



## REVISIÓN

# Terapia electroconvulsiva como tratamiento del síndrome neuroléptico maligno

Ernesto José Verdura Vizcaíno<sup>a,\*</sup>, Daniel Ballesteros Sanz<sup>a</sup> y Javier Sanz-Fuentenebro<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Médico Residente, Hospital Universitario 12 de Octubre, Área 11 Salud Mental, Madrid, España

<sup>b</sup> Psiquiatra, Hospital Universitario 12 de Octubre, Área 11 Salud Mental, Madrid, España

Recibido el 4 de marzo de 2011; aceptado el 26 de abril de 2011

Disponible en Internet el 2 de julio de 2011

### PALABRAS CLAVE

Síndrome  
neuroléptico maligno  
(SNM);  
Tratamiento;  
Terapia  
electroconvulsiva  
(TEC);  
Hiperpotasemia

### KEYWORDS

Neuroleptic  
malignant syndrome  
(NMS);  
Treatment;  
Electroconvulsive  
therapy (ECT);  
Hyperkalaemia

**Resumen** En la era de los nuevos antipsicóticos, el grave cuadro conocido con el nombre de síndrome neuroléptico maligno (SNM) sigue presentando elevada incidencia y mortalidad. Revisamos su origen, fisiopatología, criterios diagnósticos y de estadificación, tratamiento general y especialmente con terapia electroconvulsiva (TEC), proponiendo un uso menos restrictivo y más ajustado al conocimiento actualizado de esta técnica.

En concreto, consideramos justificado el uso de localizaciones bilaterales de entrada, frecuencia de tres sesiones semanales y cargas calculadas por edad, que aseguren crisis eficaces con respuesta temprana, evitando el uso de estímulos subconvulsivos repetidos al calcular el umbral por titulación. Creemos poco fundamentado el temor al riesgo incrementado de hipertermia maligna en SNM por sustancias empleadas en la anestesia, pero sí justificado emplear relajantes no despolarizantes por el riesgo de hiperpotasemia al exponerse a succinilcolina.

Consideramos finalmente imprescindible familiarizar con la TEC a los otros especialistas implicados en el tratamiento, e incrementar la disponibilidad de la técnica y nuestra formación en ella en el nivel de complejidad actualmente disponible.

© 2011 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Electroconvulsive therapy as treatment for malignant neuroleptic syndrome

**Abstract** In the era of new antipsychotic drugs the severe symptomatology known by the name of neuroleptic malignant syndrome (NMS) continues to have a high incidence and mortality. We review its origin, pathophysiology, diagnostic criteria and staging, particularly with electroconvulsive therapy (ECT), and proposing a less restrictive use and more adjusted to the updated knowledge of this technique.

In particular, we consider the justified use of bilateral lead placement, a frequency of three sessions per week, and loads calculated for age, which would ensure effective seizures with an early response, thus avoiding the use of repeated sub-seizure stimuli to calculate the threshold by titration. We believe there is little evidence on the fear of the risk of increasing malignant

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ernestoverdura@hotmail.com](mailto:ernestoverdura@hotmail.com) (E.J. Verdura Vizcaíno).

hyperthermia in NMS due to the substances used in anaesthesia, but is justified to use non-depolarising relaxants due to the risk of hyperkalaemia on being exposed to succinylcholine.

Finally we believe it is essential to familiarise the other specialists involved in the treatment with ECT, to increase the availability of the technique and our training in this to the currently available complexity.

© 2011 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Se revisó la literatura existente en relación con el síndrome neuroleptico maligno (SNM) mediante una búsqueda bibliográfica realizada en PubMed de los artículos publicados entre 1965 y 2010, incluyéndose artículos en inglés, francés y español, desde casos publicados hasta revisiones narrativas. De todos los artículos encontrados se obtuvo información general. Posteriormente se concretó la búsqueda y se amplió en aquellos artículos en relación al tratamiento del SNM y más en concreto al tratamiento de la terapia electroconvulsiva (TEC) del SNM (). Se revisaron de forma exhaustiva todos los artículos sobre tratamiento de SNM, así como las referencias cruzadas, ampliando la búsqueda a los artículos en los que se revisaba el empleo de diferentes agentes anestésicos en la TEC.

