sistemático de sangre era normal; un estudio de coagulación evidenciaba: TTPA 28,5 seg. act prot. 121%, fibrinógeno 626 mg/dl; la CK era de 363 y la LDH de 589 U/L, sin otras alteraciones significativas. Se añadió al tratamiento Isoplasma 1000 cc/24 horas. El 5^o día la T^a era de 37,4°C, manteniéndose normales el resto de constantes. Estaba consciente y ligeramente mas reactiva. Se evidenciaban algunos crepitantes en la base izquierda, no existiendo cambios en el resto de la exploración. Se comenzó a disminuir el aporte de líquidos IV. El 7^o día continuaba consciente, pero desconectada del medio y con fluctuaciones en el nivel de conciencia. Persistía una febrícula de 37,5°C, la T.A. y la F.C. eran normales. Destacaba la persistencia de una moderada rigidez predominando la de tipo céreo. Las auscultaciones cardíaca y pulmonar eran normales, así como la exploración del abdomen y extremidades. Tres hemocultivos y un urocultivo fueron negativos. Consultado el Servicio de Psiquiatría se consideró que su desconexión del medio podía estar condicionada por un cuadro depresivo recomendándose amitriptilina (Tryptizol) IV 2 cc IV cada 12 horas; así mismo se incrementó el dantroleno IV a 80 mg/6 horas. El 8^o persistía una mínima febrícula de 37,2°C, estaba consciente, aunque desconectada, respondiendo a estímulos dolorosos y, al insistir, a estímulos verbales que con frecuen-

cia le provocan llanto. Oposición a la apertura de ojos, negativismo a la ingesta de alimentos. Mínima rigidez al final de los movimientos. Escasa sudación ocasional, no temblor. En la analítica el sistemático de sangre era normal; creat 0,8, CK 20, LDH 496, GOT 39, iones normales, Ca y P normales; hormonas tiroideas: TSH 6,06 mcU/ml, T₄ libre 1,37 mcg/ml, T₃ libre 2,11 pg/ml; gasometría arterial con O₂ a 3 l/min por prolongaciones nasales pH 7,37 pO₂ 123 pCO₂ 45,9 CO₂H 27,3 sat 98%. El cuadro de la paciente se interpretó como en relación con depresión severa, considerándose favorable la evolución tanto del SNM, como de la neumonía. Se comenzó nutrición enteral por sonda fina por vía nasogástrica y por parte del Servicio de Psiquiatría se suspendió la amitriptilina, comenzándose clomipramina 50 mg/12 horas IV. El 9° día la paciente estaba afebril, con TA y FC controladas; su estado de conciencia había mejorado siendo capaz de abrir los ojos cuando se decía su nombre. En la exploración general destacaba una mínima rigidez final. No presentaba sudación. La medicación se mantuvo igual excepto el dantroleno que se pasó, de nuevo, a administrar por SNG 50 mg/8 horas, suspendiéndose la forma IV. El 10° día se mantenía alerta, colaboradora y comenzó a tolerar por vía oral. Se suspendió el Isoplasma, incrementándose la cuantía de la nutrición enteral al tiempo que se administraba progresivamente dieta oral. El 12° día presentó de nuevo febrícula; su nivel de conciencia oscilaba entre la alerta con capacidad para mantener una conversación mínima y episodios en que quedaba con mirada fija y sin parpadeo, como ausente, retornando de los mismos espontáneamente o tras "amenaza". Presentaba, así mismo, un cierto grado de dificultad para la deglución por lo que se mantuvo la administración de la de la nutrición y la medicación por la SNG. El día 14° la T^a aumentó a 38,5°C TA 150/70 FC 100/min; se volvieron a evidenciar discreta rigidez en rueda dentada e hipocinesia, sin sudación ni cambios reseñables en el resto de la exploración. Una Rx. de tórax en decúbito no evidenciaba alteraciones significativas. Se suspendieron la vía, medicaciones IV y el imipenem, añadiéndose bromocriptina 2,5 mg por SNG cada 12 horas. El 15° día continuaba con fiebre, consciente y reiterativa; con menos rigidez, aunque incapaz de deglutir. En el resto de la exploración no se evidenciaban cambios significativos. En la analítica destacaban Leucos 14100 (C 10, S 72, L 12, M 6) Hb 12 plaq 232000; Na 134, K 4,4, Cl 95, Ca 8,8, P 3,1 mEq/L, albúmina 3,3 mg/dl, glucosa 192, urea 29, creatinina 0,6. CPK 31 U/L. Una punción lumbar mostró un líquido claro con una presión de apertura de 18 cm de H₂O y 10 hematíes/mm³, 15 linfocitos/mm³, glucosa 102 mg/dl, proteínas 36 mg/dl; Gram, Zhiel y cultivo: negativos; VDRL negativo; ADA < 2 U/L (normal hasta 5 U/L), IgG anti-Toxoplasma Gondii < 12 UI/ml, IgM anti-Toxoplasma Gondii: no se detectan. Tres hemocultivos y un urocultivo fueron negativos. Se interpretó que el cuadro no estaba en relación con recidiva del SNM comenzándose disminución progresiva del dantroleno que se disminuyó a 25 mg/8 horas. El 16° día la T^a era de 37,5°C y en la exploración no se evidenciaron cambios significativos. El 17° día presentó, de nuevo, ascenso térmico a 38,5°C sin cambios hemodinámicos. En la exploración, sin embargo, la paciente estaba más orientada, sin que se evidenciasen otros cambios. Se decidió comenzar cobertura antibiótica con ciprofloxacino 750 mg cada 12 horas y cefuroxima axetil 500 mg cada 12 horas por SNG. El día 19° mantenía 38°C pero su estado general era claramente mejor. La paciente estaba lúcida y colaboradora, sonreía y manifestaba deseo de empezar a comer. En la exploración general destacaban: flebitis superficial en antebrazo derecho; crepitantes de despegamiento en base pulmonar izquierda y la existencia de mínima rigidez. Se disminuyó dantroleno a 25 mg/12 horas. A partir del 20° día comenzó a tolerar la alimentación oral sin problemas de deglución. En los siete días siguientes mantuvo una mínima febrícula, continuó la mejoría anímica y mejoró la flebitis. Persistía una mínima rigidez en rueda dentada por lo que el 20° día se añadió levodopa-carbidopa 125 mg/12 horas. El 26° día la paciente comenzó con sudación, caída de la TA a 90/50, con FC de 108/min y ascenso de la T^a a 38°C. En la exploración la presión venosa yugular era normal, sin que se apreciase signo de Kussmaull. No había pulso paradójico. La auscultación pulmonar era normal y en la auscultación cardiaca se evidenciaba un roce pericárdico en sístole y comienzo de la diástole. El ECG se evidenciaba una imagen de bloqueo completo de rama derecha (ya existente previamente) y en la Rx de tórax destacaba la existencia de cardiomegalia y de borramiento del borde cardiaco izquierdo. Un Ecocardiograma 2M evidenció un derrame pericárdico de grado moderado sin signos de compromiso hemodinámico; el ventrículo izquierdo era de apariencia normal, no se objetivaron verrugas ni datos de regurgitación mitral o tricuspídea. En la analítica: leucos 10400 (S 84, L 11, M 5) Hb 11,2 VCM 85,7 VSG 75; glucosa 126, GOT 43, LDH 537, F. alcalina 129, GGT 265, urea 32, creatinina 0,7, CK 20 U/L. Ante la posibilidad de que el cuadro de pericarditis fuese secundario a fármacos se suspendieron todas las medicaciones con excepción de la clomipramina (Anafranil 75, tomaba 1/2 comp con desayuno y comida y un comprimido con la cena) que comenzó a ser

disminuido de manera paulatina hasta su retirada en cinco días. Se comenzó indometacina en dosis de 25 mg cada 8 horas. El 27° día la paciente continuaba febril, hemodinámicamente estable y sin cambios reseñables en la exploración física. En el ECG se evidenciaba taquicardia sinusal y S-T ligeramente elevado, convexo hacia arriba con T plana v_1-v_4 . El 28° día mantenía un aceptable estado general, la T^a era de 38°C, TA 120/80, FC 110, no existían signos de compromiso hemodinámico; la AC mostraba tonos apagados, sin roce pericárdico. En la auscultación pulmonar se evidenciaba algún crepitante bibasilar aislado. Una Rx de tórax mostró cardiomegalia y en un ECG no hubo cambios significativos. Se aumentó la indometacina a 150 mg/día y se retiró la clomipramina. El 29° día quedó apirética y prácticamente asintomática. La TA era de 130/70 FC 90; no se evidenciaba roce y los tonos cardiacos eran mas audibles. No existían otras anomalías reseñables en la exploración, salvo la persistencia de algún crepitante bibasilar. El 30° día continuaba afebril, hemodinámicamente estable y con buena situación anímica, siendo la exploración física normal, salvo por la existencia de una flebitis en brazo. El 31° continuaba la mejoría; en las pruebas complementarias fueron negativos ANA y Mantoux, las hormonas tiroideas eran normales en cuanto a TSH Y T_4L con T_3L de 2,91. Un ECG no mostró cambios significativos. En los días sucesivos se mantuvo la mejoría clínica progresiva con disminución de la cardiomegalia en la RX de tórax, lo que permitió la disminución progresiva de los antiinflamatorios sin recidiva de la pericarditis que se interpretó como posiblemente secundaria al dantroleno. El 39° día de evolución fue dada de alta con 75 mg de indometacina diarios. TA 110/80 FC 84/min.

