

Artículo de revisión

Síndrome neuroléptico maligno en niños y adolescentes: revisión sistemática de reportes de caso

Deborah León-Amenero^a y Jeff Huarcaya-Victoria^{b,c,*}

^a Médico psiquiatría de niños y adolescentes, Servicio de Psiquiatría Infanto-juvenil, Departamento de Psiquiatría, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud, Lima, Perú

^b Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina, Centro de Investigación en Salud Pública, Lima, Perú

^c Médico psiquiatra, Servicio de Psiquiatría General, Departamento de Psiquiatría, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud, Lima, Perú

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de septiembre de 2019

Aceptado el 28 de octubre de 2019

On-line el 20 de enero de 2020

Palabras clave:

Síndrome neuroléptico maligno

Niños

Adolescentes

RESUMEN

Introducción: El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es una rara y potencialmente fatal reacción adversa medicamentosa. Aún son pocos los estudios de esta entidad en la población infanto-juvenil.

Objetivos: Describir las características clínicas, de laboratorio y terapéuticas de los pacientes niños y adolescentes con SNM. Analizar la agrupación de síntomas presentes en el SNM en la misma población.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda en MEDLINE/PubMed de todos los casos reportados de SNM desde enero del 2000 hasta noviembre del 2018 y se identificaron las variables demográficas, clínicas, laboratoriales y terapéuticas. Se realizó un análisis factorial de los síntomas.

Resultados: Se incluyó a 57 pacientes (42 varones y 15 mujeres), con edad promedio de $13,65 \pm 3,89$ años. La aparición del SNM ocurrió a los $11,25 \pm 20,27$ días (con antipsicóticos típicos) y a los $13,69 \pm 22,43$ días (con antipsicóticos atípicos). Los síntomas más frecuentes fueron la rigidez muscular (84,2%), inestabilidad autonómica (84,2%) y fiebre (78,9). Los hallazgos de laboratorio más frecuentes fueron la elevación del CK y leucocitosis (42,1%). El tratamiento más usado fue la indicación de benzodiazepinas (28,1%). En el análisis factorial exploratorio de los síntomas encontramos 3 factores: 1) «catatónico», con mutismo (0,912), negativismo (0,825) y flexibilidad cética (0,522); 2) «extrapiramidal», con alteración de la marcha (0,860), movimientos anormales involuntarios (0,605), rigidez muscular (0,534) y sialorrea (0,430), y 3) «inestabilidad autonómica», con fiebre (0,798), alteración de la consciencia (0,795) e inestabilidad autonómica (0,387).

Conclusiones: El SNM en niños y adolescentes podría ser de 3 tipos: catatónico, extrapiramidal e inestable autonómico.

© 2019 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: jhuarcayav@usmp.pe, jeff.huarcaya@unmsm.edu.pe (J. Huarcaya-Victoria).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2019.10.003>

0034-7450/© 2019 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Neuroleptic malignant syndrome in children and adolescents: Systematic review of case reports

A B S T R A C T

Keywords:

Malignant neuroleptic syndrome

Children

Adolescents

Introduction: Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a rare and potentially fatal drug adverse reaction. There are still few studies of this entity in the child-adolescent population. **Objectives:** Describe the clinical, laboratory and therapeutic characteristics of children and adolescent patients with NMS. Analyse the grouping of symptoms present in NMS in the same population.

Material and methods: A MEDLINE/PubMed search of all reported cases of NMS from January 2000 to November 2018 was performed and demographic, clinical, laboratory and therapeutic variables were identified. A factorial analysis of the symptoms was performed.

Results: 57 patients (42 males and 15 females) were included, (mean age 13.65 ± 3.89 years). The onset of NMS occurred at 11.25 ± 20.27 days with typical antipsychotics and at 13.69 ± 22.43 days with atypical antipsychotics. The most common symptoms were muscle stiffness (84.2%), autonomic instability (84.2%) and fever (78.9). The most common laboratory findings were CPK elevation and leucocytosis (42.1%). The most used treatment was benzodiazepines (28.1%). In the exploratory factorial analysis of the symptoms we found 3 factors: 1) "Catatonic" with mutism (0.912), negativism (0.825) and waxy flexibility (0.522); 2) "Extrapyramidal" with altered gait (0.860), involuntary abnormal movements (0.605), muscle stiffness (0.534) and sialorrhoea (0.430); and 3) "Autonomic instability" with fever (0.798), impaired consciousness (0.795) and autonomic instability (0.387).

Conclusions: NMS in children and adolescents could be of 3 types: catatonic, extrapyramidal and autonomic unstable.

© 2019 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los síntomas asociados al síndrome neuroleptico maligno (SNM) fueron descritos por primera vez en 1956 por Ayd, y definido como tal por Delay y Deniker en 1968 al reportar una respuesta inusual al haloperidol¹. En un inicio, el término neuroleptico se empleó para describir aquellos psicofármacos que controlaban los síntomas psicóticos y producían como efecto secundario síntomas extrapiramidales, en otras palabras, los antipsicóticos de primera generación². De esta manera, se describió el SNM como un conjunto de signos y síntomas que se presentan como una reacción adversa, potencialmente severa, secundaria al empleo de antipsicóticos de primera generación. Sin embargo, en el tiempo se ha visto que se puede presentar también secundario al empleo de antipsicóticos atípicos, estabilizadores del humor y hasta medicación distinta de los psicofármacos.

Inicialmente, se describió una prevalencia alrededor del 0,2 al 3% en 1993³, pero en los últimos años se ha observado una disminución de esta, hasta el 0,01 al 0,02%⁴, posiblemente debido a un mayor cuidado en la prescripción y la titulación de la medicación. Para su diagnóstico se suelen considerar 4 síntomas principales: hipertermia, rigidez, alteración de la consciencia y alteración autonómica; a ellos se les suman diaforesis, tremor, incontinencia, leucocitosis y elevación de la creatincinasa (CK). A pesar de esto, hasta la fecha no existe un consenso para brindar criterios diagnósticos universales⁵.

