



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL PSIQUIATRICO FRAY BERNARDINO ALVAREZ

TÍTULO DE TESIS

**FRECUENCIA DE PRESENTACIÓN Y FACTORES ASOCIADOS AL SÍNDROME
NEUROLÉPTICO MALIGNO EN LOS PACIENTES INGRESADOS AL HOSPITAL
PSIQUIÁTRICO FRAY BERNARDINO ÁLVAREZ EN EL 2005 Y 2006 EN LA
CIUDAD DE MÉXICO**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA

PRESENTA:

DRA. NANCY ESPINOSA RODRÍGUEZ

MARCO ANTONIO LÓPEZ BUTRÓN

TUTOR TEÓRICO

DR FRANCISCO FRANCO SALAZAR

TUTOR METODOLÓGICO

MÉXICO, D.F., 8 DE JULIO DEL 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

JUSTIFICACIÓN

OBJETIVO GENERAL

MATERIAL Y MÉTODO

RESULTADOS

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

RESUMEN

El Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) es una complicación rara pero fatal del uso de antipsicóticos. Se caracteriza por rigidez, temblor, fiebre, alteración del estado de alerta, disfunción autonómica y elevación de la creatininfosfocinasa (CPK) sérica y de la cuenta de células blancas^(1,2). Se han notificado frecuencias que van de 0.07 al 2.2%⁽³⁾. Se realizó un estudio descriptivo y transversal. El **objetivo** es estimar la frecuencia de presentación y factores asociados para desarrollar el SNM en pacientes que fueron hospitalizados en 2005 y 2006 en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez. **Procedimiento:** Se hizo una revisión extensa y detallada de los expedientes clínicos, de los pacientes ingresados en el 2005 y 2006; aquéllos que cumplieron con criterios diagnósticos según el DSM-IV⁽²⁴⁾, fueron seguidos a Hospitales Generales y de Especialidades a donde fueron referidos para la realización de diagnóstico diferencial, establecer diagnóstico de certeza y recibir tratamiento. **Análisis estadístico:** Pruebas de resumen (Frecuencias, porcentajes, medias, desviación estándar), "t" pareada y prueba de χ^2 . **Resultados:** La frecuencia de presentación fue de 10 pacientes con SNM en 8219 pacientes que ingresaron (0.12%). Los hombres con mayor frecuencia de presentación en relación a las mujeres. El 90% entre los 19 y 35 años de edad. El 80% eran solteros [$X^2=5.8(2), p .05$] y 90% con origen y residencia en provincia [$X^2=10(2), p .007$]. El 40% con diagnóstico de Esquizofrenia [$X^2=10(4), p .04$]. El 80% ingresaron con deshidratación, 40% con desnutrición y 50% con antecedente de consumo de alcohol. 90% presentó agitación psicomotriz y síntomas extrapiramidales de difícil tratamiento durante su internamiento. Presentaron secuelas el 30%, con la defunción del 40% de la muestra en estudio. La duración de la estancia hospitalaria en promedio fue de 30.1 días, 70% de los pacientes fueron de primera vez, el 80% previo a éste se les administro haloperidol, risperidona o fluopentixol [$X^2=11(4), p .02$]. El 50% utilizó 2 fármacos antipsicóticos durante su hospitalización. Los síntomas del SNM iniciaron a los 8.8 días de haber ingresado. Posterior a la remisión del SNM, al 50% no se le proporcionaron antipsicóticos [$X^2=10(4), p .03$]. Fueron referidos 70% sólo a un hospital y el 30% al Hospital General Gea González. Los resultados de gabinete (niveles séricos de creatininfosfocinasa o CPK, leucocitos, linfocitos, segmentados, globulinas, colesterol total, transaminasas) presentaron alteraciones referidas en la literatura con cambios significativos estadísticamente. **Conclusiones:** Las defunciones por SNM en 2005 y 2006 fueron del 40% mayor a la reportada por la literatura mundial que va del 8 al 11.6%^(19,27,28). Se corroboran según lo reportado en la literatura los factores y condiciones asociadas al síndrome.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), es una complicación rara pero fatal del uso de ciertos fármacos, principalmente antipsicóticos. Es caracterizado por rigidez severa, temblor, fiebre, alteración del estado de alerta, disfunción autonómica y elevación de la creatininfosfocinasa (CPK) sérica y de la cuenta de células blancas. Su diagnóstico y tratamiento puede ser difícil, así como el manejo de las complicaciones posteriores, incluyendo las psiquiátricas⁽¹⁾.

HISTORIA

Los antipsicóticos fueron introducidos a la práctica clínica en 1952 y, en 1960, Delay y colaboradores reportan por primera vez dos casos de SNM entre 62 pacientes tratados con haloperidol, informando una incidencia de 3.2%⁽¹⁾. El término SNM deriva del francés "*syndrome malin des neuroleptiques*". Se han reportado muchos casos en varios países desde la década de los 60s, aunque desde fechas previas se han notificado padecimientos similares, sin tener seguridad de que se trate de esta entidad⁽²⁾.

INCIDENCIA Y DEMOGRAFÍA

Originalmente se pensaba que era muy poco frecuente; el aumento de los casos reportados da otra impresión. En la última década se han reportado más de 1000 casos, de los cuales muchos son controversiales dado el amplio espectro clínico. Se han notificado frecuencias que van de 0.07 al 2.2% en aquellos pacientes que reciben antipsicóticos⁽³⁾, aunque otros refieren incidencias hasta del 12.2%⁽¹⁾. Estos resultados varían por diferencia en los criterios diagnósticos, muestra de la población, de hospital y tipo de tratamiento, además en las limitaciones de los estudios retrospectivos.

Un par de estudios retrospectivos en el Hospital Psiquiátrico de Boston fundamentan la incidencia en 0.7 a 0.9%^(4,5). Más estimaciones mundiales de la incidencia requieren estudios usando criterios diagnósticos estandarizados para SNM con demostración de la validez y seguridad en el diseño prospectivo multicéntrico. En cualquier caso, la frecuencia varía dependiendo de la población de pacientes y de los factores de riesgo.

El SNM es reportado en pacientes de todas las edades, y casi el doble en hombres que en mujeres. Ocurren más casos entre pacientes de 20 a 50 años⁽²⁾. Pacientes con sospecha diagnóstica tienen usualmente historia de tratamiento con antipsicóticos, aunque no siempre. Los antipsicóticos son los responsables de producir esta entidad, incluyendo a los nuevos; atípicos. En muchos casos se han asociado también las condiciones comórbidas y los medicamentos concomitantes: el antiemético metoclopramida y los antidepresivos tricíclicos como amoxepina, presumiblemente por bloqueo de la dopamina. Entre los diagnósticos diferenciales más comunes están la esquizofrenia y los trastornos afectivos, pero el SNM ocurre en pacientes con otras condiciones en donde se usan antipsicóticos como demencia, delirium, otras psicosis y retraso mental. El SNM se reporta entre pacientes que tienen

alteraciones extrapiramidales como en la Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Wilson, Corea de Huntington y Degeneración estriado nigral quienes recibieron antipsicóticos, bloqueadores de dopamina, o retiro brusco de agonistas dopaminérgicos⁽²⁾.