La paciente sigue revisiones periódicas en nuestra consulta externa por una hepatitis crónica por VHC. Nunca ha vuelto a recibir medicación neuroléptica.

Paciente 12

Mujer de 59 años seguida en el Servicio de Psiquiatría de nuestro centro por cuadro de trastorno bipolar mixto y retraso mental leve. Acude el 29 de mayo, desde su domicilio, a la consulta de Psiquiatría por cuadro de tristeza, insomnio y negativismo. En los últimos siete días, coincidiendo con cuadro de tos y expectoración, presentó fiebre elevada (hasta 39,8°C), por lo que recibió antibióticos ambulatoriamente; desde entonces temblor, rigidez intensa, sudación, incontinencia urinaria y dificultad para la deglución, que le impide la toma de alimentos o la medicación psiquiátrica habitual (sólo tomaba agua). El tratamiento que seguía desde un mes antes era: pimozida (orap f) 2 mg/8 horas, clorpromazina 35 mg con desayuno y comida y 40 con la cena, clonazepam 0,5 mg/12 horas y carbonato de litio 200 mg/8 horas. La historia fue obtenida de la familia ya que, además de encontrarse confusa, la voz de la paciente estaba entrecortada por el temblor y era difícilmente inteligible. En la exploración la TA oscilaba entre 200/120 y 140/90, la FC era de 110/min y la T^a en las primeras horas osciló entre 36,8°C y 37,6°C; la Frec. resp era de 25/min. Estaba bien perfundida, con coloración normal cutáneo mucosa. Se evidenciaba una marcada amimia facial, con mirada fija y angustiada. Presentaba episodios de sudación profusa generalizada, incontinencia urinaria e incapacidad para la deglución. La exploración cardiopulmonar era normal; así como la de abdomen y extremidades. En la exploración neurológica destacaban oscilaciones en el nivel de conciencia; no existían rigidez de nuca ni otros signos de irritabilidad meníngea. Se evidenciaba marcada rigidez en rueda dentada en las extremidades 3+/4+, rigidez en tubo de plomo ligera 1+, y marcado temblor generalizado que incluía hasta la mandíbula. La marcha era muy difícil e inestable. Los reflejos eran normales, sin reflejos patológicos. En la analítica se apreciaba: Hb 13,9, leucos 16600 (6 C, 72 S, 18 L, 4 M), plaquetas 355000, TTPA 35,2, Act. prot. 100%, fibrinógeno 641 mg/dL. Urea 55,9, creat 1,1, colesterol 263, glucosa 123, ac. úrico 7,9 mg/dL, Na 147, K 3,6, Cl 111, GOT 78, GPT 43, LDH 896, F. Alc 103, GGT 40, CK 2300, CK-MB 15 U/L. Gasometría arterial basal: pH 7,44; pO_2 86; pCO_2 33,1 CO_2H 25,0; sat 97,0%. S. de orina: (tras sondaje vesical) pH 6, densidad 1017, nitritos negativos, hem 2+, hematíes 30-40/c, leucos 2-3/c. ECG: normal. Rx. Tórax en decúbito: sin alteraciones patológicas relevantes. El cuadro se interpretó como un SNM comenzándose tratamiento con: nutrición mediante dieta estándar con fibra, por sonda fina de nutrición enteral por vía nasogástrica; aporte por vena de dextrosa al 5% 1500 cc/día y salino 0,9% 1500 cc/día; amantadina 100 mg/12 horas; dantroleno 50 mg/6 horas oral y heparina cálcica S.C. 7500 U/12 horas. En las primeras horas de ingreso tuvo frecuentes episodios de elevación de la TA (hasta 200/120 mm Hg.) que se controlaron con nifedipina sublingual. El 2° día de ingreso la T^a osciló entre 36,2 y 37,5°C, habían disminuido tanto la rigidez

en rueda dentada como el temblor y la sudación y la TA se mantuvo entre 130/70 y 200/120, precisando nifedipina sublingual. No había cambios significativos en la exploración general. En la analítica destacaba una CK de 1385, CK-MB 6,6 U/L, creat 1,02 mg/dL, Na 145,9, K 4,3, Cl 108,8 mEq/L. El 3^{er} día se mantuvo, salvo por episodios de sudación profusa, sin variaciones significativas comenzándose el tratamiento con una preparación de liberación prolongada de verapamilo 240 mg para el control de la TA. El 4^o día se evidenciaba una marcada mejoría con estabilidad de las TA, mínima febrícula vespertina, desaparición del temblor, sudación y rigidez en tubo de plomo, y práctica desaparición de la rigidez en rueda dentada. Tres hemocultivos y un urocultivo obtenidos al ingreso fueron negativos. La CK y la bioquímica hepática fueron normales. El 5^o día se pudo retirar la SNG ante la evidencia de un nivel de deglución normal, persistía una ligera rigidez en rueda dentada, fundamentalmente en extremidades superiores. El 8^o día, ante la persistencia de la buena evolución se comenzó a disminuir el dantroleno a 50 mg/8 horas; añadiéndose levodopa carbidopa 125 mg/8 h, para el control de la rigidez en rueda dentada. Se recibieron los resultados de TSH, T₄L y T₃L normales. El 11^o día con la paciente asintomática, salvo por la persistencia de una mínima rigidez en rueda dentada, afebril, con una TA estable de 130/80 y FC de 76/min, caminado, comiendo sin atragantamiento y sin otros problemas reseñables se procedió a su alta hospitalaria. Se suprimió la amantadina y se disminuyó el dantroleno a 50 mg/12 horas; se recomendó la toma de clorzepato dipotásico 10 mg/8 horas. Fue revisada 8 días después de su alta manteniéndose la misma situación, aunque se evidenciaba un ánimo depresivo. Se disminuyó el dantroleno a 50 mg/día. Una semana después fue vista de nuevo habiendo desaparecido por completo la rigidez, suspendiéndose el dantroleno.

Ha seguido revisiones periódicas en la consulta de Psiquiatría, donde casi tres meses tras el comienzo del episodio de SNM se comenzó tratamiento con clozapina que mantiene hasta la actualidad, sin que en los controles sucesivos realizados se hayan evidenciado datos sugestivos de recidiva del SNM.