Si bien esta reacción adversa puede presentarse en cualquier etapa de la vida, cualquier sexo y en personas con

enfermedad tanto psiquiátrica como no psiquiátrica, se han identificado algunos factores de riesgo asociados a su aparición, tales como edad avanzada, sexo masculino, polifarmacia, deshidratación, malnutrición, administración rápida de antipsicóticos, daño cerebral estructural y trastornos afectivos^{1,5}. Entre las principales complicaciones asociadas están el desarrollo de rabdomiólisis, fallo respiratoria, fallo renal y sepsis, teniendo una mortalidad del 5,6%. Por otra parte, entre los factores predictores de mortalidad se encuentran la edad avanzada, fallo respiratorio, renal y cardiovascular⁶. Se trata entonces de un síndrome ampliamente descrito y estudiado, con diversas complicaciones mortales. A pesar de esto, aún existen pocos estudios en la población infanto-juvenil. Aparentemente, se postula que el curso y el tratamiento en niños y adolescentes suele ser igual que en adultos; sin embargo, son necesarios más estudios al respecto^{1,2}. Por este motivo, el presente trabajo tiene como objetivo describir las características clínicas, de laboratorio y el tratamiento de los pacientes niños y adolescentes con SNM, además analizaremos la agrupación de dichos síntomas.

Métodos

Se siguieron los lineamientos de la guía PRISMA Statement⁷. Se realizó una búsqueda en el motor de búsqueda MEDLINE/PubMed de todos los casos reportados de SNM desde el 1 de enero del 2000 hasta el 3 de noviembre del 2018, introduciendo los términos: (*children OR child OR paediatric OR pediatric OR school child OR adolescents OR adolescence OR teenage*) AND

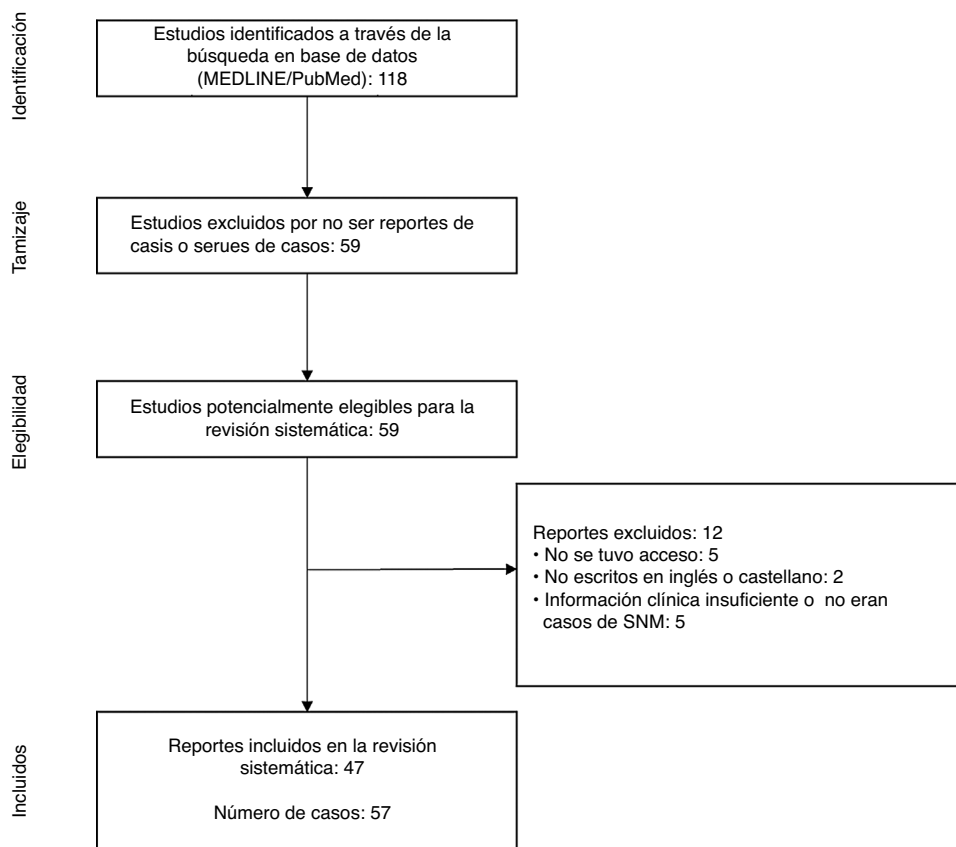


Figura 1 – Diagrama de flujo del proceso de identificación y selección de los artículos.

(case OR report OR case report OR case reports) AND (neuroleptic malignant syndrome). Seleccionamos los artículos que cumplieron las siguientes características: artículos escritos en inglés o castellano y reportes de caso o series de casos de SNM en personas < 18 años de edad.

La identificación y el cribado inicial de los artículos fueron realizados por el coautor (JHV). Se revisaron primero los títulos y los resúmenes de todos los artículos encontrados; luego, 2 investigadores (DLA, JHV) revisaron el texto completo de los artículos potencialmente relevantes.

Después de una revisión bibliográfica se decidió buscar en cada caso las siguientes variables: 1) demográficas: edad; sexo; 2) clínicas: fiebre; rigidez muscular; flexibilidad cética; ecofenómenos (ecopraxia, ecolalia); mutismo; negativismo; movimientos anormales involuntarios; alteración de la marcha; disartria; disfagia; sialorrea; alteración de la consciencia; inestabilidad autonómica; 3) exámenes de laboratorio: mioglobulinuria; leucocitosis; trombocitosis; alteraciones hidroelectrolíticas; enzimas hepáticas alteradas; pico de CK; incremento de LDH; 4) historia del SNM: fármaco responsable del SNM; aparición de los síntomas (días); diagnóstico, y tratamiento del SNM. Los datos fueron extraídos por los 2 investigadores (DLA, JHV) independientemente, para luego resolver las discrepancias mediante consenso.