FACTORES DE RIESGO

Medicamentos: Se han asociado una gran variedad de agentes antipsicóticos con este síndrome, incluyendo fenotiazinas, butirofenonas, tioxantenos, benzamidas y antipsicóticos atípicos como la clozapina, risperidona, olanzapina y quetiapina^(6,7). Algunos autores describen que el recibir dosis altas de estos medicamentos, especialmente por vía intramuscular, también podrían ser un factor de riesgo⁽⁸⁾; sin embargo, Lazarus y asociados⁽⁹⁾ concluyeron que el SNM no parece estar relacionado con la dosis, pues se presenta en pacientes con dosis estandarizadas. Otros factores que se han sugerido, incluyen el uso de antipsicóticos de depósito, su rápida administración, un uso prolongado o utilizar conjuntamente otros fármacos (especialmente litio)⁽¹⁰⁾; y la suspensión de medicamentos antiparkinsonianos⁽¹¹⁾.

Edad y género: Se han descrito en todas las edades y en ambos sexos, pero predomina en los jóvenes hombres. Addonizio⁽¹²⁾ y colaboradores reportaron que de 115 pacientes, el 63% eran hombres, 40 años la edad media pero con un intervalo de los 12 a los 71 años.

Factores genéticos: No hay al momento evidencia de una transmisión genética⁽¹¹⁾, aunque hay algunos reportes de casos familiares: diagnóstico en gemelos y en una madre y en dos de sus hijas⁽¹³⁾.

Alcohol: Se aumenta el riesgo probablemente secundario a anormalidades metabólicas del músculo causadas por la toxicidad del etanol y la desnutrición⁽¹⁴⁾.

Condiciones médicas: Las que más constantemente se han reportado son: deshidratación, agitación, pobre ingesta oral (desnutrición), deficiencia de hierro, aumento de la temperatura, anormalidades funcionales cerebrales (encefalitis, SIDA, desórdenes orgánicos, tumores, etc.) y pacientes con episodios previos de SNM^(11,15,16).

Enfermedades psiquiátricas: Síntomas extrapiramidales resistentes al tratamiento o inducidos por antipsicóticos. Diagnóstico de trastorno afectivo, alcoholismo, síndrome orgánico cerebral o lesión cerebral previa, trastorno extrapiramidal (por ejemplo Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington), catatonía, retraso mental⁽¹⁷⁾. Existen algunas evidencia de que la deficiencia de hierro es un factor de riesgo en algunos casos de trastornos del movimiento (acatisia, mioclonías nocturnas)⁽¹⁸⁾.

PATOGENESIS

Se han descrito dos teorías: 1) Alteración de los mecanismos neurorreguladores inducidos por neurolépticos y, 2) Reacción anormal predispuesta del músculo esquelético

Bloqueo de receptores de dopamina centrales: La dopamina juega un papel en la termorregulación central. La administración de dopamina en el núcleo hipotalámico preóptico-anterior causa una disminución en la temperatura central. Si los antipsicóticos bloquean estos receptores se podría explicar la hipertermia asociada al síndrome. Esta teoría también es fundamentada por el reporte de casos en donde aparece el SNM tras la suspensión abrupta de L-dopa/carbidopa y amantadina. Además el bloqueo de los receptores de dopamina en el cuerpo estriado se le asocia como causal de la rigidez muscular, causando calor. Por lo tanto, el exceso en la producción de calor acompañado de disminución en la pérdida de calor producen hipertermia, uno de los síntomas cardinales^(3,19).

Defecto primario del músculo estriado: Se han propuesto mecanismos comunes en el SMN e hipertermia maligna: 1) Comparten síntomas, como hipertermia, rigidez, concentración elevada de creatinfosfocinasa (CPK) y una tasa de mortalidad del 10 al 30%; 2) El relajante muscular dantroleno es un tratamiento eficaz en ambos síndromes y, 3) Pruebas de contractilidad anormales *in vitro* (bajo umbral de respuesta)⁽³⁾.

Efecto tóxico directo en el músculo estriado inducido por neurolépticos: La contractura muscular puede ser inducida *in vitro* por antipsicóticos como la clorpromazina alterando el transporte de calcio a través del retículo sarcoplásmico⁽²⁰⁾. Estos hallazgos no se han podido reproducir en todos los estudios por lo que se considera controversial⁽¹¹⁾.

CUADRO CLÍNICO Y EVALUCIÓN CLÍNICA⁽²⁾

BÁSICOS	OPCIONALES
Examen físico Electrolitos séricos (ES) (incluyendo calcio y magnesio) Pruebas de funcionamiento hepático y renal. Biometría hemática (BH) Examen general de orina (EGO) Creatinfosfocinasa (CPK) seriada Punción lumbar (PL) Electroencefalograma (EEG) TAC o RMN de cráneo	Gasometría Tiempos de coagulación Hemocultivos Perfil toxicológico Niveles séricos de litio Niveles séricos de hierro

En la exploración física en pacientes con SNM típicamente se observan temperatura mayor de 37°C, rigidez muscular, alteraciones de estado de conciencia y disfunción autonómica. La rigidez muscular que responde al tratamiento con anticolinérgicos puede ser el primer signo, solo o acompañado con aumento de la temperatura. La rigidez puede ir de hipertonicidad del músculo a severa rigidez. El parkinsonismo es común pero otros trastornos del

movimientos también pueden presentarse. La alteración neurológica puede incluir temblor, reflejos anormales, bradicinesia, corea, distonías (incluyendo opistótonos, trismus, blefaroespasmo y crisis oculogiras), nistagmos, opsoclonus, disfagia, disartria, afonía y convulsiones⁽²⁾.

Las alteraciones del estado de conciencia pueden ir desde disminución del estado de alerta, confusión, obnubilación a coma, agitación o delirium. Distinguir entre las anormalidades mentales asociadas a la enfermedad psiquiátrica de aquéllas relacionadas al síndrome puede ser difícil. Las disfunciones autonómicas encontradas pueden ser: hipertensión arterial, hipotensión postural, taquicardia y taquipnea, sialorrea, diaforesis, palidez e incontinencia urinaria⁽²⁾.

Los signos físicos de deshidratación son sequedad de mucosas, hundimientos de los ojos e incremento de la turgencia de la piel. La mioglobiuria puede ser revelada por una orina oscura, la cual no contiene eritrocitos. La CPK está frecuentemente aumentada en el SNM secundario al daño muscular esquelético (hasta 100 000 U/L), aunque también puede estar aumentada por la aplicación de inyecciones intramusculares, pero usualmente menor de 600 000 U/L. Mediciones seriadas de CPK reflejan su disminución conforme se resuelve el cuadro. Los niveles de CPK se correlacionan con la severidad y pronóstico. Otros son elevación de leve a moderada de DHL, AST, ALT y fosfatasa alcalina⁽²¹⁾. Los leucocitos están frecuentemente elevados entre 10 000 a 40 000 y generalmente tienen desviación a la izquierda. También se deben solicitar EGO, ES (incluyendo Ca y Mg), PFH, Perfil tiroideo, Pruebas de funcionamiento renal, PL, EEG, TAC o RMN de cráneo⁽³⁾.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Se han propuesto muchos criterios diagnósticos pero son controversiales.

Levenson propuso los siguientes criterios diagnósticos clasificándolos en criterios mayores y menores:

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
Fiebre	Taquicardia
Rigidez	Presión arterial anormal
Elevación de Creatinfosfocinasa (CPK)	Taquipnea
	Alteración del estado de alerta
	Diaforesis
	Leucocitosis

Para definir el síndrome se sugirió la presencia de: tres manifestaciones mayores o dos mayores y cuatro menores⁽¹⁹⁾.

Lazarus y asociados⁽⁹⁾ concluyeron que la rigidez y la hipertermia son síntomas cardinales y propusieron sus propios criterios que consisten en:

- 1) uso de antipsicóticos en los siete días previos
- 2) hipertermia

- 3) rigidez muscular
- 4) exclusión de enfermedad psiquiátrica y sistémica que justifique los síntomas.