Paciente 13

Varón de 48 años de edad, con historia de 20 años de evolución de esquizofrenia por la que había recibido múltiples neurolepticos. Ingresado en la Unidad de Agudos de nuestro hospital, por cuadro de esquizofrenia paranoide crónica con expresión de ideas delirantes de contenido paranoide, el 28 de junio de 1994. Se le comenzó tratamiento parenteral con haloperidol 5 mg, clorpromazina 25 mg y biperideno 5 mg IM cada 8 horas, inicialmente, y tres días después cada 12 horas. Durante los primeros días de ingreso no se apreciaron anomalías orgánicas reseñables; sin embargo somos avisados el día 2 de julio al encontrar al paciente febril, sudoroso, con rigidez en rueda dentada y crisis de tortícolis. En la exploración: TA 100/70 FC 140 T^a 39,5°C. F.resp 24/min. El paciente presentaba sudación profusa; estaba postrado en cama con mirada fija y facies inexpresiva; aceptablemente orientado en tiempo y espacio, aunque existían ligeras oscilaciones en el nivel de conciencia entre la vigilia plena y una somnolencia moderada. No se apreciaban cianosis ni aumento de trabajo respiratorio. La deglución era normal, sin atragantamiento. La lengua y la faringe estaban enrojecidas y se apreciaba moco en hipofaringe. Los signos meníngeos eran negativos. Las exploraciones cardiopulmonar y abdominal eran normales y en las extremidades se apreciaban pie equino bilateralmente y secuelas de intervenciones sobre ambos tibiales anteriores. No se apreciaban signos de TVP ni edemas. Presentaba rigidez en rueda dentada 3+ y una ligera rigidez en tubo de plomo. En la analítica presentaba: leucocitos 18600 (S 84, L 10, M 2, C 4) Hb 16 VCM 86,1 plaquetas 165000. Glucosa 146, urea 120, creatinina 1,9, ac. úrico 13,2 mg/dl; Na 161, K 4, Cl 118 mEq/L; GOT 223, GPT 72, LDH 1217 U/L, GGT 83; CK 6221 U/L. En la gasometría arterial basal pH 7,46 pO₂ 69 pCO₂ 32,6 CO₂H 23,7 sat O₂ 94,7%. Un ECG evidenció taquicardia sinusal sin otras anomalías; una Rx de tórax fue normal. El cuadro se interpretó como un SNM, siendo trasladado el paciente al Servicio de Medicina interna, donde se comenzó tratamiento con: control de la hipertermia con medidas físicas; dieta líquida (Precitene 1500 cc/ 24 horas; aporte de líquidos IV 2000 cc de salino al 0,9% y 2000 cc de Dextrosa al 5%; dantroleno IV 40 mg/6 horas; amantadina 100 mg/12 horas; bromocriptina 2,5 mg/12 horas; heparina cálcica 7500 U SC cada 12 horas y ranitidina 150 mg/12 horas. Esa tarde presentó un episodio de retención urinaria que precisó colocación de sonda vesical obteniéndose 500 cc de orina oscura. En la analítica la CK era 13718 U/L con fracción MB <5%, creat 1,7, urea 105,7, Na 158, K 4,5 y Cl 121 mEq/L. En la orina: se apreciaba reacción positiva para pigmentos hemáticos sin hematíes en el sedimento; Na < 5 mEq/L, K 63 mEq/L,

BUN 1546, creat 187,9 mg/dL. El paciente quedó oligúrico procediéndose a forzar la expansión de volumen con salino al 0,9% 1000 cc, tras lo que se administraron manitol 100 cc/12 horas y furosemida IV 20 mg, y alcalinización de la orina con bicarbonato 1/6 M 250 cc/6 horas, obteniéndose una diuresis de 100 cc/hora durante las siguientes 12 horas. El 2º día de ingreso en nuestro Servicio la Tª era de 38º C FC 120 TA 140/100 F. resp 24 pm. Verbalizaba ideas de ruina. Se mantenía postrado en cama con hipocinesia generalizada. Se evidenciaban: animia facial y mínima tendencia a la catatonía. No se apreciaban torticolis ni crisis oculógiras. Estaba confuso, mal orientado en tiempo y espacio. Se apreciaba rueda dentada moderada en la flexión forzada del cuello, con Kerning y Brudzinski negativos. En la auscultación pulmonar existía una dudosa hipoventilación basal derecha. La exploración cardiaca y abdominal eran normales. En las extremidades se evidenciaba una rigidez en rueda dentada 2+ y cérica 1+; así como temblor ocasional. En la analítica los leucos eran 13600, Hb 12,9, CK 11720, creat 1,5, urea 79,7, GOT 268, LDH 1319, Na 159, K 4,9, Cl 122. Se suspendió la dieta oral por la aparición de náuseas. El 3º día la TA era de 130/85, FC 114, Tª 37,8ºC. La diuresis había sido de 5600 cc/24 horas. La conciencia oscilaba entre el estado de alerta, aunque confuso y desorientado temporalmente, y el mutismo con ojos cerrados que abría ante estímulos verbales. No deglutía. Presentaba una pobreza generalizada de movimientos y persistía una marcada animia facial. La sudación era escasa y la rigidez oscilaba entre 2-3 + en cuanto a rueda dentada y 0-2 + en cuanto a tubo de plomo. Persistía una mínima catatonía. No se apreciaban otros hallazgos de interés. En la analítica destacaban Hb 13, leucos 13700 con distribución normal, plaquetas 97000 (por extensión normales) Act. protrombina 85%, TTP 48,8 fibrinógeno 466 mg/dl; creat 0,9, Ca 7,8, P 2,4 mg/dL, CK 9485, GOT 257, LDH 1499 U/L. Una punción lumbar fue normal. Los resultados de 3 hemocultivos y un urocultivo fueron negativos. Se suspendió el manitol IV y se disminuyó el aporte de salino IV a 2000 cc/día, se inició nutrición enteral estándar por sonda fina nasogástrica, por donde pasaron a administrarse las medicaciones orales. El 4º día quedó apirético, se mantenía alerta verbalizando ideación depresiva, se encontraba desorientado en tiempo y espacio y precisaba contención mecánica de las manos porque intentaba arrancarse las sondas nasogástrica y vesical. La FC era de 96/min y la TA de 120/80, la diuresis había sido de 4800 cc. Mantenía una sudación moderada, así como una leve rigidez en rueda dentada y plástica; persistía la dificultad para la deglución y comenzó a presentar vómitos alimentarios por lo que se suspendió la nutrición enteral. En las pruebas complementarias destacaba una CK de 3484, GOT 191, LDH 1452. El 5º día seguía afebril y sin cambios apreciables en la exploración, no había vuelto a presentar vómitos por lo que se reintrodujo la nutrición enteral que toleró sin problemas. El 7º día se normalizó la CK, clínicamente se mantenía sin cambios; se le suspendieron el bicarbonato y la furosemida. El 8º día desapareció la rigidez y comenzó a deglutir sin atragantamiento; continuaba afebril, con una TA de 135/75 y una FC de 100/min. Se retiró la SNG. El 10º día del cuadro se retiró el dantroleno IV, que se había ido disminuyendo paulatinamente, evidenciándose esa misma tarde reaparición de rigidez leve, que desapareció horas después de la reintroducción de dantroleno por vía oral (25 mg/6 horas). El 13º día se redujo la bromocriptina a 2,5 mg/12 horas sin evidencia de nuevos problemas. El 14º día se retiró la sonda vesical y se disminuyó el dantroleno a 25 mg/8 horas. El 15º día seguía sin cambios retirándose la bromocriptina. Los días 17º y 18º presentó febrícula sin reaparición de la rigidez, temblor, sudación, alteraciones del nivel de conciencia ni signos de focalidad infecciosa. En las pruebas complementarias obtenidas no hubo anomalías en el sistemático de sangre, CK, sistemático de orina, Rx de tórax y urocultivo. El cuadro se autolimitó pasadas 48 horas, manteniéndose asintomático hasta su traslado al Servicio de procedencia el 24º día de ingreso en tratamiento con amantadina 100 mg/12 horas, ese mismo día se suspendió el dantroleno. Presentaba TA 130/75, FC 88 pm.

Veinte días tras la resolución completa del cuadro y alta del Servicio de M. Interna se le reintrodujo tioridazina (Meleril) 50 mg/día, que se incrementó, progresivamente hasta 250 mg/día, sin datos sugestivos de recidiva. La amantadina se suspendió 40 días tras su introducción.

En las revisiones posteriores el paciente continúa bajo medicación neuroléptica sin problemas reseñables.

Variantes precoces/incompletas/leves/atípicas

Paciente 1

Mujer de 19 años ingresada, desde dos meses antes, en la Unidad Psiquiátrica de Agudos por trastorno bipolar mixto, en fase maniaca. En sus antecedentes destacaban dos abortos provocados a los 14 y 16 años. Desde su ingreso había recibido medicación neuroléptica, estando en los últimos 15 días con haloperidol 2,5 mg/8 horas, clotiapina (etumina) 40 mg/8 h, maprotilina (ludiomil 75) 37,5 mg/8 h y biperideno (akinetón retard) 4 mg/8 h. Por agitación psicomotriz precisó contención mecánica durante unas horas y administración de 50 mg de clorpromazina IM el 8/3/89. Al día siguiente se evidencian sudación profusa, rigidez, dificultad para la marcha, disminución de braceo y T^a de 37,5°C; oscilaciones de la TA entre 110/60 y 85/60, FC 112, F.resp 28/min. La paciente se encontraba bien perfundida, sin cianosis ni aumento de trabajo respiratorio. La faringe era normal; no existía rigidez de nuca y no se apreciaban anomalías significativas en la exploración general. No presentaba trastornos de la deglución, alteraciones del nivel de conciencia ni incontinencia esfinteriana. En la analítica destacaba: Hb 14, leucos 5900 con fórmula normal, plaquetas 220000; creat 0,5, glucosa 89, CK 1155 (80 U/L), Na 140, K 4,4. Se suspendió la medicación neuroléptica y se inició aporte abundante de líquidos orales. Al día siguiente la paciente mantuvo una T^a entre 37 y 37,5° C con buen nivel de conciencia, sin rigidez ni sudación o temblor. En la analítica la CK era de 766, sin otros hallazgos relevantes. La febrícula desapareció a partir del 6° día en que se normalizó la CK; no volviendo a presentar otros síntomas relevantes, salvo hipocinesia. Se le administró dantroleno, desde el 2° hasta el 10 día del episodio, 25 mg cada 6 horas (disminuyéndose paulatinamente). Se reintrodujo clorpromazina y se inició litio, pasados 14 días del comienzo del episodio, sin problemas posteriores. Otros tratamientos recibidos con posterioridad: TEC sin problemas; haloperidol, tioridazina 400 mg/día, fluvoxamina (Dumirox) 200 mg/día, depamide 1-1-1.