El análisis estadístico fue realizado por un investigador (JHV). Se hallaron los porcentajes de cada variable, así como las edades promedio mediante el uso de técnicas de estadística descriptiva. Se buscaron diferencias en la clínica, los

exámenes de laboratorio y el tratamiento del SNM entre los diferentes antipsicóticos responsables mediante la prueba de diferencia de 2 proporciones y el análisis de varianza (ANOVA).

Se llevó a cabo un análisis factorial exploratorio con los síntomas como variables, utilizando el método de análisis de componentes principales, y luego se ajustó mediante rotación Varimax con normalización Kaiser. La viabilidad de realizar un análisis factorial de los síntomas se evaluó mediante el criterio de adecuación factorial de Keiser-Meyer-Olkin (KMO) y la prueba de esfericidad de Bartlett. El número de factores se determinó utilizando el criterio de autovalor > 1. El nivel de significación de este estudio fue de 0,05. Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS versión 23 de IBM.

Resultados

La búsqueda inicial nos dio un total de 118 artículos. Se descartaron 59 artículos que no era reportes o series de casos, quedando 59 artículos con reportes de casos de SNM en niños y adolescentes publicados desde el 1 de enero del 2000 hasta el 3 de noviembre del 2018^{1,3,8-64}.

A partir de la revisión de dichos reportes de caso, se excluyeron un total de 12 artículos debido a que no se tuvo acceso al reporte^{56,60-63}, no estaban escritos en inglés o castellano^{57,64} y no tener suficientes datos clínicos o no ser casos de SNM^{53-55,58,59}. Con acuerdo de los investigadores, 47 artículos resultaron incluidos en el presente estudio^{1,3,8-52} (fig. 1).

Tabla 1 – Edad, género y diagnóstico de 57 pacientes menores de 18 años con síndrome neuroléptico maligno reportados desde 2005 hasta 2018

Característica	N. (%)
Edad, años, media ± DE (rango)	13,65 ± 3,89 (0,3-17)
Sexo	
Varón	42 (73,7)
Mujer	15 (26,3)
Diagnóstico	
Esquizofrenia	4 (7)
Trastorno afectivo bipolar	9 (15,8)
Trastorno del espectro autista	4 (7)
Trastorno generalizado del desarrollo	3 (5,3)
Trastorno mental orgánico	10 (17,5)
Retardo mental	2 (3,5)
Trastorno psicótico agudo	12 (21,1)
Trastorno esquizoafectivo	5 (8,8)
Otros	8 (14)

DE: desviación estándar.

La muestra incluyó a 57 pacientes (42 varones y 15 mujeres), con una edad promedio de $13,65 \pm 3,89$ años. El diagnóstico más frecuente fue el de trastorno psicótico agudo (21,1%) (tabla 1). La aparición del SNM ocurrió a los $11,25 \pm 20,27$ días cuando se usó únicamente antipsicóticos típicos ($n = 8$) y a los $13,69 \pm 22,43$ días cuando se usó antipsicóticos atípicos ($n = 26$) (tabla 2).

Presentación clínica

La tabla 3 expone la frecuencia de los síntomas clínicos por antipsicótico. Los síntomas más frecuentes fueron la rigidez muscular (84,2%), inestabilidad autonómica (84,2%) y fiebre (78,9%). La presentación clínica del SNM muestra diferencias respecto al antipsicótico utilizado, siendo los movimientos anormales involuntarios ($p = 0,023$) y la alteración de la marcha ($p = 0,023$) los que están relacionados con el antipsicótico administrado. La fiebre fue observada en todos los casos en los cuales se administró olanzapina, ziprasidona y clozapina; sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,29$). No encontramos casos fatales.

Exámenes de laboratorio

La tabla 4 presenta los principales hallazgos de laboratorio por antipsicótico. La media de CK (100 UI/l) fue de $84,30 \pm 214,53$. En varones encontramos una media de CK de $96,64 \pm 248,72$, mientras que en las mujeres fue de $52,20 \pm 69,22$; sin embargo, estas diferencias no fueron significativas ($p = 0,314$). El hallazgo de laboratorio más frecuente, luego de la elevación de la CK, fue la leucocitosis (42,1%).

Tratamiento

La tabla 5 reporta los diferentes tratamientos del SNM en la muestra estudiada, siendo el más frecuente la utilización de benzodiacepinas (28,1%) seguido de medidas de soporte (24,6%).

Análisis factorial de los síntomas

Las pruebas de viabilidad para realizar el análisis factorial fueron satisfactorias (prueba de esfericidad de Bartlett: $\chi^2 = 114,92$, $p = 0,004$; medida KMO = 0,555). Los síntomas se reducen al agruparlos en 3 factores: 1) «catatónico» (autovalor 1,884, con una varianza del 18,837%); 2) «síndrome extrapiramidal» (autovalor 1,755, con una varianza del 17,54%), y 3) «inestabilidad autonómica» (autovalor 1,493, con una varianza del 14,92%). En la tabla 6 encontramos la agrupación de los síntomas en los 3 factores.

Discusión

El estado actual del conocimiento del SNM se basa en reportes y series de casos, pocos de los cuales fueron realizados en población infanto-juvenil. En este estudio se encontró que fueron reportados más casos en varones, similar resultado dado por Silva et al.², quienes hallaron, en reportes de caso de niños y adolescentes, una mayor frecuencia de SNM en varones (63,63%). Probablemente, sea debido a que esta población se encuentra más frecuentemente expuesta a antipsicóticos, ya que muchas de las enfermedades en psiquiatría infanto-juvenil tienen predominio por el sexo masculino⁶⁵.

La aparición de los síntomas se dio a los $11,25 \pm 20,27$ días cuando se usó únicamente antipsicóticos típicos, y a los $13,69 \pm 22,43$ días, cuando se usó antipsicóticos atípicos; no obstante, esta diferencia no es significativa. En la literatura se ha reportado que el tiempo de inicio de síntomas fue de $8,7 \pm 16,2$ días en una muestra de pacientes infanto-juveniles que desarrollaron un SNM luego de la administración de antipsicóticos atípicos⁶⁶. Estas diferencias podrían explicarse por los tamaños de muestra distintos. Estos resultados son similares a lo descrito en población adulta; de acuerdo con lo reportado por Caroff y Mann⁶⁷, el 16% de los pacientes desarrollan los síntomas del SNM dentro de las primeras 24 h, el 66% dentro de la primera semana y el 96% dentro del mes. Las implicancias clínicas de este resultado sugieren que debemos mantener una conducta expectante a la aparición de síntomas del SNM alrededor de 2 semanas.