Y tres de los siguientes:

- 1) alteraciones del estado de conciencia
- 2) taquicardia
- 3) cambios en la presión sanguínea
- 4) taquipnea
- 5) elevación de la CPK
- 6) mioglobinuria
- 7) leucocitosis
- 8) acidosis metabólica

Se han documentado pacientes en etapas tempranas del síndrome o con formas leves que no desarrollan todos los síntomas. El SNM puede presentarse dentro de un espectro de severidad. Dentro de este espectro al menos dos síntomas cardinales deben manifestarse. Durante la enfermedad y el espectro de la severidad los síntomas pueden ser leves, moderados o severos.

Se han encontrado síntomas mayores y menores. Los primeros indican un alta probabilidad de padecer el síndrome: hipertermia, rigidez, elevación de CPK. Dentro de los síntomas menores están: taquicardia, alteración en la presión arterial, taquipnea, alteración de la conciencia, diaforesis, leucocitosis⁽³⁾. Se ha sugerido que la presencia de los tres síntomas mayores o de dos mayores más cuatro menores tienen un alta probabilidad de tratarse de un SNM⁽¹⁹⁾.

Pope publicó criterios definitivos y probables del síndrome. Para un diagnóstico definitivo se requieren los tres siguientes apartados: hipertermia (temperatura oral al menos de 37.5°C sin causa aparente); síntomas y signos extrapiramidales severos (al menos dos de los siguientes: rigidez muscular, rueda dentada, sialorrea, crisis oculógiras, opistótonos, trismus, disfagia, movimientos coreiformes, movimientos discinéticos, marcha festinante, postura flexora-extensora); y disautonomías (al menos dos de los siguientes: hipertensión (al menos elevación de 20 mm de Hg de la presión diastólica de la basal), taquicardia (al menos 30 latidos por minuto por arriba de la basal), taquipnea (al menos 25 respiraciones por minuto), diaforesis, incontinencia. Para un diagnóstico probable se requieren dos de estos apartados más uno de los siguientes signos: alteraciones en la conciencia (delirio, mutismo, estupor, coma); leucocitosis (más de 15 000 células por mm³); elevación de la CPK (más de 300 U/mL)^(22,23).

La cuarta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV) emite los criterios diagnósticos mas recientes publicados en la literatura y los mas aceptados, publicado en 1994 por la American Psychiatric Association (APA), con revisión en el 2000 (DSM-IV-TR) es el sistema oficial de codificación psiquiátrica utilizado en los Estados Unidos de América, compatible con la novena edición de la clasificación internacional de las enfermedades (CIE-10) publicado por la OMS⁽²⁴⁾.

Criterios Diagnósticos según el DSM IV-TR⁽²⁴⁾:

- A. Aparición de rigidez muscular intensa y fiebre elevada asociada a la toma de medicación neuroléptica.
- B. Dos (o más) de los siguientes síntomas:
 - 1) Diaforesis
 - 2) Disfagia
 - 3) Temblor
 - 4) Incontinencia
 - 5) Cambios del nivel de conciencia que van desde confusión hasta coma
 - 6) Mutismo
 - 7) Taquicardia
 - 8) Tensión arterial elevada o fluctuante
 - 9) Leucocitosis
 - 10) Hallazgos analíticos que indican lesión muscular (p ej. Elevación de los niveles séricos de CPK)
- C. Los síntomas de criterios A y B no se deben a otra sustancia (p ej., fenciclidina) o a una enfermedad neurológica o médica (p ej., encefalitis viral).
- D. Los síntomas de los Criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno mental (p ej., trastorno del estado de ánimo con síntomas catatónicos).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La fiebre y rigidez muscular no son condiciones exclusivas del SNM, éste no debe ser un diagnóstico de exclusión por la importancia que tiene en el tratamiento la suspensión de los antipsicóticos.

La hipertermia maligna: es un estado hipermetabólico del músculo esquelético asociado con la inhalación de halogenados y succinilcolina, la presencia clínica es igual que en el SNM y la rabdomiolisis y la muerte son comunes, el tratamiento de elección es el uso de dantroleno por vía intravenosa. El diagnóstico de Hipertermia maligna se establece al exponer una biopsia de músculo a cafeína o halotano resultando en hipercontracción comparado con el músculo normal (músculo de los pacientes con SNM). La diferencia se puede realizar de forma clínica dado el antecedente de exposición a fármacos anestésicos⁽¹¹⁾.

Catatonía letal: es un síndrome con mutismo, excitación psicomotriz extrema, obnubilación y fiebre que puede progresar a disautonomías severas, estupor, coma y muerte. Puede ser precedida de un cuadro de 2 a 3 semanas de evolución de síntomas depresivos, ansiosos o agitación⁽³⁾. Mann y colaboradores⁽²⁵⁾ sugieren que el SNM es un tipo de catatonía letal iatrogénica, aunque otros los consideran entidades diferentes. La catatonía letal inicia con excitación psicótica extrema y el SNM empieza con rigidez muscular severa.

El choque de calor: los antipsicóticos suprimen los mecanismos disipadores de calor centrales. Se distingue por la piel seca y caliente así como ausencia de rigidez, a diferencia del SNM en el que hay diaforesis, calor y rigidez. Los antipsicóticos pueden desarrollar síntomas extrapiramidales, rabdomiolisis y

catatonía, pero no se presenta fiebre, leucocitosis o disautonomías. Otras causas de rabdomiolisis son: inmovilización, uso de antipsicóticos de depósito, deshidratación, desnutrición, inyecciones intramusculares múltiples, alcoholismo y trauma⁽²⁶⁾.

Síndrome anticolinérgico central (SAC): resultante del uso de anticolinérgicos (incluyendo neurolépticos), se caracteriza por piel y boca secas, pupilas dilatadas, disminución de la peristalsis, retención urinaria, fiebre leve y confusión leve. Se trata con fisostigmina produciendo resolución rápida de los síntomas, respuesta que no se ve en SNM. En el SAC hay ausencia de diaforesis, rigidez, síntomas extrapiramidales, rabdomiolisis y elevación de la CPK⁽⁸⁾.

Neuroinfecciones: como meningitis, encefalitis o neurosífilis, pueden simular SNM, es necesario a la toma de punción lumbar y EEG, la TAC o RMN de cráneo para descartar abscesos cerebrales u otras lesiones estructurales⁽³⁾.

Reacciones alérgicas: pueden producir fiebre, disautonomías pero no rigidez, por eso se deben buscar signos como dermatosis, sibilancias, urticaria y eosinofilia. Varias encefalopatías tóxicas pueden simular al síndrome: estricnina, tétanos, botulismo, delirio anticolinérgico, toxicidad por litio e hipertermia inducida por otros psicotrópicos como: antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoamino oxidasa, estimulantes y alucinógenos⁽⁹⁾.

Otros: el hipertiroidismo, la tetania hipocalcémica o hipomagnesémica, la Enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurológicas (incluidas rigidez, trauma y neuropatía autonómica)⁽²⁾.