TAC craneal con contraste: normal. TSH 5,21, T₄L 1,03.

Paciente 2

Mujer de 48 años que ingresa por cuadro de rigidez, sudación y elevación de las cifras tensionales. En su historia destacaban: antecedentes de HTA en los seis meses previos a su ingreso en tratamiento farmacológico que la paciente no recordaba; frecuentes episodios depresivos con componente ansioso, el último un mes antes de su ingreso, por el que seguía tratamiento con: clonazepam 5 mg, haloperidol 1,5 mg/8 horas y flufenazina decanoato (Modecate) 25 mg IM cada 25 días - última dosis 10 días antes del ingreso-.

Quince días antes comienza con rigidez y sudación progresivas, sin fiebre; así como con mayor ansiedad, por lo que su médico de cabecera le añade al tratamiento clomipramina (anafranil) 75 y Rohipnol. Acude al Servicio de urgencias tras empeoramiento de la sudación y aparición de dolor torácico derecho y disnea. En la exploración: TA 210/140, T^a 37,2°C, FC 110, FR 28/min. La paciente se encontraba consciente y orientada; aunque algo bradipsíquica. Sudaba profusamente. La coloración cutáneo mucosa era normal. No se apreciaban cianosis ni aumento del trabajo respiratorio. La auscultación pulmonar era normal y en la cardíaca se apreciaba un soplo sistólico eyectivo II/VI en borde esternal izquierdo. El resto de la exploración general, salvo por la existencia de una obesidad generalizada no mostraba anomalías relevantes. En la exploración neurológica destacaban: bradipsíquica, marcada amimia facial, dificultad para la articulación de la palabra y una marcada rigidez, tanto cérica como en rueda dentada, en las extremidades. En las pruebas complementarias: Hb 14,9; leucos 11600 con distribución normal; plaquetas 154000; E. coagulación TTP 28,3" A. protrombina 100% fibrinógeno 170 mg/dl; CK 69 U/L (80 U/L), creat 0,8; glucosa 86; urea 28; ac úrico 5,1 mg/dl; Na 140; K 4,6; Cl 100; GOT, GPT, F. alcalina, GGT y LDH normales. Gasometría arterial: pH 7,44; pO₂ 74,4; pCO₂ 33,8; CO₂H 23,2; sat 95,3%. Sistemático de orina sin anomalías relevantes. Pese a la ausencia, inicialmente, de elevación térmica y de CK era muy sugestivo de SNM por lo que se decidió instaurar tratamiento con: líquidos IV salino al 0,9% 2000 cc y dextrosa al 5% 2000 cc; dantroleno 20 mg IV cada 6 horas; amantadina 100 mg/12 horas; bromocriptina 2,5 mg cada 12 horas; heparina cálcica SC 7500 U/12 horas y nifedipino 20 mg/12 horas. El 2° día de

ingreso la paciente presentaba una menor rigidez cérea 2-3+ y mínima rigidez en rueda dentada 1+; se mantenía afebril y había desaparecido la sudación; la TA osciló, a lo largo del día entre 120/85 y 160/110; toleraba la dieta sin problemas de deglución y en la analítica no había cambios significativos. El 3^{er} día la T^a ascendió por la tarde a 37,5°C, las TA se mantenían constantemente en torno a 140/90 y la rigidez había desaparecido por completo; continuaba sin sudación ni otras alteraciones significativas tanto clínicas, como analíticas. Se disminuyó el aporte de líquidos IV en 1000 cc/día y se sustituyó el dantroleno IV por dantroleno oral 50 mg cada 6 horas. El 4^o día continuaba afebril y con TA normales; la rigidez había desaparecido por completo. Los hemocultivos y urocultivo fueron negativos. El 5^o día, tras suspenderse la toma de dantroleno oral por epigastralgia, comenzó de nuevo con rigidez cérea 2+ y en rueda dentada 2-3+ y sudación; por lo que, de nuevo, se reinició dantroleno IV. El 6^o día habían vuelto a desaparecer tanto la rigidez, como la sudación vistos el día anterior; sin embargo, y por obstrucción del catéter IV central, se retiró nuevamente el dantroleno IV que, esta vez, no fue sustituido por la preparación oral. El 7^o día reaparecieron rigidez en rueda dentada leve y diaforesis; el sistemático de sangre y la creatinina, glucosa, CK, GOT, LDH, Na, K y Cl fueron normales. Se reanudó la administración de dantroleno oral 50 mg/6 horas y se añadió al mismo famotidina 20 mg/24 horas. El 8^o se encontraba prácticamente libre de sudación y sin rigidez apreciable. No aquejaba molestias relacionadas con la toma del dantroleno. En los días sucesivos mantuvo una situación estable suspendiéndose amantadina el día 13^o y bromocriptina el 15^o, sin problemas reseñables, siendo dada de alta el 16^o día de ingreso.

En las revisiones posteriores se ha mantenido asintomática. El dantroleno se suspendió tras la primera de ellas -una semana después de su alta hospitalaria cuando habían transcurrido 30 días de la última administración de decanoato de flufenazina (Modecate)- sin clínica de recidiva. La paciente no ha vuelto a recibir medicación neuroléptica.

Paciente 3

Varón de 22 años de edad, sin antecedentes orgánicos o psiquiátricos de interés, ingresado en el Servicio de Psiquiatría de nuestro centro por cuadro de agresividad y excitación psicomotriz tras violenta discusión en su entorno familiar, recibiendo en el intervalo de 32 horas 5 dosis completas, en intervalos de 8 horas, de un "cóctel" consistente en 25 mg de clorpromazina, 5 mg de haloperidol y 5 mg de biperideno por vía IM; posteriormente se le administra 1 amp. de 1 cc (25 mg) de decanoato de flufenazina IM, tioridazina 200 mg por la noche, haloperidol 1,5 mg/8 horas y biperideno 4 mg/día. Se consulta con nuestro Servicio por la existencia de una ligera disminución del nivel de conciencia y el hallazgo de cifras de CK de 5275 U/L. El paciente estaba afebril, con TA de 110/70 y FC de 80 p.m. Mantenía un buen nivel de conciencia, y no existía sudación, cianosis, aumento del trabajo respiratorio o signos de mala perfusión periférica. En la exploración general destacaba un soplo sistólico eyectivo leve, de características funcionales, en B.E.I. sin otras anomalías reseñables y en la exploración neurológica destacaban unas ligeras hipertonía y rigidez en rueda dentada. En la analítica: HB 15,8, leucos 5500 con distribución normal, plaquetas 400.000 y VSG: 5. CK 5275 U/L, urea, Na, K, GOT, GGT, bilirrubina, glucosa y colesterol normales; s. de orina normal. Un ECG y una Rx de tórax fueron normales. Ante la sospecha de estar en las primeras fases de evolución de un SNM se comenzó tratamiento con aporte de salino y dextrosa al 5% por vena (4000 cc/24 horas); dantroleno 25 mg/6 horas I.V. y amantadina 100 mg/8 horas; suprimiendo, así mismo cualquier medicación neuroléptica. El 2^o día de ingreso el paciente continuaba afebril y hemodinámicamente estable, persistiendo una ligera rigidez en rueda dentada; en la analítica la CK era de 2881 U/L. El 3^{er} día la situación era absolutamente superponible manteniéndose el mismo tratamiento. El 4^o día el paciente no presentaba rigidez alguna ni otras anomalías salvo ansiedad leve. En la analítica destacaba una CK de 567 U/L siendo el resto normal. Se suspendieron los líquidos y la medicación IV, pasándose el dantroleno a vía oral 50 mg/6 horas. La evolución continuó siendo buena siendo dado de alta en el 7^o día de ingreso en tratamiento con amantadina 100 mg/12 horas y dantroleno 25 mg/8 horas.