Los síntomas más frecuentemente reportados fueron: rigidez muscular, inestabilidad autonómica, fiebre y alteración de la consciencia. Estos resultados son similares a los reportados en otros estudios en población infanto-juvenil expuesta a antipsicóticos típicos y atípicos², así como a atípicos solamente⁶⁶. También se encontraron síntomas catatónicos, como el mutismo y el negativismo, entre otros, los cuales han sido descritos en la bibliografía desde la década de 1980; sin embargo, desde entonces ya se le daba más importancia a las manifestaciones sistémicas sobre las catatónicas⁶⁸. Según algunos autores, la catatonía maligna y el SNM son 2 entidades distintas con características clínicas superpuestas, mientras que para otros son el mismo trastorno⁶⁸. Se ha relacionado la aparición de síntomas catatónicos en población adulta con una mayor severidad y peor pronóstico. Esta asociación no queda del todo clara en la población infanto-juvenil^{69,70}.

Los movimientos anormales involuntarios se encontraron más frecuentemente en los pacientes que recibieron antipsicóticos típicos, siendo estas diferencias estadísticamente

Tabla 2 – Casos de SNM producido por antipsicóticos y otros psicofármacos en 57 pacientes menores de 18 años

	Combinación de antipsicóticos (n = 11)	Haloperidol (n = 5)	Zuclopentixol (n = 2)	Risperidona (n = 9)	Quetiapina (n = 3)	Olanzapina (n = 6)	Ziprasidona (n = 1)	Clozapina (n = 3)	Aripiprazol (n = 4)	Otros típicos (n = 2)	Otros psico-fármacos (n = 11)	Total (n = 57)	Estadística
Edad (años), media ± DE	15,27 ± 2	16,2 ± 0,83	11 ± 4,24	14 ± 2,95	11,33 ± 6,65	15,5 ± 1,64	15	16,33 ± 0,57	13,75 ± 2,36	12 ± 1,41	10,11 ± 5,6	13,65 ± 3,89	F = 2,25, gl = 10, p = 0,03
Sexo (varón)	5 (45,5%)	4 (80%)	1 (50%)	8 (88,9%)	3 (100%)	5 (83,3%)	1 (100%)	1 (33,3%)	3 (75%)	2 (100%)	9 (81,8%)	42 (73,7%)	$\chi^2 = 11,60$, gl = 10, p = 0,31
Aparición de los síntomas (días), media ± DE	11,42 ± 11,60	19,75 ± 27,53	4,5 ± 3,5	6,22 ± 9,82	4,66 ± 3,21	26,50 ± 32,49	56	20,66 ± 34,06	2,25 ± 0,5	1 ± 0	11,36 ± 20,63	12,51 ± 20,09	F = 1,264, gl = 10, p = 0,282
DE: desviación estándar; gl: grados de libertad.													

Tabla 3 – Frecuencia de síntomas de 57 casos de pacientes menores de 18 años con SNM por antipsicótico

	Combinación de antipsicóticos (n=11)	Haloperidol (n=5)	Zuclopentixol (n=2)	Risperidona (n=9)	Quetiapina (n=3)	Olanzapina (n=6)	Ziprasidona (n=1)	Clozapina (n=3)	Aripiprazol (n=4)	Otros típicos (n=2)	Otros psico-fármacos (n=11)	Total (n=57)	Estadística
Fiebre	6 (54,5%)	4 (80%)	1 (50%)	8 (88,9%)	2 (66,7%)	6 (100%)	1 (100%)	3 (100%)	2 (50%)	2 (100%)	10 (90,9%)	45 (78,9%)	$\chi^2 = 11,92$, gl=10, p=0,29
Rigidez muscular	7 (63,6%)	5 (100%)	2 (100%)	8 (88,9%)	1 (33,3%)	6 (100%)	1 (100%)	3 (100%)	4 (100%)	2 (100%)	9 (81,8%)	48 (84,2%)	$\chi^2 = 13,85$, gl=10, p=0,18
Flexibilidad cética	2 (18,2%)	1 (20%)	0	0	0	1 (16,7%)	0	0	0	0	0	4 (7%)	$\chi^2 = 6,89$, gl=10, p=0,736
Ecofenómenos	2 (18,2%)	0	0	1 (11,1%)	0	0	0	0	1 (25%)	0	0	4 (7%)	$\chi^2 = 6,80$, gl=10, p=0,744
Mutismo	5 (45,5%)	1 (20%)	1 (50%)	3 (33,3%)	1 (33,3%)	2 (33,3%)	0	1 (33,3%)	1 (25%)	1 (50%)	1 (9,1%)	17 (29,8%)	$\chi^2 = 5,14$, gl=10, p=0,881
Negativismo	3 (27,3%)	1 (20%)	0	3 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (16,7%)	1 (100%)	1 (33,3%)	0	0	2 (18,2%)	13 (22,8%)	$\chi^2 = 7,10$, gl=10, p=0,716
Movimientos anormales involuntarios	2 (18,2%)	2 (40%)	2 (100%)	2 (22,2%)	0	0	0	0	3 (75%)	2 (100%)	3 (27,3%)	16 (28,1%)	$\chi^2 = 20,72$, gl=10, p=0,023
Alteración de la marcha	1 (9,1%)	1 (20%)	1 (50%)	4 (44,4%)	1 (33,3%)	4 (66,7%)	1 (100%)	2 (66,7%)	4 (100%)	2 (100%)	3 (27,3%)	24 (42,1%)	$\chi^2 = 18,93$, gl=10, p=0,041
Disartria	1 (9,1%)	0	0	1 (11,1%)	0	0	0	1 (33,3%)	1 (25%)	0	1 (9,1%)	5 (8,8%)	$\chi^2 = 5,46$, gl=10, p=0,858
Disfagia	1 (9,1%)	0	0	2 (22,2%)	0	0	0	0	0	0	2 (18,2%)	5 (8,8%)	$\chi^2 = 5,75$, gl=10, p=0,836
Sialorrea	1 (9,1%)	0	1 (50%)	1 (11,1%)	0	0	0	0	1 (25%)	1 (50%)	0	5 (8,8%)	$\chi^2 = 12,66$, gl=10, p=0,243
Alteración de la consciencia	6 (54,5%)	2 (40%)	1 (50%)	7 (77,8%)	2 (66,7%)	6 (100%)	1 (100%)	3 (100%)	4 (100%)	2 (100%)	8 (72,7%)	42 (73,7%)	$\chi^2 = 11,45$, gl=10, p=0,323
Inestabilidad autonómica	11 (100%)	4 (80%)	2 (100%)	6 (66,7%)	2 (66,7%)	6 (100%)	1 (100%)	3 (100%)	3 (75%)	2 (100%)	8 (72,7%)	48 (84,2%)	$\chi^2 = 8,878$, gl=10, p=0,544