COMPLICACIONES

Levenson y Simpson⁽¹⁹⁾ reportan una mortalidad de 8%, Shalev y asociados⁽²⁷⁾ notaron una disminución de la mortalidad: antes de 1984 era de 25%, después de 1984 de 11.6% con la introducción del relajante muscular dantroleno y al agonista dopaminérgico bromocriptina⁽²⁸⁾

Las complicaciones de SNM son secundarias a la rigidez severa y a la inmovilización, la deshidratación por pobre ingesta, rabdomiolisis por inmovilización que puede llevar a falla renal, siendo ésta el predictor más importante de mortalidad⁽²⁹⁾; trombosis venosa profunda por rigidez (reportándose incidencia hasta del 23% de tromboembolia pulmonar). La inmovilización y deshidratación causan el 25% de las muertes, neumonía por aspiración por el estado alterado de la conciencia, síndrome de distrés respiratorio del adulto y pulmón de choque, falla orgánica múltiple, infarto agudo de miocardio, coagulación intravascular diseminada, sepsis, degeneración neuronal cerebral por hiperpirexia. Puede haber persistencia de anomalías neurológicas después de la resolución del cuadro, como daño cognoscitivo; sin embargo, la mayoría de los pacientes se recuperan sin daño mental y las nuevas disfunciones son atribuidas a la fiebre elevada, hipoxia y otras complicaciones raramente secundarias al SNM *per se*⁽¹¹⁾.

Las secuelas neuropsiquiátricas se han reportado con una incidencia hasta del 10%: disfunción neurológica, caracterizado desde deterioro cognitivo hasta síntomas parkinsonianos y que puede durar por años, teniendo una recuperación lenta; disfunción neurológica periférica, como neuropatía y plexopatía; alteración psicológica, reflejada como agravamiento de la enfermedad psiquiátrica de base, síntomas psicóticos o depresivos y hasta catatonia⁽³⁰⁾.

TRATAMIENTO

El éxito del tratamiento depende de la detección oportuna del síndrome y del retiro rápido de los antipsicóticos⁽³¹⁾. Éstos no pueden ser dializados y las concentraciones sanguíneas descienden lentamente, por lo tanto el tratamiento esencial es el de soporte: rehidratación, disminución de la temperatura corporal, nutrición, anticoagulación a dosis profilácticas⁽³²⁾.

Se han investigado tratamientos específicos con respuestas muy variables. El dantroleno es un relajante del músculo esquelético al inhibir la secreción de calcio por el retículo sarcoplásmico, disminuye la temperatura corporal, el consumo de oxígeno y las frecuencias cardíaca y respiratoria. La dosis inicial es de 2 a 3 hasta mg/kg/d⁽³³⁾. La bromocriptina es una agonista de dopamina, la dosis oral es de 2.5 a 10mg tres veces al día. La amantadina es otro agonista de dopamina, su dosis es de 100mg por vía oral 2 veces al día⁽⁸⁾.

En una serie de 64 casos se comparó el uso de diferentes terapéuticas: 11 pacientes recibieron soporte, 14 dantroleno, 22 bromocriptina, 1 benzodiacepina y 9 combinaciones. La respuesta en los pacientes con bromocriptina (5 mg cada 6 horas) fue significativamente más rápida que el grupo de soporte; al igual que los grupos de bromocriptina y dantroleno (2-3 mg/kg/d) que mostraron respuestas completas más rápidas comparadas con el grupo de soporte⁽³⁴⁾.

La terapia electroconvulsiva (TEC) también se ha reportado como efectiva, se ha especulado que su efecto benéfico es secundario al incremento de la dopamina. Su efectividad es variable, pero se sugiere utilizar con precaución dada la necesidad de anestesiarse al paciente para el tratamiento. Sus indicaciones más fuertes son: SNM refractario a tratamiento médico (tras 48 horas de tratamiento médico)^(35,36); cuando no es posible diferenciar entre SNM y catatonia letal⁽³⁵⁾; para tratamiento de la catatonia o psicosis residual en el periodo post-SNM inmediato⁽³⁷⁾; cuando el diagnóstico psiquiátrico de base es depresión psicótica o catatonia.

PRONÓSTICO

En los últimos años se ha visto una disminución de la mortalidad: 76% se morían antes de 1970, 22% entre 1970 y 1980 y 15% después de 1980. El predictor más importante de mortalidad es la falla renal con riesgo de un 50%⁽³⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Cual es la frecuencia de presentación y los factores asociados al Síndrome Neuroléptico Maligno en los pacientes ingresados al Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez en el 2005 y 2006 en la ciudad de México?

JUSTIFICACIÓN

- El Síndrome Neuroléptico Maligno es una entidad rara, de mal pronóstico de no diagnosticarse y manejarse oportunamente, por lo que es importante establecer factores asociados que puedan ser identificados a su ingreso al hospital y de esta forma monitorizarlos estrechamente (clínicamente y por laboratorio), con la posibilidad de establecer un diagnóstico temprano y disminuir riesgos en la salud del paciente.
- Conocer los factores asociados para desarrollar SNM nos da la posibilidad de desarrollar estrategias preventivas con la finalidad de disminuir su frecuencia de presentación y repercusiones en la salud el paciente.
- No contamos en México con estadísticas sobre estas entidad, las cuáles son necesarias para estimar su impacto en la Salud Pública de nuestro país.

OBJETIVO GENERAL

Describir la frecuencia del SNM y factores asociados a su presencia en pacientes que fueron hospitalizados en 2005 y 2006 en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- a) Describir la frecuencia de presentación del SNM en los pacientes que fueron ingresados en 2005 y 2006 en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez.
- b) Describir los factores sociodemograficos, clínico y de laboratorio de los pacientes con SNM que fueron ingresados en 2005 y 2006 en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez.

MATERIAL Y MÉTODO

TIPO DE DISEÑO: Descriptivo y transversal.

DEFINICIÓN DE VARIABLES:

Variable dependiente:

- Frecuencia de presentación del Síndrome Neuroléptico Maligno:
 - Definición conceptual: Es una complicación rara, que puede ser fatal, del uso de ciertos fármacos, principalmente antipsicóticos. Es caracterizado por severa rigidez, temblor, fiebre, alteración del estado de alerta, disfunción autonómica y elevación de la creatininfosfocinasa (CPK) sérica y de la cuenta de células blancas⁽¹⁾.
 - Definición operacional: Criterios Diagnósticos según el DSM IV-TR⁽²⁴⁾:
 - A. Aparición de rigidez muscular intensa y fiebre elevada asociada a la toma de medicación neuroléptica.
 - B. Dos (o más) de los siguientes síntomas:
 - 1) Diaforesis
 - 2) Disfagia
 - 3) Temblor
 - 4) Incontinencia
 - 5) Cambios del nivel de conciencia que van desde confusión hasta coma
 - 6) Mutismo
 - 7) Taquicardia
 - 8) Tensión arterial elevada o fluctuante
 - 9) Leucocitosis
 - 10) Hallazgos analíticos que indican lesión muscular (p ej. Elevación de los niveles séricos de CPK)
 - C. Los síntomas de criterios A y B no se deben a otra sustancia (p ej., fenciclidina) o a una enfermedad neurológica o médica (p ej., encefalitis viral).
 - D. Los síntomas de los Criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno mental (p ej., trastorno del estado de ánimo con síntomas catatónicos).
 - Tipo de variable: dicotómica
 - Unidad de medición: % de presencia

Para la medición de la variable dependiente se usan las siguientes variables clínicas y resultados de laboratorio:

○ Factores clínicos:

Deshidratación⁽³⁸⁾ :

- Definición conceptual: Pérdida excesiva de agua de los tejidos corporales, que se acompaña de un trastorno en el equilibrio de electrolitos esenciales (Na, K, Cl).