Nueve días después del alta es revisado en policlínica refiriendo intranquilidad, insomnio, sensación de incoordinación, especialmente al nadar y temblor de piernas; negaba fiebre, sudación, trastornos del nivel de conciencia, dificultad para deglutir u otros síntomas significativos. En la exploración destacaban: TA 110/60 FC 56 pm T^a 36,6°C ausencia de alteraciones en la exploración general y una ligera bradipsiquía; nistagmo horizontal en la mirada hacia la izquierda; fuerza,

tono, reflejos y sensibilidad normales; ligera dismetría dedo-nariz en lado izquierdo y leve temblor intencional, sin disdiadococinesia ni Romberg; marcha con pasos cortos, arrastrando los pies y con braceo ausente; ausencia de rigidez. Ante la posibilidad de posible toxicidad medicamentosa se suspendió la medicación. Dos días después acude al Servicio de urgencias por presentar, tras la supresión de la medicación, inquietud psicomotriz intensa y sensación de contractura generalizada. En la exploración TA 110/70, FC 90 pm y T^a 36,2°C; el paciente estaba consciente, orientado y colaborador; destacando hipocinesia extrema, marcada rigidez oposicionista y temblor de extremidades; así como sudación episódica, sin otros hallazgos significativos. En las pruebas complementarias destacaba una CK de 308 U/L (normal hasta 290), siendo el resto normal. Se procedió a su alta con la recomendación de acudir al día siguiente a nuestra consulta, donde refirió rigidez, temblor, episodios de sudación profusa, lentitud de movimientos y dificultad para la marcha; así como dificultad para la deglución. Negaba elevación térmica. En la exploración TA 110/70 (con oscilaciones entre 110/70 y 90/50) FC 84 pm T^a 36,5°C; no existían anomalías reseñables en la exploración general. Neurológicamente destacaban: ligera bradipsiquia; nistagmo horizontal bilateral leve, ligera midriasis bilateral con motilidad ocular extrínseca e intrínseca normales, el fondo de ojo y los restantes pares craneales eran normales; la fuerza era normal y se apreciaba una leve hiperreflexia en extremidades inferiores, sin clonus, con plantares flexores; la sensibilidad era normal; la marcha a pequeños pasos y con braceo escaso. En la exploración del cerebelo existían un ligero temblor intencional, disdiadococinesia ligera y dudosa dismetría bilateral; se apreciaba una moderada rigidez en rueda dentada en muñecas y codos. En la analítica el sistemático de sangre era normal en sus tres series con una VSG de 2; en la bioquímica la CK era de 244, siendo normales: urea, creatinina, glucosa, Na, K, Cl, Ca, P, GOT, GPT, f.alcalina, GGT y LDH. El cuadro se interpretó como una posible recidiva de SNM ingresándose al paciente con tratamiento con: dieta líquida; aporte de dextrosa al 5% por vena 1,5 L y salino al 0,9% 1,5 L; amantadina 100 mg/12 horas oral y dantroleno IV 20 mg/6 horas; así como profilaxis de TEP con heparina cálcica SC 7500 unidades cada 12 horas. A las 24 horas del reingreso el paciente se encontraba mejor; aunque continuaba refiriendo episodios recortados de temblor en las 4 extremidades y seguía ansioso. La sudación era menor; continuaba afebril y sus constantes se mantenían estables; persistían un discreto nistagmo en la mirada horizontal hacia la izquierda y discreto temblor intencional al explorar dedo-nariz izquierdo, así como una rigidez en rueda dentada 2+ y arrastre de los pies al caminar. La CK era de 129 U/L. En el 3^{er} día seguía afebril y hemodinámicamente estable. continuaba bradipsíquico, la deglución era normal y la rigidez en rueda dentada era mínima; la diuresis se mantenía normal y la CK continuaba en límites normales. Se suspendió el clorazepato, comenzándose tto. con alprazolam (Tranquimazín) 0,25 dos veces al día. El 4^o día se encontraba menos reactivo, con una rigidez en rueda dentada mas acusada 3+. La exploración general continuaba siendo normal y en la neurológica destacaban: rigidez extrapiramidal más acusada, nistagmo horizontal hacia la izquierda, disdiadococinesia y dismetría en E.S.I. Se añadió al tratamiento levodopa-carbidopa 250/50 mg oral cada 8 horas. El 5^o día se encontraba más reactivo; continuaba afebril, hemodinámicamente estable y deglutiendo bien; refería sensación de visión borrosa -coincidiendo con la administración del dantroleno IV y la toma de Sinemet-; la dismetría y disdiadococinesia eran mínimas y había desaparecido el nistagmo. Al día siguiente la mejoría era tal que el paciente se afeitó solo. En la exploración destacaban: ligero temblor, ausencia de rigidez, nistagmo o disdiadococinesia y dudosa dismetría dedo-nariz que parecía condicionada por el temblor. El 7^o día estaba afebril y la exploración era completamente normal precediéndose a la disminución del aporte de líquidos IV a 1500 cc/día y al paso, de nuevo del dantroleno a vía oral 50 mg/6 horas. El 9^o día persistía la buena evolución por lo que se procedió a la disminución del dantroleno a 25 mg/6 horas y a la suspensión de la heparina cálcica. Al día siguiente continuaban sin apreciarse signos de recidiva del SNM; sin embargo el paciente refería mareo ortostático, siendo la TA de 90/50. Un TAC craneal y un EEG fueron informados como dentro de límites normales. Se continuó la disminución de la medicación: levodopa 250 mg cada 12 horas, amantadina 100 mg/12 horas, dantroleno 25 mg/8 horas y triazolam 0,25 mg por la noche, suspendiéndose el alprazolam. El 10^o día había mejorado el mareo, manteniéndose asintomático durante los días 11^o, 12^o y 13^o en que la medicación se redujo de nuevo: dantroleno 25 mg/12 horas, levodopa 125 mg/12 horas, suspendiéndose la amantadina. El 14^o día presenta, de nuevo, reaparición de rigidez, hipomimia, así como falta de espontaneidad e iniciativa. En la exploración destacaba: estabilidad hemodinámica, T^a 36,6°C, facies hipomímica, lenguaje parco, rueda dentada +, ausencia de nistagmo o temblor. El cuadro se interpretó como una recaída asociada a la disminución de dosis de antiparkinsonianos por lo que volvió a incrementarse la

dosis de éstos (amantadina 100 mg/12 horas y levodopa 250 mg/12 horas). Tras esto se evidenció, otra vez, una clara mejoría con desaparición de la rigidez y la hipomimia lo que permitió disminuir dantroleno a 25 mg/día y levodopa 125 mg/12 horas el día 18º, con posterior supresión del primero el día 20º. El día 21º con el paciente absolutamente asintomático se procedió a su alta siendo revisado 10 días después en la consulta externa sin que se evidenciase dato alguno sugestivo de recidiva, estando la bioquímica también dentro de límites normales, por lo que se procedió a la suspensión de la amantadina. Veinte días después fue revisado de nuevo continuando sin cambios, procediéndose a la suspensión de la levodopa y dándose al paciente el alta laboral. Pasado un mes y medio fue, de nuevo, valorado ambulatoriamente sin que se objetivase alteración alguna relevante. Con posterioridad ha abandonado el seguimiento tanto médico como psiquiátrico. El paciente fue diagnosticado psiquiátricamente como probable psicosis reactiva breve.

Paciente 4 (dos episodios)