gl: grados de libertad.

Tabla 4 – Exámenes de laboratorio de 57 casos de pacientes menores de 18 años con SNM por antipsicótico

	Combinación de anti- psicóticos (n = 11)	Haloperidol (n = 5)	Zuclopentixol (n = 2)	Risperidona (n = 9)	Quetiapina (n = 3)	Olanzapina (n = 6)	Ziprasidona (n = 1)	Clozapina (n = 3)	Aripiprazol (n = 4)	Otros típicos (n = 2)	Otros psico- fármacos (n = 11)	Total (n = 57)	Estadística
Mioglobinuria	0	0	1 (50%)	1 (11,1%)	0	0	0	0	0	0	2 (18,2%)	4 (7%)	$\chi^2 = 10,63$, gl = 10, p = 0,387
Leucocitosis	5 (45,5%)	1 (20%)	2 (100%)	4 (44,4%)	1 (33,3%)	2 (33,3%)	1 (100%)	2 (66,7%)	1 (25%)	1 (50%)	4 (36,4%)	24 (42,1%)	$\chi^2 = 6,90$, gl = 10, p = 0,734
Trombocitosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (50%)	0	1 (1,8%)	$\chi^2 = 27,99$, gl = 10, p = 0,02
Alteraciones hidroelectrolí- ticas	1 (9,1%)	1 (20%)	0	0	0	0	0	1(33,3%)	0	0	3 (27,3%)	6 (10,5%)	$\chi^2 = 8,60$, gl = 10, p = 0,570
Enzimas hepáticas alteradas	3 (27,3%)	2 (40%)	0	2 (22,2%)	1 (33,3%)	1 (16,7%)	0	2 (66,7%)	1 (25%)	1 (50%)	3 (27,2%)	16 (28,1%)	$\chi^2 = 4,819$, gl = 10, p = 0,903
Pico de CK (100 U/l), media ± DE	58,29 ± 59,97	45,77 ± 45,97	711,5 ± 973,68	35,71 ± 33,75	11,48 ± 6	35,58 ± 24,84	773,3	77,49 ± 122,72	64,32 ± 112,77	41,35 ± 28,49	43,32 ± 51,07	84,30 ± 214,53	F = 5,3, gl = 10, p = 0,000
Incremento de LDH	1 (9,1%)	0	0	0	0	0	0	2 (66,7%)	1 (25%)	0	3 (27,3%)	7 (12,3%)	$\chi^2 = 15,15$, gl = 10, p = 0,126

CK: creatininas; DE: desviación estándar; LDH: lactato deshidrogenasa; gl: grados de libertad.

Tabla 5 – Manejo de 57 casos de pacientes menores de 18 años con SNM por antipsicótico

	Combinación de antipsicóticos (n = 11)	Haloperidol (n = 5)	Zuclopentixol (n = 2)	Risperidona (n = 9)	Quetiapina (n = 3)	Olanzapina (n = 6)	Ziprasidona (n = 1)	Clozapina (n = 3)	Aripiprazol (n = 4)	Otros típicos (n = 2)	Otros psicofármacos (n = 11)	Total (n = 57)	Estadística
Solo medidas de soporte	2 (18,2%)	0	1 (50%)	2 (22,2%)	2 (66,7%)	1 (16,7%)	0	1 (33,3%)	0	1 (50%)	4 (36,4%)	14 (24,6%)	$\chi^2 = 53,89$, gl = 50, p = 0,328
Benzodiacepinas	7 (63,6%)	2 (40%)	0	3 (33,3%)	0	0	0	0	3 (75%)	1 (50%)	0	16 (28,1%)	
Amantadina	0	0	0	0	0	1 (16,7%)	0	0	0	0	0	1 (1,8%)	
Bromocriptina	1 (9,1%)	1 (20%)	1 (50%)	1 (11,1%)	0	2 (33,3%)	0	2 (66,7%)	0	0	2 (18,2%)	10 (17,5%)	
Dantroleno	0	2 (40%)	0	2 (22,2%)	0	1 (16,7%)	1 (100%)	0	1 (25%)	0	3 (27,3%)	10 (17,5%)	
Otros	1 (9,1%)	0	0	1 (11,1%)	1 (33,3%)	1 (16,7%)	0	0	0	0	2 (18,2%)	6 (10,5%)	

gl: grados de libertad.