- Definición operacional: presencia de sequedad de piel y/o mucosas, oliguria o anuria, aumento de la densidad urinaria, elevación del nitrógeno ureico, elevación de hematocrito, elevación de las concentraciones séricas de electrolitos, pérdida de peso corporal de más del 3% a corto plazo.
- Tipo de variable: cualitativa
- Escala de medición: dicotómica (sí o no)

Desnutrición⁽³⁸⁾:

- Definición conceptual: condición nutricional resultante del desequilibrio entre las necesidades del organismo y la ingesta de nutrientes, la cual es insuficiente.
- Definición operacional: Cumplir con los siguientes:
 - a. Ingesta oral disminuida en los últimos 10 días.
 - b. Pérdida de peso corporal (igual o más del 10%) en los últimos 3 meses.
 - c. Índice de masa corporal ($\text{peso}[\text{Kg}]/\text{altura}[\text{m}^2]$) menor a 18.
 - d. Hipoproteinemia por laboratorio.
- Tipo de variable: cualitativa
- Escala de medición: dicotómica (sí o no)

Alteraciones funcionales o estructurales en SNC.

- Definición conceptual: alteraciones estructurales y/o funcionales en SNC, evidenciadas por estudios de gabinete (Tomografía axial computarizada, resonancia magnética de cráneo, electroencefalograma, etc.)⁽⁴⁰⁾
- Definición operacional: Referido en Expediente clínico
- Tipo de variable: cualitativa
- Escala de medición: dicotómica (sí o no)

Alcoholismo:

- Definición conceptual: Abuso habitual y compulsivo de bebidas alcohólicas⁽³⁹⁾
- Definición operacional: Cumplir con criterios diagnósticos de abuso o dependencia según el DSM-IV-TR⁽²⁴⁾.
- Tipo de variable: cualitativa
- Escala de medición: dicotómica (sí o no)

Catatonia:

- Definición conceptual: Asunción voluntaria de una postura inadecuada o extraña, que suele mantenerse durante periodos prolongados de tiempo⁽³⁹⁾.
- Definición operacional: Referido en expediente clínico.
- Tipo de variable: cualitativa
- Escala de medición: dicotómica (si o no)

Síntomas extrapiramidales de difícil tratamiento:

- Definición conceptual: trastornos motores inducidos por medicamentos, especialmente antipsicóticos, antagonistas de receptores de dopamina que no mejoran con el uso de anticolinérgicos y/o el uso de antipsicóticos atípicos⁽³⁹⁾.
- Definición operacional: Referido en expediente clínico
- Tipo de variable: cualitativa
- Escala de medición: dicotómica (sí o no)

Episodios previos de SNM:

- Definición conceptual: Presencia de SNM en ocasiones previas.
- Definición operacional: referido en expediente clínico.
- Tipo de variable: cualitativa
- Escala de medición: dicotómica (sí o no)

Fiebre:

- Definición conceptual: temperatura oral mayor a 37.8°C, temperatura rectal mayor de 38.2°C o simplemente elevación de la temperatura corporal por encima de la variación diurna normal⁽³⁸⁾.
- Definición operacional: temperatura oral mayor a 37.8°C.
- Tipo de variable: cuantitativa
- Escala de medición: mayor a 38 °C

○ **Resultados de laboratorio:**

Leucocitosis:

- Definición conceptual: elevación en el número de leucocitos o glóbulos blancos (más de 10.000 células/mm³), uno de los elementos formes de la sangre⁽³⁸⁾.
- Definición operacional: Referido en expediente clínico.
- Tipo de variable: cuantitativa
- Escala de medición: células/mm³

Elevación de los niveles séricos de Creatinfosfocinasa (CPK):

- Definición conceptual: Elevación de la enzima presente en el músculo, cerebro y otros tejidos que cataliza la transferencia de un grupo fosfato del ATP a la creatina, dando lugar al ADP y fosfocreatina (más de 190 UI/L)⁽³⁸⁾.
- Definición operacional: Referido en expediente clínico.
- Tipo de variable: cuantitativo
- Escala de medición: UI/L

Variable independiente: Tipo de fármaco administrado a los pacientes que presentaron SNM.

Variables confusoras:

- Factores sociodemográficos:

Edad:

- Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona⁽⁴⁰⁾.
- Definición operacional: Referido en expediente clínico.
- Tipo de variable: 19 a 39 años
- Escala de medición: de razón

Sexo:

- Definición conceptual: Conjunto de seres pertenecientes a un mismo sexo. Sexo masculino, femenino⁽⁴⁰⁾.
- Definición operacional: Referido en expediente clínico.
- Tipo de variable: cualitativa
- Escala de medición: dicotómica (femenino o masculino)

UNIVERSO DE TRABAJO:

Todos los pacientes que ingresaron al Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez en el 2005 y 2006.

Muestra: Numero de pacientes con SNM detectados en el universo de estudio.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos
- De cualquier edad
- Con diagnóstico de SNM de acuerdo a los criterios establecidos por el DSM-IV
- Que cuenten con datos necesarios para la investigación consignados en el expediente

Criterios de exclusión:

- Pacientes que cuenten con datos incompletos o que no se encontrara su expediente disponible para la investigación en el momento del estudio

Criterios de eliminación:

- Por tratarse de un estudio transversal no se cuentan con criterios de eliminación

PROCEDIMIENTO:

- 1) Se realizó una búsqueda en el servicio de admisión del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez de los de pacientes ingresados en el 2005 y 2006, los cuales fueron la población de estudio.
- 2) Se recabó tanto el diagnóstico de ingreso como el de egreso. Aquéllos con diagnósticos presuncional o definitivo de Síndrome Neuroléptico Maligno fueron incluidos a la muestra.
- 3) Se realizó un revisión detallada de los expedientes clínicos. Los pacientes que cumplieron con criterios diagnósticos clínicos y por laboratorio según el DSM-IV-TR fueron seguidos a Hospitales Generales y de Especialidades a

- los que fueron referidos durante su estancia hospitalaria para la realización de diagnóstico diferencial, y establecer diagnóstico de certeza para SNM.
- 4) Una vez establecido el diagnóstico de certeza se busco asociación con posibles factores asociados a los que estuvieron expuestos, guiándonos con la literatura (factores asociados ya descritos) y otros no descritos.
 - 5) Se calculó además frecuencia de presentación y numero de defunciones.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Pruebas estadísticas:

Se utilizarón pruebas de resumen (media, desviación estándar y porcentajes) y se aplicó la prueba de hipótesis de χ^2 y "t" pareada para el análisis de los resultados de las pruebas de gabinete (laboratorio) .

Consideraciones éticas:

Por tratarse de un estudio transversal basado en la información del expediente, no se requiere el consentimiento informado.

Recursos Humanos y Materiales

Investigador
Asesor teórico
Asesor metodológico

Expedientes
Hojas de registro
Computadora
Paquete estadístico

Forma de captura de los datos: Hoja de calculo de *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versión 13 para Windows.

Forma de presentación de los datos: Tablas y gráficas

RESULTADOS:

De un total de 8219 expedientes clínicos revisados, correspondientes a los pacientes ingresados en el 2005 y 2006, se seleccionaron a los que cumplían criterios diagnósticos para a SNM y que representan el 0.12% de la población (10 casos).

Las características sociodemográficas, clínicas y de gabinete (laboratorio) se describen en los cuadros 1, 2,3 y 4 respectivamente.