Varón de 41 años de edad seguido en el Servicio de Psiquiatría por un trastorno esquizoafectivo. Había seguido en los últimos cuatro años diversos tratamientos con neurolépticos, litio y antidepresivos sin problemas relevantes. Ingresó el 24 de enero de 1991 por cuadro depresivo. Cuatro días antes había le habían pautado en otro centro imipramina 75 mg/12 horas (tofranil); tioridazina (Meleril) 200 mg/día, siguiendo con la misma dosis de carbonato de litio 200 mg/8 horas. Cinco días después de su ingreso, ante la desaparición de síntomas depresivos e inicio de clínica de hipomanía, se le suspenden tofranil y meleril, iniciándose haloperidol 3 mg/8 horas, biperideno 2 mg/día y Rohipnol 1-2 comp por la noche. Veinticuatro horas después precisa la administración de haloperidol 5 mg, levomepromazina (sinogán) 12,5 mg y 5 mg de biperideno IM cada 12 horas; así como 4 mg de haloperidol/día y 100 mg de levomepromazina orales. Al día siguiente (día 1º del episodio) empiezan a evidenciarse episodios de sudación episódica profusa, alteraciones del nivel de conciencia con oscilaciones claras de la misma y períodos de mutismo; así como incontinencia de esfínteres anal y vesical, y oscilaciones de la TA, por lo que se solicitó consulta al Servicio de M. Interna. El paciente estaba confuso, con claras oscilaciones en el nivel de conciencia que, en los episodios más lúcidos, permitían una conversación con él; con una Tª que se mantuvo entre 36,5 y 37°C, TA 130/80, FC 114/min, F. resp 22/min. Bien perfundido, no cianosis; sudación profusa episódica. No rigidez de nuca. No trastornos deglutorios. Buena ventilación pulmonar. A. Cardíaca: Taquicárdica, sin otras alteraciones. Abdomen: sin alteraciones. Extremidades: no signos de TVP. Rigidez en rueda dentada 3+. No rigidez en tubo de plomo ni movimientos distónicos. En la analítica destacaba Hb: 14,6, leucos 16100 con distribución normal, plaquetas 219000. Glucosa 87, urea 42,2, Na 143, K 4,4, Cl 112, creat 1,4 mg/dl, CK 232 (175 U/L), litemia 0,79 mEq/L. S. de orina: 2-3 leucos y 1-2 hematíes en el sedimento. Rx tórax: sin alteraciones relevantes. ECG: crecimiento de ventrículo derecho. Gasometría arterial basal: pH 7,41 pO₂ 75 pCO₂ 32,3 CO₂H 23,1 sat 95,2%. El paciente comenzó a ser tratado con tratamiento de soporte mediante hidratación oral, suspensión de la medicación neuroléptica y del litio; así como vigilancia estricta de constantes. Esa tarde tuvo episodios de temblor y sudación intensos y oscilaciones francas del nivel de conciencia; la temperatura más alta registrada fue 37,3°C. El 2º día la Tª se mantuvo entre 36,5 y 37°C, la TA entre 120/70 y 130/80 y la FC sobre 110/min. Continuaba presentando oscilaciones en el nivel de conciencia, sudación episódica profusa y rigidez en rueda dentada 2-3+/4+; controlaba esfínteres. En la analítica destacaba una CK de 300 U/L (175), sin que se evidenciasen otras variaciones reseñables con respecto al día anterior. Se añadieron al tratamiento de soporte dantroleno 50 mg/8 horas oral, bromocriptina 2,5 mg/ 12 horas oral y heparina cálcica S.C. 7500 U/12 horas. El 3º día la Tª se mantuvo entre 36,5 y 37,3°C, TA entre 100/60 y 120/70, y FC entre 95-105/min. Existía una clara disminución de la sudación, presentaba aún oscilaciones del nivel de conciencia, aunque los episodios de lucidez eran más prolongados. Mantenía una mínima rigidez en rueda dentada. Deglutía y controlaba esfínteres sin problemas y no se evidenciaban anomalías relevantes en la exploración general. En la analítica destacaba una CK de 449 U/L. T₄L 0,96 ng/dL, T₃L 5 pg/mL, TSH 15,38 mcU/mL. Los hemocultivos y urocultivo obtenidos fueron negativos. El 4º día mantuvo temperaturas no superiores a 37°C, con TA de 130/80 sin oscilaciones significativas. Desaparecieron las oscilaciones del nivel de conciencia, la rigidez en rueda dentada y la sudación. Psíquicamente se encontró al paciente eutímico y sin ideación delirante. En la analítica presentaba Hb 12,9, leucos 5800, plaquetas 215000; urea 14,6, creat 1,1 mg/dL, Na 136, K 5, Cl

108 mEq/L, albúmina 3,8, Ca 9,15, P 3,2 mg/dL, CK 234, GOT 32, LDH 701 U/L. Su situación clínica se mantuvo sin cambios en los días sucesivos suspendiéndose la bromocriptina el 6º día de evolución, día en que se disminuyó el dantroleno a 50 mg/6 horas. Posteriormente, y sin signos de recidiva se continuó la disminución del dantroleno a 25 mg/6 horas el 8º día, 25 mg/8 horas el 9º días, suprimiéndose el 12º día de evolución. Las alteraciones de la bioquímica (GOT y LDH) se normalizaron.

Trece días tras el comienzo del episodio se reinició el tratamiento con litio y tioridazina 50 mg/12 horas, dosis que se incrementó posteriormente a 200 mg/día sin problemas iniciales reseñables.

Dos meses después del episodio anterior reingresa por ideación delirante y autoagresividad administrándosele 1 cc. I.M. de decanoato de flufenazina (25 mg) el 18/3/91. Cuatro días después somos avisados, de nuevo, por cuadro de confusión, agitación, sudación e inestabilidad para la marcha y bipedestación. Al explorar al paciente se evidencian TA 110/60 FC 96/min Tª 36,5°C. Buen nivel de conciencia, con aceptable grado de orientación en tiempo y espacio. No sudación, rigidez, hipomimia ni espasticidad. No rigidez de nuca. No temblor. Deglución normal. No incontinencia urinaria. No cianosis ni aumento de trabajo respiratorio. No alteraciones reseñables en la exploración general. En la analítica destacaban: leucos 13400 con distribución normal, Hb 15,5, plaquetas 171000, urea 31,6, creat 1,2, Na 141, K 3,9, Cl 106, Ca 9,7, GOT 31, GPT 29, CK 218, CK-MB < 5%. No se objetivó evidencia de recidiva de SNM, recomendando vigilancia estricta del paciente, abundante ingesta de líquidos orales y minimización de la dosis de neurolépticos. El paciente se mantuvo sin nuevas alteraciones reseñables hasta 3 días después en que por agitación precisó contención mecánica y la administración de coctel IM con haloperidol 5 mg, clorpromazina 25 mg y biperideno 5 mg, en las horas siguientes se evidencia aparición de temblor ocasional, rigidez leve en rueda dentada, sudación episódica moderada, confusión y Tª de 37,3°C. Sin otras anomalías relevantes salvo la existencia de una elevación de la CK a 413 U/L (175). Ante ello se comenzó tratamiento con aporte abundante de líquidos orales, heparina cálcica SC 7500 U/12 horas SC y dantroleno 100 mg orales cada 8 horas, suspendiéndose cualquier medicación neuroléptica. Un urocultivo fue negativo. En los dos días siguientes se normalizó la temperatura y desapareció el cuadro de sudación y confusión, así como la rigidez pero se mantuvo el paciente con una marcada ideación suicida por lo que se decidió comenzar TEC. Se administraron cuatro sesiones del mismo con marcada mejoría, desapareciendo toda su sintomatología psíquica, quedando absolutamente coherente. El dantroleno se retiró de manera progresiva en una semana.

Desde este segundo episodio el paciente no ha vuelto a recibir medicación neuroléptica alguna.

Paciente 6

Mujer de 67 años ingresada en marzo de 1991 en el Servicio de Psiquiatría por depresión delirante en el seno de un trastorno bipolar. En sus antecedentes médicos destacaba la exéresis de un melanoma en miembro inferior izquierdo cuatro años antes, sin que siguiese tratamiento complementario en los últimos dos años. Estaba siendo tratada con imipramina 100 mg/día, repartidos en tres dosis; añadiéndose carbonato de litio 200 mg/12 horas diez días tras su ingreso, dosis que se aumentaron hasta 150 y 800 mg/día, respectivamente, de manera progresiva en los cinco días siguientes. El 14º día de ingreso se añade tioridazina (Meleril gotas) 20 mg con desayuno y comida y 30 con cena, presentando tres horas después de la segunda dosis episodio de inquietud psicomotriz, ansiedad, confusión, sudación profusa, temblor intenso, imposibilidad para la marcha y dificultad para mantenerse sentada; asociado a rigidez moderada en tubo de plomo y dudosa en rueda dentada. En la exploración destacaba TA 170/100 (las suyas habituales eran de 120/70), FC 102, Tª 37,2°C. En la exploración general se evidenció distensión abdominal debida a la existencia de un globo vesical que se evacuó progresivamente mediante sondaje vesical, obteniéndose una diuresis total de 6650 cc en 6 horas. Se administraron 50 mg de clorazepato IM. En la analítica urgente realizada se evidenciaron Hb 13,2, leucos 13300, plaquetas 234000; urea, CK, Na, K, Cl y litio normales. Se suspendió la tioridazina y se disminuyó la imipramina a 150 mg/día, solicitándose valoración por el Servicio de M. Interna encontrándose una paciente afebril, con TA 130/80, FC 104/min con temblor de reposo moderado y rigidez en rueda dentada ligera; su nivel de conciencia era normal, aunque presentaba desorientación espacial, y no existían trastornos de la deglución. No se evidenciaban otras anomalías significativas en la exploración general ni neurológica y no se apreciaba agitación