Tabla 6 – Análisis factorial exploratorio de los síntomas de 57 casos de pacientes menores de 18 años con SNM

	Factores		
	1	2	3
Mutismo	0,912	0,007	-0,056
Negativismo	0,825	-0,055	0,202
Flexibilidad cérea	0,522	0,121	0,000
Alteración de la marcha	0,126	0,860	0,035
Movimientos anormales involuntarios	0,188	0,605	-0,128
Rigidez muscular	-0,046	0,534	0,094
Sialorrea	-0,049	0,430	-0,061
Fiebre	-0,119	-0,128	0,798
Alteración de la consciencia	0,049	0,363	0,795
Inestabilidad autonómica	0,163	-0,117	0,387

Método de extracción: análisis de componentes principales. Solución rotada Varimax con normalización Kaiser.
Factor 1: catatónico; factor 2: extrapiramidal; factor 3: inestable autonómico.

significativas. Este era un hallazgo esperable, ya que el bloqueo dopaminérgico en la vía nigroestriada, causado por los antipsicóticos típicos, tiende a ocasionar dichas manifestaciones clínicas. Si bien el bloqueo dopaminérgico a nivel del hipotálamo explicaría la alteración autonómica, así como la termorregulación, encontramos que estos hallazgos no están relacionados con algún antipsicótico en especial⁵.

Se encontró que el principal tratamiento para los casos de SNM en nuestra muestra fue el uso de benzodiazepinas, seguido del uso exclusivo de medidas de soporte vital. Estos resultados son diferentes de lo reportado en otra revisión, en la cual se encontró que el uso de dantroleno fue mayor que el de benzodiazepinas (39% vs. 30%)⁶⁶. Una posible explicación a esta diferencia podría ser que los casos de nuestro estudio son menos severos, no requiriendo el uso de dantroleno, el cual se reserva para casos de SNM graves. Esto se podría explicar debido a que en las últimas 2 décadas se ha tenido un mayor cuidado a la hora de titular los antipsicóticos en niños y adolescentes⁴.

El uso de la ECT en la población infanto-juvenil es una práctica poco realizada⁷¹, por lo cual se explicaría el que sea la medida terapéutica menos empleada en nuestra muestra. La ECT puede ser considerada como un tratamiento de segunda línea, administrándose si las medidas de soporte y tratamiento farmacológico fallan durante los primeros 7 días. Además, se utiliza en aquellos casos en los que el diagnóstico psiquiátrico subyacente es la depresión psicótica o la catatonía, lo cual difiere de los diagnósticos de los casos que fueron revisados en este estudio⁷².

En el análisis factorial de los síntomas, encontramos 3 factores: factor 1 (catatonía), factor 2 (extrapiramidal) y factor 3 (inestabilidad autonómica). En el SNM catatónico encontramos a pacientes con predominio de síntomas catatónicos, lo cual explicaría en parte el solapamiento entre el SNM y la catatonía letal. En el SNM extrapiramidal el predominio ocurre en las usuales reacciones adversas extrapiramidales, mientras que en el SNM inestable autonómico hay una mayor agrupación de síntomas sistémicos. Estos hallazgos podrían tener implicancias terapéuticas, siendo el tratamiento en el SNM con predominio catatónico la ECT y benzodiazepinas,

mientras que en el síndrome extrapiramidal la utilización de bromocriptina o dantroleno y en la inestabilidad autonómica medidas de soporte.

Este estudio debe ser entendido ante sus potenciales limitaciones. El principal está relacionado con la poca representatividad y el pequeño número de casos reportados, esto debido a que hemos analizado fuentes secundarias no controladas. Una revisión sistemática de reportes de caso no puede aportar asociaciones fuertes; sin embargo, podría reportar algunas hipótesis para estudios posteriores. Además, debemos recalcar que cualquier intento de aplicar el método científico de forma rigurosa al estudio del SNM debe afrontar los desafíos intrínsecos de esta entidad: es impredecible y de presentación poco frecuente, no tiene marcadores clínicos establecidos y, a menudo, se presenta como un trastorno emergente que amenaza la vida del paciente, por lo que es difícil obtener un consentimiento informado para participar en protocolos de investigación.

Conclusiones

El SNM en esta muestra fue más frecuente en varones. Los síntomas más frecuentemente reportados fueron rigidez muscular, inestabilidad autonómica y fiebre. De acuerdo con el análisis factorial de los síntomas, el SNM podría ser de 3 tipos: catatónico, extrapiramidal e inestable autonómico.

Financiación

Autofinanciado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yildirim V, Direk MC, Gunes S, Okuyaz C, Toros F. Neuroleptic malignant syndrome associated with valproate in an adolescent. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2017;15:76-8.
2. Silva RR, Munoz DM, Alpert M, Perlmutter IR, Diaz J. Neuroleptic malignant syndrome in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38:187-94.
3. Vurucu S, Congologlu A, Altun D, Unay B, Akin R. Neuroleptic malignant syndrome due to risperidone treatment in a child with Joubert syndrome. *J Natl Med Assoc*. 2009;101:273-5.
4. Berman BD. Neuroleptic malignant syndrome: A review for neurohospitalists. *Neurohospitalist*. 2011;1:41-7.
5. Velamoor R. Neuroleptic malignant syndrome: A neuro-psychiatric emergency: Recognition, prevention, and management. *Asian J Psychiatr*. 2017;29:106-9.
6. Modi S, Dharaiya D, Schultz L, Varelas P. Neuroleptic malignant syndrome: Complications, outcomes, and mortality. *Neurocrit Care*. 2016;24:97-103.
7. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: Explanation and elaboration. *BMJ (Clinical research ed)*. 2009;339:b2700.