Cuadro 1. Características sociodemográficas de los sujetos estudiados (n=10)

		n	%	X^2	gl	p
Sexo	Masculino	7	70	5.8	2	.05
	Femenino	3	30			
Edad	19-25	3	30			
	26-30	3	30			
	31-35	3	30			
	36-40	1	10			
	41-45	0	0			
Estado Civil	Soltero	8	80			
	Casado	1	10			
	NS	1	10			
Ocupación	Desempleado	2	20			
	Ama de casa	1	10			
	Campeño	1	10			
	Obrero	1	10			
	Empleado	5	50			
Origen	D.F.	1	10	10	2	.007
	Provincia	9	90			
Residencia	D.F.	1	10	10	2	.007
	Provincia	9	90			

Se observó en la muestra una frecuencia de presentación mayor en hombres, el 90% en un rango de 19 a 35 años, solteros [$X^2=5.8(2), p .05$], con empleo, originarios y residentes de provincia [$X^2=10(2), p .007$].

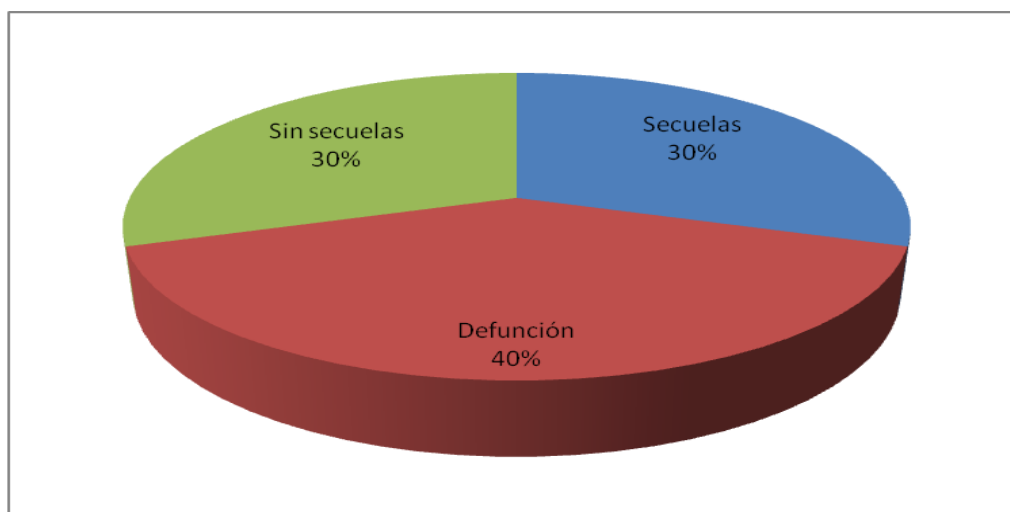
Cuadro 2. Descripción de los diagnósticos y síntomas presentes en los pacientes estudiados (n=10)

	n	%
Dx Ingreso según DSM-IV*		
Esquizofrenia**	4	40
Trastorno esquizofreniforme	3	30
TBPc/psicóticos	1	10
EDGc/psicóticos	1	10
Ts psicótico inducido por anfetaminas	1	10
Comorbilidad/Egreso		
Neumonía	2	20
Daño Cortical	1	10
Deshidratación	8	80
Desnutrición	4	40
Alteración estructural o funcional del SNC	5	50
Consumo de alcohol	5	50
Catatonia	1	10
Síntomas extrapiramidales de difícil tratamiento	9	90
Fiebre	10	100
Rigidez	9	90
Taquicardia	10	100
Taquipnea	9	90
B2 (disfagia)	7	70
B3 (temblor)	9	90
B4 (incontinencia)	0	0
B5 (conciencia alt.)	10	100
B6 (mutismo)	7	70
B7 (taquicardia)	10	100
B8 (TA alterada)	10	100
B9 (leucocitosis)	6	60
B10 (aumento CPK)	10	100
Criterio C	10	100
Criterio D	10	100
Secuelas	3	30
Defunción	4	40

*[$\chi^2=10(4), p .04$] **Cualquier tipo

El diagnóstico final mas frecuente fue de Esquizofrenia [$X^2=10(4),p .04$].
Presentaron a su ingreso las siguientes condiciones medicas: deshidratación, desnutrición, alteración estructural o funcional del SNC, y las siguientes condiciones psiquiatricas: antecedente de consumo de alcohol, catatonia y síntomas extrapiramidales de difícil tratamiento. Durante su internamiento presentaron la mayoría de los pacientes fiebre, taquicardia, taquipnea y rigidez. Cumplieron todos con criterios diagnósticos del DSM-IV-TR para SNM.

Grafico 1. Descripcion de secuelas presentes en los pacientes estudiados (n=10)



Presentaron las siguientes secuelas: rabdomiolisis e insuficiencia renal secundaria, taquicardia sinusal, daño cortical difuso y defunción del 40% de la muestra secundario a SNM.

Cuadro 3. Descripción de las características médicas y de los tratamientos que recibieron los pacientes estudiados y estudios de laboratorio anormales (n=10)

		media	ds	min	max
Duración de estancia en el HPFBA		30.1		5	55
Día en que inicio el SNM		8.8	8.3	1	26
Tratamiento previo*		n	%		
	Haldol	3	30		
	Risperidona	3	30		
	Fluopentixol	2	20		
	Levomepromazina	1	10		
	Olanzapina	1	10		
Duración del Tratamiento		media	ds	min	max
Número de fármacos		2.9	0.87	1	4
	1	4	40		
	2	2	20		
	3	1	10		
Tratamiento posterior **					
	Sin Tx/NLP	5	50		
	Quetiapina	2	20		
	TEC	1	10		
	Quetiapina-TEC	1	10		
	Olanzapina	1	10		
Hospital /Referencia					
	Gea González	3	30		
	INNyN	2	10		
	Xoco	1	10		
	HGM	1	10		
	INNCMSZ	1	10		
	HRZumpango	1	10		
	HEBD	1	10		
Número de referencias		media	ds	min	max
	Una	1.90	1.52	1	5
		7	70		

* [$X^2=11(4),p .02$]

** [$X^2=10(4),p .03$]

La duración de la estancia hospitalaria en promedio fue de 30.1 días, la mayor parte de primera vez, el 80% con administración previa de haloperidol, risperidona o fluopentixol [$X^2=11(4),p .02$]. El 50% utilizó 2 fármacos antipsicóticos durante su hospitalización. Se presentaron los síntomas del SNM a los 8.8 días de haber ingresado. Posterior a la remisión del SNM, la mayoría permaneció sin tratamiento con antipsicótico [$X^2=10(4),p .03$]. Fueron referidos sólo a un hospital y de estos el 30% al Hospital General “Dr. Gea González”

Cuadro 4.- Descripción de los resultados de laboratorio de los pacientes estudiados (n=10).

Laboratorio	Rango	Unidad	Media	ds	"t" (gl=9)	p
Leucocitos	7.9690-126550	cel/mm ³	16.6395	4.9164	4.62	.001
Linfocitos	14.6200-23.8800	%	19.2500	4.2712	2.84	.01
Segmentados	62.43-75.43	%	68.93	3.9170	3.73	.005
Colesterol Total	146-172	mg/dl	159	43	3.47	.007
Acido Úrico	4.35-8.29	mg/dl	6.32	1.85	3.13	.01
Globulinas	3.04-3.75	mg/dl	3.39	.55	2.67	.02
TGP o ALT	50.20-92.80	UI/L	71.50	27.62	3.73	.005
TGO o AST	42.20-107.20	UI/L	74.70	22.80	3.89	.004
CPK	2174-2246	UI/L	2174	1234		

Los niveles sericos de leucocitos, linfocitos, transaminasas (TGO y TGP), segmentados, colesterol total, ácido úrico, globulinas y CPK se encontraron alterados, y sus cambios resultaron significativos durante la evolución del cuadro, esto en relación al rango entre el mínimo y máximo de los valores.