psicomotriz, aunque manifestaba ansiedad importante. Al día siguiente presentó un cuadro de incremento del nivel de ansiedad, temblor moderado, diaforesis intensa y aumento de la rigidez en rueda dentada a 2-3+, con TA 140/85, FC 112 y T^a 37,4°C evidenciándose en la analítica leucos 12400, Hb 12,5, plaquetas 167000; urea 26 mg/dL, CK 510 U/L, Na 136, K 4, Cl 98 mEq/L. Se añadió al tratamiento lorazepam 1 mg/8 horas oral. El 4° día tras el episodio se encontraba alerta, aunque ocasionalmente desorientada en tiempo y espacio, persistía temblor moderado y rigidez en rueda dentada 1+, no presentaba sudación ni trastornos de la deglución. Esa tarde aumentaron el temblor y los episodios de desorientación temporoespacial. En la analítica destacaban CK 1482, Ck-MB < 5%, GOT 99, GPT 47, LDH 798 U/L, siendo normales glucosa, urea, creatinina, Na, K, Cl, ac. úrico, f. alcalina y GGT. Un sistemático de orina (sonda vesical) evidenció densidad 1018, sangre 2+, 20-30 leucos/campo y 15-20 hematíes/campo. Se añadió al tratamiento heparina cálcica SC 7500 U/12 horas. El 5° día tuvo un traumatismo cerrado, por caída al suelo, en región orbitaria derecha. La TA era 130/80, FC 96/min, T^a 36,7°C. Estaba más orientada y presentaba diaforesis muy intensa, rigidez en rueda dentada y temblor 3+. La paciente se arrancó la sonda vesical. Esa tarde presentó episodios de agitación. Fue trasladada al Servicio de M. Interna suspendiéndose el litio y la imipramina. El 7° día la TA era de 130/90 (sin oscilaciones), FC 100/min y T^a 36,8°C, la F.resp 26/min, se encontraba consciente aunque confusa, no se apreciaban sudación ni temblor; la facies era moderadamente amílica con ojos de angustia. Se evidenciaba una rigidez severa en rueda dentada 3-4+/4+. La paciente deglutía sin atragantamiento. Tenía incontinencia urinaria. En la exploración general no se apreciaban cianosis ni tiraje respiratorio. La auscultación cardiopulmonar, el abdomen y las extremidades, exceptuando la rigidez, eran normales. No se apreciaba rigidez de nuca. En la analítica destacaban CK 843 (175 U/L), CK-MB < 5%, GOT 67, LDH 939 U/L. Una TSH, una gasometría arterial, ECG y Rx de tórax estaban dentro de límites normales. Se añadió al tratamiento dantroleno 50 mg/6 horas. El 8° día del episodio se encontraba afebril, TA y FC sin cambios; con buen nivel de conciencia, expresando una clara ideación depresiva. No se apreciaba sudación y había disminuida la rigidez en rueda dentada a 2+. Un TAC craneal evidenció moderada atrofia córtico-subcortical, sin otros hallazgos dignos de mención. En la analítica el sistemático de sangre fue normal en sus tres series: en la bioquímica la CK fue de 288, GOT 90, LDH 959 U/L, creatinina, Na, K y CL normales. Tres hemocultivos fueron negativos y un urocultivo evidenció 10³ col de E. Coli sensible a múltiples antibióticos. Se añadieron al tratamiento ciprofloxacino y maprotilina 100 mg/día. Dos días después se añadió bromocriptina 2,5 mg cada 8 horas por nuevo aumento de la rigidez sin otros síntomas asociados. Mantuvo una ligera rigidez en rueda dentada pese al tratamiento con dantroleno y bromocriptina, destacando sobre todo en su cuadro los marcados síntomas depresivos por lo que fue trasladada, de nuevo, a la Unidad de Psiquiatría en el 23° día del episodio recomendándose mantener tratamiento con bromocriptina 2,5 mg/8 horas y dantroleno 25 mg/6 horas. Una semana tras el reingreso en Psiquiatría, por persistencia de rigidez moderada en rueda dentada, se asoció levodopa carbidopa (sinemet 1/4 cada 8 horas) retirándose progresivamente, a lo largo de cinco días dantroleno y bromocriptina, sin empeoramiento de la rigidez ni otros datos de recidiva. La bioquímica era normal incluyendo CK, GOT y LDH. La levodopa carbidopa fue igualmente retirada, siete días tras su introducción, por la presencia de un marcado cuadro de depresión delirante que sólo mejoró tras la administración de 6 TEC. En julio de 1991 se reintrodujeron neurolépticos de baja potencia (sulpiride 200 mg/día), que se mantuvieron hasta diciembre de 1993, sin que presentase nuevos problemas con dicha medicación. En la actualidad está en remisión en tratamiento con viloxazina y lorazepam.

Paciente 7

Varón de 40 años con múltiples ingresos en los 10 años anteriores por alcoholismo crónico y trastornos de conducta o lo que había recibido diversas medicaciones neurolépticas: tioridazina, haloperidol y decanoato de flufenazina; aunque en los últimos dos meses no había recibido neuroléptico alguno. Ingresó el 15/5/89 refiriendo ingesta abundante de alcohol en los dos meses anteriores con pérdida de unos 10 Kg de peso y, en las últimas tres semanas, disfagia alta para sólidos, pudiendo tomar sólo líquidos y purés. No regurgitación ni disfonía. No fiebre ni disnea; si tos y expectoración blanquecina. Su TA era de 90/60 y la FC de 84/min. Tres días tras su ingreso se consultó al Servicio de M. Interna por cuadro de hipocinesia y rigidez. Desde su ingreso había recibido vitaminas del grupo B, líquidos orales y tiapride 100 mg/8 horas IM. En ningún

momento presentó agitación psicomotriz ni precisó contención mecánica. Al explorar al paciente se evidenció TA 130/70, FC 110, T° 36,6°C, FR 24/min peso 50 Kg (dos meses antes tenía registrados 59 Kg) El paciente estaba consciente y colaborador, refería intensa ansiedad, bien orientado en tiempo y espacio. Destacaba la hipocinesia generalizada, con facies marcadamente inexpresiva, y rigidez moderada en rueda dentada en las cuatro extremidades. La deglución era muy dificultosa. Se apreciaba ligera sudación y moderado temblor de extremidades. No se evidenciaban bocio, rigidez de nuca, alteraciones en la auscultación cardíaca o pulmonar ni anomalías abdominales significativas. En la analítica destacaban: leucos 9300 con distribución normal, Hb 17 g/dl, Hcto 49,4%; creat 0,5, glucosa 147, CK 629 (175 U/L), GOT, GPT, LDH, GGT, Ca, P, colesterol, triglicéridos, Na, K, Cl y Mg normales. S. de orina: normal. Una Rx de tórax fue normal. La evaluación ORL no evidenció anomalías significativas, incluyendo una laringoscopia mediante fibroscopia. Se recomendó la supresión del tiapride, evitar administración de neurolépticos, líquidos orales abundantes, amantadina 100 mg/ 12 horas, bromocriptina 2,5 mg/ 8 horas y clorazepato 25 mg/8 horas; así como profilaxis de TVP mediante heparina cálcica SC 5000 U/12 horas. Se objetivó una progresiva mejoría del cuadro clínico en los 5 días siguientes, con desaparición de la rigidez, disfagia e hipocinesia. La CK era normal el 5° día del episodio. Diez días después del comienzo del cuadro la deglución era completamente normal. La bromocriptina se suspendió el 10° día y la amantadina cinco días después. Otras exploraciones realizadas: TAC craneal: atrofia cortical de ambos lóbulos frontales; TSH, T₄L y T₃L normales; ecografía abdominal: normal; EGD: normal.

Desde el episodio, el paciente, ha vuelto a requerir múltiples ingresos en Psiquiatría bajo terapia con neurolépticos, iniciados dos meses tras el episodio; habiendo recibido: clorpromazina, hasta 300 mg/día; haloperidol, hasta 3 mg/día; tioridazina, hasta 200 mg/día; decanoato de flufenazina, hasta 25 mg/mes. Nunca ha vuelto a presentar un cuadro clínico de rigidez, hipocinesia ni trastornos de la deglución.