8. Sun C, Sweet H, Minns AB, Shapiro D, Jenkins W. A mixed presentation of serotonin syndrome vs. neuroleptic malignant syndrome in a 12-year-old boy. *Pediatr Emerg Care*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1097/PEC.0000000000001477>.
9. Sutar R, Ray A, Sheshadri SP. Leukodystrophy presenting as hyperactivity and bipolarity with uncommon adverse drug reaction. *Indian J Psychol Med*. 2017;39:202-4.
10. Ghaziuddin N, Hendriks M, Patel P, Wachtel LE, Dhossche DM. Neuroleptic malignant syndrome/malignant catatonia in child psychiatry: Literature review and a case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27:359-65.
11. Wittmann O, Sadot E, Bisker-Kassif O, Scolnik D, Tavor O, Glatstein MM. Neuroleptic malignant syndrome associated with metoclopramide use in a boy: Case report and review of the literature. *Am J Ther*. 2016;23:e1246-9.
12. Tanidir C, Aksoy S, Canbek O, Aras GF, Kilicoglu AG, Erdogan A. Treatment of neuroleptic malignant syndrome with electroconvulsive therapy in an adolescent with psychosis. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016;26:179-80.
13. Sharon N, Cullen C, Martinez K. A complex presentation of pediatric neuroleptic malignant syndrome related to polypharmacy in a 12-year-old male. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016;26:571-3.
14. Ayyildiz H, Turan S, Gulcu D, Poyraz CA, Pehlivanoglu E, Cullu F, et al. Olanzapine-induced atypical neuroleptic malignant syndrome in an adolescent man with anorexia nervosa. *Eat Weight Disord*. 2016;21:309-11.
15. Westfall C, Mullett CJ, Nield LS. Index of suspicion Case 2: Fever and Irritability in a 15-year-old boy with autism. *Pediatr Rev*. 2015;36:313-5.
16. Berg A, Byrne R, Coffey BJ. Neuroleptic malignant syndrome in a Boy with NMDA receptor encephalitis. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25:368-71.
17. Kailas L, Sugunan S, Bindu GS, Thomas CC. A case of neuroleptic malignant syndrome in an infant. *Indian J Pediatr*. 2014;81:1115-6.
18. Butwicka A, Krystyna S, Retka W, Wolanczyk T. Neuroleptic malignant syndrome in an adolescent with CYP2D6 deficiency. *Eur J Pediatr*. 2014;173:1639-42.
19. Sharma B, Sannegowda RB, Gandhi P, Dubey P, Panagariya A. Combination of Steven-Johnson syndrome and neuroleptic malignant syndrome following carbamazepine therapy: A rare occurrence. *BMJ Case Rep*. 2013, 2013.
20. Perry D, Birthi P, Salles S, McDowell S. Neuroleptic malignant syndrome associated with the use of carbidopa/levodopa for dystonia in persons with cerebral palsy. *PM R*. 2012;4:383-4.
21. Matheson KM, Gray G. Clozapine-induced neuroleptic malignant syndrome in an adolescent. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2012;22:322-4.
22. Bhalla T, Maxey D, Sawardekar A, Tobias JD. Anesthetic management of a pediatric patient with neuroleptic malignant syndrome. *J Anesth*. 2012;26:250-3.
23. Nayak RB, Bhogale GS, Patil NM, Chate SS, Pandurangi AA, Shetageri VN. Paliperidone-induced neuroleptic malignant syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2011;23:E14-5.
24. Henderson T. Neuroleptic malignant syndrome in adolescents: Four probable cases in the Western Cape. *S Afr Med J*. 2011;101:405-7.
25. Arslankoylu AE, Kutuk MO, Okuyaz C, Toros F. Neuroleptic malignant syndrome due to risperidone misdiagnosed as status epilepticus. *Pediatr Rep*. 2011;3:e19.
26. Randolph TC. Possible contribution of XYY syndrome to neuroleptic malignant syndrome in a child receiving quetiapine. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67:459-61.
27. Wait SD, Ponce FA, Killory BD, Wallace D, Rekte HL. Neuroleptic malignant syndrome from central nervous system insult: 4 cases and a novel treatment strategy. *Clinical article. J Neurosurg Pediatr*. 2009;4:217-21.
28. Rais AR, Kimmel S, Shrestha N, Rais TB, Coffey BJ. Atypical neuroleptic malignant syndrome in an adolescent. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008;18:215-20.
29. Tsuchiya N, Morimura E, Hanafusa T, Shinomura T. Postoperative neuroleptic malignant syndrome that occurred repeatedly in a patient with cerebral palsy. *Paediatr Anaesth*. 2007;17:281-4.
30. Palakurthi HB, Parvin MM, Kaplan S. Neuroleptic malignant syndrome from aripiprazole in an agitated pediatric patient. *Clin Neuropharmacol*. 2007;30:47-51.
31. Erermis S, Bildik T, Tamar M, Gockay A, Karasoy H, Ercan ES. Zuclophenxol-induced neuroleptic malignant syndrome in an adolescent girl. *Clin Toxicol (Phila)*. 2007;45:277-80.
32. Choi-Kain LW, Pope HG. «Atypical» neuroleptic malignant syndrome and the spectrum of malignant cerebrototoxic syndromes. *Harv Rev Psychiatry*. 2007;15:181-6.
33. Mendhekar DN, Duggal HS. Persistent amnesia as a sequel of olanzapine-induced neuroleptic malignant syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2006;18:552-3.
34. Martinez HR, Cantu-Martinez L, Gonzalez HC, Flores L, de L, Villarreal HJ, Onofre-Castillo J. Epilepsy, parkinsonism, and neuroleptic malignant syndrome in a child. *J Child Neurol*. 2006;21:1073-5.
35. Hammerman S, Lam C, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome and aripiprazole. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:639-41.
36. Skarpathiotakis M, Westreich N. NMS after clozapine initiation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44:1101-2.
37. Mane A, Baeza I, Morer A, Lazaro ML, Bernardo M. Neuroleptic malignant syndrome associated with risperidone in a male with early-onset schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;15:844-5.
38. Eymin G, Andresen M, Godoy J, Rada G. [Malignant neuroleptic syndrome and polyserositis associated to clozapine use: report of one case]. *Rev Med Chil*. 2005;133:1225-8.
39. Dew RE, Rosenquist PB, McCall WV. Aripiprazole for agitation in a 13-year-old girl with neuroleptic malignant syndrome. *Int J Adolesc Med Health*. 2005;17:187-8.
40. Chung DS, Kim BN, Cho SC. Neuroleptic malignant syndrome due to three atypical antipsychotics in a child. *J Psychopharmacol*. 2005;19:422-5.
41. Zalsman G, Lewis R, Konas S, Loebstein O, Goldberg P, Burguillo F, et al. Atypical neuroleptic malignant syndrome associated with risperidone treatment in two adolescents. *Int J Adolesc Med Health*. 2004;16:179-82.
42. Spalding S, Alessi NE, Radwan K. Aripiprazole and atypical neuroleptic malignant syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43:1457-8.
43. Leibold J, Patel V, Hasan RA. Neuroleptic malignant syndrome associated with ziprasidone in an adolescent. *Clin Ther*. 2004;26:1105-8.
44. Hanft A, Eggleston CF, Bourgeois JA. Neuroleptic malignant syndrome in an adolescent after brief exposure to olanzapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2004;14:481-7.
45. Abu-Kishk I, Toledano M, Reis A, Daniel D, Berkovitch M. Neuroleptic malignant syndrome in a child treated with an atypical antipsychotic. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004;42:921-5.
46. Berry N, Pradhan S, Sagar R, Gupta SK. Neuroleptic malignant syndrome in an adolescent receiving olanzapine-lithium combination therapy. *Pharmacotherapy*. 2003;23:255-9.
47. Van Maldegem BT, Smit LM, Touw DJ, Gemke RJ. Neuroleptic malignant syndrome in a 4-year-old girl associated with alimemazine. *Eur J Pediatr*. 2002;161:259-61.
48. Ghaziuddin N, Alkhouri I, Champine D, Quinlan P, Fluent T, Ghaziuddin M. ECT treatment of malignant catatonia/NMS in an adolescent: a useful lesson in delayed diagnosis and treatment. *J ECT*. 2002;18:95-8.