DISCUSIÓN:

Según los resultados se encontró que la frecuencia de presentación fue de 10 pacientes con SNM en 8219 pacientes que ingresaron (0.12%), en la literatura mundial se han notificado frecuencias que van de 0.07 al 2.2% en aquellos pacientes que reciben antipsicóticos⁽³⁾, aunque otros refieren incidencias hasta del 12.2%⁽¹⁾. Los hombres presentan mayor frecuencia de presentación en comparación con las mujeres, como lo reportado por Pelonero 1998, la predisposición física y/o genética según el género pueden influir, además de que los trastornos psicóticos se presentan con mayor frecuencia en hombres. Ocurren más casos entre pacientes de 19 a 40 años, y según Pelonero entre los 20 a 50 años⁽²⁾. Hay que recordar que los trastornos psicóticos inician o se agudizan en este rango de edad, tenemos como ejemplo la esquizofrenia, el trastorno esquizofreniforme, entre otros. De la población en estudio 80% son Solteros [$X^2=5.8(2)$, p .05], en el 70% con subempleos y el 90% originarios y residentes de provincia [$X^2=10(2)$, p .007]. esto probablemente influenciado por las condiciones económicas y nutricionales del lugar, encontrando mayor índice de desnutrición en provincia con respecto a la ciudad de México.

Todos los pacientes de la muestra ingresaron por presentar síntomas psicóticos, de los cuales el 40% con diagnóstico de esquizofrenia [$X^2=10(4)$, p .04], Pacientes con esta sospecha diagnóstica tienen usualmente historia de tratamiento con antipsicóticos, aunque no siempre. Los antipsicóticos son los responsables de producir esta entidad, incluyendo a los nuevos atípicos, por lo que cualquier paciente que los utilice está expuesto^(2,6,7). El 80% de la población en estudio presentaron datos de deshidratación, 40% desnutrición y 50% con antecedente de consumo de alcohol a su ingreso. Probablemente el riesgo secundario a anomalías metabólicas del músculo causadas por la toxicidad al etanol y la desnutrición como describe Ebadi 1990^(11,14,15,16) influyan en la aparición de SNM. El 10% de los pacientes presentaron posturas catatónicas, 90% síntomas extrapiramidales de difícil tratamiento, 50% con alteraciones funcionales o estructurales de SNC evidenciadas por Tomografía Axial Computarizada (TAC), Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y/o Electroencefalograma (EEG) y 10% antecedente previo de SNM. Estos factores asociados fueron descritos ya por Keck y Viejo en 1989 y 2003 respectivamente^(17,18). Según la fisiopatología del SNM las condiciones físicas particularmente nutricionales, electrolíticas y metabólicas influyen en la aparición y desarrollo de la entidad^(2,3,11,20).

Todos los pacientes de la muestra cumplieron criterios diagnósticos para SNM según la cuarta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV) que emite los criterios diagnósticos más recientes publicados en la literatura y los más aceptados mundialmente, publicado en 1994 por la American Psychiatric Association (APA), con revisión en el 2000 (DSM-IV-TR) es el sistema oficial de codificación psiquiátrica utilizado en los Estados Unidos de América⁽²⁴⁾, los cuales están basados en los propuestos por Levenson⁽¹⁹⁾ quien los clasificó en criterios mayores y menores, y por Lazarus y asociados⁽⁹⁾ concluyeron que la rigidez y la hipertermia son síntomas cardinales y propusieron sus propios criterios.

30% de los pacientes presentaron secuelas como: rabdomiolisis e insuficiencia renal secundaria, taquicardia sinusal y daño cortical difuso, las complicaciones son secundarias a la rigidez severa y a la inmovilización, la deshidratación por

pobre ingesta, rabdomiolisis por inmovilización que puede llevar a falla renal, siendo ésta el predictor más importante de mortalidad⁽²⁹⁾. Las secuelas neuropsiquiátricas se han reportado con una incidencia hasta del 10%: disfunción neurológica, caracterizado desde deterioro cognitivo. Las defunciones en la población estudiada fueron del 40%. Levenson y Simpson⁽¹⁹⁾ reportan una mortalidad de 8%, Shalev y asociados⁽²⁷⁾ y notaron una disminución de la misma (antes de 1984 era de 25%) después de 1984 de 11.6% con la introducción del relajante muscular dantroleno y al agonista dopaminérgico bromocriptina⁽²⁸⁾. El mayor número de defunciones en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino en comparación con la literatura mundial, tal vez se deba a las condiciones socioeconómicas del país, las cuales repercuten en el estado nutricional y médico de la población en general, particularmente en zonas rurales, la población manejada en este hospital puede presentar condiciones nutricionales y médicas más precarias, además de que se realiza el diagnóstico hasta fases avanzadas de la enfermedad, sin contar con la infraestructura para tratar este padecimiento, con la necesaria canalización a hospital General o de especialidades, lo que alarga los tiempos de diagnóstico y/o tratamiento adecuados.

La duración de la estancia hospitalaria en promedio fue de 30.1 días, 70% se trataron de pacientes de primera vez, el 80% con administración previa de haloperidol, risperidona o fluopentixol [$X^2=11(4)$, p .02], el 50% utilizó 2 fármacos antipsicóticos durante su estancia. Se han asociado una gran variedad de agentes antipsicóticos con este síndrome, incluyendo fenotiazinas, butirofenonas, tioxantenos, benzamidas y antipsicóticos atípicos como la clozapina, risperidona, olanzapina y quetiapina^(6,7). Otros factores que se han sugerido son el uso prolongado o utilizar conjuntamente otros fármacos⁽¹⁰⁾.

Se presentaron los síntomas del SNM a los 8.8 días de haber ingresado. Posterior a la remisión del SNM, el 60% permaneció sin tratamiento con antipsicótico y el 20% recibió tratamiento con quetiapina [$X^2=10(4)$, p .03]. Fueron referidos 70% sólo a un hospital y de estos el 30% al Hospital General "Dr. Gea González". Todos presentaron elevación de la leucocitos, según la literatura estos últimos están frecuentemente elevados entre 10 000 a 40 000 y generalmente tienen desviación a la izquierda⁽³⁾. La CPK está frecuentemente aumentada en el SNM secundario al daño muscular esquelético (hasta 100 000 U/L), aunque también puede estar aumentada por la aplicación de inyecciones intramusculares, pero usualmente menor de 600 000 U/L. Mediciones seriadas de CPK reflejan su disminución conforme se resuelve el cuadro. Los niveles de CPK se correlacionan con la severidad y pronóstico. Otros son elevación de leve a moderada de Aspartato aminotransaminasa (AST o TGO) y Alanino aminotransferasa (ALT o TGP)⁽²¹⁾, 90% de los pacientes presentaron elevación de TGP o ALT y el 80% de TGO o AST. Y como hallazgo se encontró que el 100% presentó linfopenia, 80% elevación de globulinas, 40% hipocolesterolemia y 40% hipouricemia, estos últimos asociados probablemente a desnutrición. Sin embargo se deberán hacer estudios posteriores para determinar las alteraciones en estos últimos, mismos que presentaron significancia estadística en relación con la variación de los valores mínimos y máximos.

LIMITACIONES:

Los resultados varían en la literatura mundial por diferencia en los criterios diagnósticos (falta de uniformidad), muestra de la población, de hospital y tipo de tratamiento, además en las limitaciones propias de los estudios retrospectivos.

Más estimaciones mundiales de la incidencia y mortalidad requieren estudios usando criterios diagnósticos estandarizados para SNM con demostración de la validez y seguridad en el diseño. En cualquier caso, la frecuencia varía dependiendo de la población de pacientes y de los factores de riesgo.