Paciente 8

Varón de 71 años diagnosticado 10 meses antes de demencia multiinfarto, ACVA hemisférico izquierdo y OCFA; siguiendo tratamiento domiciliario con aspirina 200 mg/día y haloperidol oral 2 mg/día (10 gotas cada 12 horas); la familia aseguró que el enfermo no había recibido medicación IM alguna recientemente. El paciente vivía con sus familiares, deambulaba, realizaba sus actividades diarias, controlaba esfínteres y era capaz de mantener una conversación elemental. No presentaba alergias medicamentosas conocidas. En los días previos a su ingreso se habían incrementado su tos y expectoración habituales, siendo llevado a urgencias por un cuadro sincopal durante la micción, desde donde es enviado a nuestro centro con el diagnóstico de ACVA. A su ingreso la TA oscilaba entre 180/100 y 130/80, la FC era de 100 y la T° de 37,8°C, aunque la tarde de su ingreso alcanzó los 38,3°C y la F. resp. de 20/min. Se encontraba alerta, bien perfundido, sin cianosis ni aumento de trabajo respiratorio. No se apreciaban rigidez de nuca ni bocio. La deglución era moderadamente dificultosa con algún atragantamiento. Se auscultaban ruidos de secreciones que se modificaban con la tos en ambos campos pulmonares. La auscultación cardíaca era normal, en el abdomen no se apreciaban hallazgos reseñables y en las extremidades no se había edemas ni signos de TVP. No se presentaba sudación. Neurológicamente se encontraba alerta, aunque desorientado en tiempo y espacio. Conocía su nombre y no se apreciaban oscilaciones del nivel de conciencia. Los pares craneales eran normales. Movilizaba las extremidades superiores sin aparente déficit de fuerza y parecía evidenciarse una disminución 4/5 de la fuerza en ambas extremidades inferiores, aunque la colaboración no era buena. Se apreciaba rigidez en tubo de plomo en las cuatro extremidades 3/4, así como fenómeno de rueda dentada 3/4. Los reflejos eran vivos, sin asimetrías, con RCP flexores. Presentaba fenómeno de imantación, chupeteo y reflejo glabellar positivos. En la analítica destacaban Hb 15, Hcto 43,3% , plaquetas 157000, leucocitos 10000 (S 72, L 10, M 9, B 2); TTP 34 seg (27), act. protrombina 97%, fibrinógeno 510 mg/dl, glucosa 92, urea 36,8 mg/dl, Na 138,3, K 4,28, Cl 99,3 mEq/L, CK 5090 UI/L (175 U/L), CK-MB 15 UI/L. Una gasometría arterial basal mostraba: pH 7,41 pO₂ 61,2; pCO₂ 43,7; CO₂H 27,5; sat 91,3%. Una Rx tórax no mostraba signos de consolidación y en ECG se evidenciaba taquicardia sinusal a 115 p.m. Una punción lumbar fue traumática evidenciando: hematíes 840, 0 leucos, glucosa 58 mg/dl, proteínas 67 mg/dl, VDRL negativo.

Se instauró tratamiento con aporte de 1500 cc. de dextrosa al 10%, 1500cc de salino al 0.9%. 750 cc de bicarbonato 1/6 M para 24 horas, ranitidina IV 50 mg cada 12 horas, cefuroxíma 750 mg IV cada 8 horas, y enoxaparina sódica SC 40 mg/24 horas. En las primeras 24 horas el paciente mantuvo temperaturas entre 38 y 38,2°C, TA entre 180/100 y 170/80; el nivel de conciencia oscilaba entre un coma grado I y la alerta con clara desorientación temporoespacial, la rigidez era superponible a la de su ingreso. En la analítica Hb 13,1, leucos 7000 con distribución normal y plaquetas 172000; glucosa 158, urea 17,2, creat 0,7 mg/dl, Ca 8,5, P 3,9, ac. úrico 2,7 mg/dl, albúmina 2,7 g/dl, CK 717 UI/L, CK-MB 6 UI/L, GOT 69, LDH 509 UI/L. S. de orina: normal. Se añadió al tratamiento dantroleno 20 mg IV (un vial) cada 6 horas y se suspendió el bicarbonato. El 3^{er} día se mantenía con ojos cerrados, aunque los abría y respondía a preguntas elementales; la TA era de 150/70 sin oscilaciones y la T^a de 37,7°C, aunque por la tarde subió a 38,1°C, la diuresis recogida fue 3100 cc/24 horas. La rigidez era de 1+/4+ tanto en rueda dentada, como en tubo de plomo. Continuaba con dificultad para la deglución. Los hemocultivos, urocultivo y cultivo de LCR fueron negativos. Se inició nutrición enteral por sonda fina nasogástrica y se añadieron al tratamiento bromocriptina 2,5 mg/12 h, levodopa 125 mg/8 h y amantadina 100 mg/12 h por SNG. El 4^o día quedó apirético y se normalizó la CK. La rigidez fue mínima a partir del 6^o día en que se suspendió la medicación IV por la aparición de una flebitis superficial asociada al catéter, pasando a administrarse el dantroleno oral 25 mg/6 horas. El 9^o día se suspendió la SNG tolerando la alimentación sin atragantamiento.

Otros datos del caso fueron: TAC craneal: atrofia multiinfarto. Hierro sérico 20 mg/dL, ferritina 288 mcg/dL, transferrina 195 mg/dl. TSH 0,46 UI/mL, T₄L 1,46 ng/dL, T₃L 4,05 pg/ml.

El 25^o día se suspendió dantroleno. El paciente fue dado de alta en el 27^o día de ingreso siendo capaz de deambular, mantener una conversación elemental, controlando esfínteres. En tto continuaba con amantadina 2,5 mg cada 8 horas y levodopa-capidopa 250/25 (125 mg cada 8 horas).

Fue revisado ambulatoriamente el 25 de enero de 1995, refiriendo la familia la aparición de úlceras de decúbito en ambos talones, motivo por el que fue nuevamente ingresado. El paciente se encontraba afebril, consciente, con moderada desorientación temporoespacial. Capaz de deambular sin problemas, aunque con pasos cortos y escaso braceo; manteniendo buen control esfinteriano y evidenciándose una rigidez leve moderada en rueda dentada. Sigue tratamiento con bromocriptina 2,5 mg/8 horas, y levodopa 250 mg/8 horas. La amantadina se suspendió tras 38 días. Las úlceras de decúbito tardaron seis meses en cicatrizar por completo.

APÉNDICE 2. RESUMEN DE VARIABLES CUANTITATIVAS

		Media ± DE	Mediana
Edad (años)		45,2 ± 16,0	47,5
	* Var.	41,6 ± 8,7	45,5
	muj.	49,4 ± 17,7	56,0
	** Var. muj.	43,5 ± 20,3 44,6 ± 24,1	40,5 48
Tª ambiental		22,0 ± 8,60	21°C
	*	24,1 ± 8,08	26,5
	**	18,5 ± 8,81	15,6
Equivalentes Clorpromazina		636 ± 572	525
	*	726 ± 638	480
	**	476 ± 414	570
	> 50 años		
	*	327 ± 239	300
	**	75 ± 63	75
	< 51 años		
	**	976 ± 693 625 ± 386	900 625
Tª axilar (°C)		37,9 ± 0,85	38
	*	38,4 ± 0,66	38,2
	**	37,2 ± 0,63	37,3
Apirexia (días)		5,04 ± 3,47	4
	*	6,38 ± 3,59	5
	**	2,87 ± 1,88	3
Desaparic. espasticidad (días)		4,3 ± 0,8	3
	*	5,5 ± 4,2	4
	**	2,3 ± 2,4	2
Desaparic. R. dentada (días)		11,5 ± 11,8	6
	*	13,1 ± 11,3	8
	**	8,8 ± 12,8	4,5
Desaparic. temblor (días)		3,1 ± 2,6	3
	*	3,6 ± 2,5	3
	**	2,5 ± 2,7	2
T.A. sistólica (mm Hg)		144,5 ± 35,7	140
	*	146,9 ± 36,8	140
	**	140,6 ± 36,1	130
T.A. diastólica (mm Hg)		88,1 ± 23,8	90
	*	91,1 ± 22,5	90
	**	83,1 ± 26,5	75
F. cardíaca (lat/min)		117,9 ± 16,8	120
	*	124,6 ± 16,1	120
	**	107 ± 12,3	111

		26,1±6,6	25
F. resp. (resp/min)	*	28,6±6,2	26
	**	22,2±5,5	23
		19,3±15,3	16
Asintomático (días)	*	21,8±16,8	20
	**	15,1±12,3	10
	Complic. si	24,4±16,9	20
	Complic. no	11±7,09	8
Días tto. dantroleno		20±8,6	21,5
	*	21,15±8,8	22
	**	17,85±8,4	21
Días tto. amantadina		19,8±12,2	15,5
	*	18±12,3	14,5
	**	24,5±12,4	23,5
Días tto. bromocriptina		21,4±14,7	17
	*	24,4±15,8	20
	**	14±8,98	12,5
Días tto. levodopa		26,1±18,6	30
	*	25,3±17,3	30
	**	29±31,1	29
Administración neurolépticos tras episodio		70,9±65,7	50
	*	81,8±74,7	50
	**	51,7±50,5	37
Duración tiempo retto. (meses)		27,3±31,1	6
	*	14,3±22,4	4
	**	50±33,85	59

* Grado 1 de SNM. ** Grado 2 de SNM.