49. Ty EB, Rothner AD. Neuroleptic malignant syndrome in children and adolescents. *J Child Neurol.* 2001;16:157-63.
50. Rubio-Gozalbo ME, van Waardenburg DA, Forget PP, Spaapen LJ, Verrips A, Vroomen PC. Neuroleptic malignant syndrome during zuclopenthixol therapy in X-linked cerebral adrenoleukodystrophy. *J Inher Metab Dis.* 2001;24:605-6.
51. Ito T, Shibata K, Watanabe A, Akabane J. Neuroleptic malignant syndrome following withdrawal of amantadine in a patient with influenza A encephalopathy. *Eur J Pediatr.* 2001;160:401.
52. Robb AS, Chang W, Lee HK, Cook MS. Case study. Risperidone-induced neuroleptic malignant syndrome in an adolescent. *J Child. Adolesc Psychopharmacol.* 2000;10:327-30.
53. Sridaran R, Nesbit CE. Acute Dystonia versus neuroleptic malignant syndrome without fever in an eight-year-old child. *Pediatr Emerg Care.* 2017;33:38-40.
54. Schumacher LT, Mann AP, MacKenzie JG. Agitation management in pediatric males with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *J Child. Adolesc Psychopharmacol.* 2016;26:939-43.
55. Jakobsen KD, Bruhn CH, Pagsberg AK, Fink-Jensen A, Nielsen J. Neurological, metabolic, and psychiatric adverse events in children and adolescents treated with aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol.* 2016;36:496-9.
56. Yaman A, Kendirli T, Odek C, Yildiz C, Begde F, Erkol H, et al. Neuroleptic malignant syndrome associated with metoclopramide in a child. *Turk J Pediatr.* 2014;56:535-7.
57. Nabih FO, Benali A, Adali I, Manoudi F, Asri F. [Association of atypical neuroleptics with anticonvulsants and malignant syndrome Report of 2 cases]. *Pan Afr Med J.* 2014;18:220.
58. Moscovich M, Novak FT, Fernandes AF, Bruch T, Tomelin T, Novak EM, et al. Neuroleptic malignant syndrome. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011;69:751-5.
59. Groff K, Coffey BJ. Psychosis or atypical neuroleptic malignant syndrome in an adolescent? *J Child. Adolesc Psychopharmacol.* 2008;18:529-32.
60. Boarati MA, Fu IL. [Use of olanzapine in adolescent with bipolar disorder after neuroleptic malignant syndrome]. *Rev Bras Psiquiatr.* 2008;30:86.
61. Panagariya A, Sharma B, Singh R, Agarwal V, Dev A. The neuroleptic malignant syndrome: a report of 14 cases from North India. *Neurol India.* 2007;55:166-8.
62. Kasantikul D, Kanchanatawan B. Neuroleptic malignant syndrome: a review and report of six cases. *J Med Assoc Thai.* 2006;89:2155-60.
63. Hillis RE, Lee DA. Viral encephalitis complicated by neuroleptic malignant syndrome in a 7-year-old girl. *Pediatr Emerg Care.* 2003;19:99-100.
64. Etain B, Le Heuzey MF, Mouren-Simeoni MC. [Electroconvulsive therapy in the adolescent: clinical considerations apropos of a series of cases]. *Can J Psychiatry.* 2001;46:976-81.
65. Mardomingo MJ. *Tratado de psiquiatría del niño y del adolescente.* Madrid: Díaz de Santos; 2015.
66. Neuhut R, Silva LJR. Neuroleptic malignant syndrome in children and adolescents on atypical antipsychotic medication: A review. *J Child. Adolesc Psychopharmacol.* 2009;19:415-22.
67. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am.* 1993;77:185-202.
68. Fink MTM. *Catatonia. A clinician's guide to diagnosis and treatment.* Cambridge: Cambridge University Press. 2003.
69. Strawn JR, Keck PE Jr, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry.* 2007;164:870-6.
70. Woodbury MM, Woodbury MA. Neuroleptic-induced catatonia as a stage in the progression toward neuroleptic malignant syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1992;31:1161-4.
71. Ghaziuddin N, Kutcher SP, Knapp P, Bernet W, Arnold V, Beitchman J, et al. Practice parameter for use of electroconvulsive therapy with adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004;43:1521-39.
72. Troller JN, Sachdev PS. Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: A review and report of cases. *Aust N Z J Psychiatry.* 1999;33:650-9.