La muestra fue pequeña (10 casos) ya que el SNM es una entidad rara, lo cual puede influir en la distribución de los datos.

El paciente de la población en estudio es un individuo "indiviso" sin conocer ni poder corroborar algunas de sus características sociodemográficas.

PERSPECTIVAS:

El SNM es una entidad rara, asociada al uso de antipsicóticos típicos y atípicos, que se presenta en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez con una frecuencia de presentación fue de 10 pacientes en 8219 pacientes que ingresaron (0.12%), similar a la reportada mundialmente, con un mayor número de defunciones (40% de la muestra) a la del resto del mundo; a pesar de ser poco frecuente tiene implicaciones importantes en la salud del paciente, por lo que es necesario implementar estrategias de atención para esta entidad, dentro del nivel primario la prevención, entrando aquí los factores asociados reportados, los cuales pueden ser mejorados de forma oportuna en los pacientes que sean hospitalizados; atención secundaria: diagnóstico temprano, con canalización a Hospitales Generales o de Especialidades para continuar atención especializada y atención terciaria: tratamiento oportuno y adecuado de las secuelas e inicio de rehabilitación.

CONCLUSIÓN:

Las defunciones por Síndrome Neuroléptico Maligno en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez en 2005 y 2006 fueron del 40% de la muestra, mayor a la reportada por la literatura mundial que va del 8 al 11.6% según el autor^(19,27,28). Se corroboran con la literatura los factores asociados específicos, como: Factores epidemiológicos: edad, sexo, diagnóstico, medicamento, tiempo de administración, uso conjunto de dos o más medicamentos. Condiciones médicas: deshidratación, desnutrición, fiebre, alcoholismo. Y condiciones psiquiátricas, como: catatonia, síntomas extrapiramidales de difícil tratamiento, alteraciones funcionales o estructurales en Sistema Nervioso Central, episodios previos de SNM.

REFERENCIAS:

1. Adityanjee, Aderibigbe YA, Mathews T. Epidemiology of neuroleptic malignant syndrome. *Clin Neuropharmacol* 1999;22:151-158.
2. Pelonero AL, Levenson JL, Pandurangi AK. Neuroleptic malignant syndrome: a review. *Psychiatric Services* 1998;49:1163-1172.
3. Adnet P, Lestavel P, Krivosic-Horber R. Neuroleptic malignant syndrome. *Br J Anaesth* 2000;85:129-135.
4. Gelenberg AJ, Bellinghausen B, Wojcik JD, et al. A prospective survey of neuroleptic malignant syndrome in a short-term psychiatric hospital. *Am J Psychiatry* 1988;145:517-518.
5. Keck PE, Sebastianelli J, Pope HG, et al. Frequency and presentation of neuroleptic malignant syndrome in a state psychiatric hospital. *J Clin Psychiatry* 1989;50:352-355.
6. Webster P, Wijeratne C. Risperidone-induced neuroleptic malignant syndrome. *Lancet* 1994;344:1228-1229.
7. Hassan S, Buckley P. Novel antipsychotics and the neuroleptic malignant syndrome: a review and critique. *Am J Psychiatry* 1998;155:1113-1116.
8. Guzé BH, Baxter LR. Neuroleptic malignant syndrome. *N Engl J Med* 1985;313:163-166.
9. Lazarus A, Mann SC, Caroff SN. The neuroleptic malignant syndrome and related conditions. American Psychiatric Press, 1989.
10. Gill J, Singh H, Nugent K. Acute lithium intoxication and neuroleptic malignant syndrome. *Pharmacotherapy* 2003;23:811-815.
11. Bhanushali MJ, Tuite PJ. The evaluation and management of patients with neuroleptic malignant syndrome. *Neurol Clin N Am* 2004;22:389-411.
12. Addonizio G, Susman VL, Roth SD. Neuroleptic malignant syndrome: review and analysis of 115 cases. *Biol Psychiatry* 1987;22:1004-1020.
13. 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.
14. Ebadi M, Pfeiffer RF, Murria LC. Pathogenesis and treatment of neuroleptic malignant syndrome. *Gen Pharmacol* 1990;21:367-386.
15. Rosebush P, Stewart T. A prospective analysis of 24 episodes of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1989;146:717-725.
16. Gurrera R. Diaphoresis and dehydration during neuroleptic malignant syndrome: preliminary findings. *Psychiatry Res* 1996;64:137-145.
17. Viejo LF, Morales V, Puñal P, Pérez JL, Sancho RA. Risk factors in neuroleptic malignant syndrome. A case-control study. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:45-49.
18. Keck PE Jr, Pope HG Jr, Cohen BM, McElroy SL, Nieremberg AA. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. A case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:914-918.
19. Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1985;142:1137-1145.
20. Reyford HG, Cordonner C, Adnet PJ, Krivosic-Horber RM, Bonte CA. The in vitro exposure of muscle strips from patients with neuroleptic

- malignant syndrome cannot be correlated with the clinical features. *J Neurol Sci* 1990;98(Suppl 6.6):527.
21. Gurrera R, Romero J. Enzyme elevations in the neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry* 1993;34:634-640.
 22. Pope AG, Keck PE, McElroy SL. Frequency and presentation of neuroleptic malignant syndrome in a large psychiatric hospital. *Am J Psychiatry* 1986;143:1227-1233.
 23. Craddock B, Craddock N, Milner G. CPK in NMS. *Br J Psychiatry* [letter] 1991;158:130.
 24. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, ed. 4. American Psychiatric Association, Washington, 1994.
 25. Mann SC, Caroff SN, Bleier HR, et al. Lethal catatonia. *Am J Psychiatry* 1986;143:1374-1381.
 26. Smego RA, Durack DT. The neuroleptic malignant syndrome. *Arch Inter Med* 1982;142:1183-1185.
 27. Shalev A, Munitz H. The neuroleptic malignant syndrome: agent and host interaction. *Acta Psychiatr Scand* 1986;73:337-347.
 28. Naganuma H, Fujii I. Incidence and risk factors in neuroleptic malignant syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1994;90:424-426.
 29. Shalev A, Hermesh H, Munitz H. Mortality from neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1989;50:18-25.
 30. Adityanjee, Sajatovic M, Munshi KR. Neuropsychiatric sequelae of neuroleptic malignant syndrome. *Clin Neuropharmacol* 2005;28:197-204.
 31. Velamoor VR, Norman RMG, Caroff SN, et al. Progression of symptoms in neuroleptic malignant syndrome. *J Nerv Ment Dis* 1994;182:168-173.
 32. Caroff SN. The neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatr* 1980;41:79-83.
 33. Yamawaki S, Yanagawa K. Possible central effect of dantrolene sodium in neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 1986;6:378.
 34. Rosenberg MR, Green M. Neuroleptic malignant syndrome: review of response to therapy. *Arch Int Med* 1989;149:1927-1931.
 35. Caroff S, Mann S, Keck PJ. Specific treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry* 1998;44:378-381.
 36. Scheftner W, Shulman R. Treatment choice in neuroleptic malignant syndrome. *Convuls Ther* 1992;8:267-279.
 37. Caroff S, Mann S, Keck PJ, Francis A. Residual catatonic state following neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:257-259.
 38. *Principles of internal Medicine*. Harrison, Braunwald, Fauci, et al. 15th edition. Mc Graw Hill. 2001.
 39. Kaplan HI, Sadock BJ. *Tratado de Psiquiatría*, 8va. edición. Interamericana. 2001.
 40. Real Academia Española. *Diccionario de la Lengua Española*, 22^a edición. ESPASA-CALPE, S.A. 2001.