## Síndrome neuroleptico maligno

El actualmente denominado síndrome neuroleptico maligno (SNM) fue descrito inicialmente por Delay en 1960 y denominado por aquel entonces síndrome acinético hipertónico<sup>1</sup>. Se definió como una reacción idiosincrática, poco frecuente, pero potencialmente letal al tratamiento con neurolepticos. A pesar de que tanto la fisiopatología como la clínica de este síndrome se relacionan con reacciones desencadenadas por otros fármacos y tóxicos, y que es posible su conceptualización en el marco más global de catatonía maligna<sup>2-4</sup> (actualmente la APA admite que el SNM es una forma de catatonía maligna con un precipitante tóxico definido), se mantiene en la práctica la definición del DSM IV TR, que lo limita a una reacción adversa acontecida tras el uso de antipsicóticos<sup>5</sup>.

Los datos de incidencia varían notablemente en distintas fuentes, desde el 2,2 al 0,07% de los pacientes tratados con antipsicóticos<sup>6,7</sup>, con una media aceptable en torno al 1%<sup>8</sup>. Aunque la tendencia aparente podría sugerir un descenso en número y gravedad<sup>5</sup> por la generalización del uso de antipsicóticos atípicos, el empleo de dosis menores y tal vez su detección temprana<sup>7</sup>, sigue tratándose de una situación grave, con una mortalidad en torno al 10%<sup>2,7,9</sup>, y probablemente infradiagnosticada en nuestro medio.

El inicial optimismo ante los efectos secundarios de los nuevos antipsicóticos calificados como atípicos se ha ido atenuando también en este tema: aunque parece mantenerse un riesgo menor que con los convencionales, menudean los casos en que los protagonistas del SNM son atípicos<sup>10-13</sup>. Entre los casos de SNM inducidos por antipsicóticos atípicos, posiblemente la clozapina sea el antipsicótico que presenta menor riesgo de desarrollar un SNM por su perfil

farmacodinámico diferente (baja afinidad por los receptores D2 y elevada por los D4 y 5HT 2A, 2C, 6 y 7, H1 y muscarínicos), aunque no se han realizado estudios comparativos de incidencia de SNM con antipsicóticos atípicos que respalden esta hipótesis. Sí se plantea sin embargo una cierta diferencia en la manifestación del SNM inducido por la clozapina respecto del SNM inducido por otros antipsicóticos, diferencia que se objetiva en la menor presencia de rigidez y temblor y mayores alteraciones en la presión arterial y diaforesis, así como la menor probabilidad de que aparezcan síntomas extrapiramidales antes de la aparición de fiebre<sup>14</sup>.

Además del empleo de antipsicóticos, se han descrito otros factores de riesgo, ninguno de ellos con capacidad predictiva en clínica. La agitación, la deshidratación, la deficiencia de hierro, el empleo de contención mecánica y la elevada temperatura ambiental se asocian a riesgo incrementado<sup>15-17</sup>.

El antecedente de SNM en el mismo paciente se recoge en el 15-20% de los casos<sup>18</sup>. Hay pocos datos sobre una posible vulnerabilidad genética al SNM. Se han publicado hallazgos que sugieren que el polimorfismo Taq1 A DRD2 se asocia con predisposición a SNM, tal vez en relación con un mayor bloqueo DRD2. Lo único objetivo es la mayor frecuencia del alelo A1 en pacientes con SNM<sup>18,19</sup>.

En cuanto a la fisiopatología del SNM, hace ya 20 años que Henderson y Wooten propusieron el bloqueo dopaminérgico hipotalámico generador de hipertermia como el determinante central. Existen evidencias prácticas que apoyan este mecanismo: las drogas relacionadas provocan bloqueo dopaminérgico, las drogas empleadas en su tratamiento son pro dopaminérgicas, y los pacientes con lesiones en las vías dopaminérgicas, o bien tras la supresión brusca de tratamiento con L-DOPA, presentan una clínica similar<sup>9</sup>.

Compatible con el mecanismo anterior sería el bloqueo nigroestriatal provocador de extrapiramidalismo, y frontal/mesocortical, posible contribuyente a las alteraciones cognitivas<sup>20</sup>. La elevación de catecolaminas podría relacionarse con una acción directa sobre el eje adrenérgico<sup>21</sup>. En definitiva, son múltiples las alteraciones neuroquímicas y neuroendocrinas que determinarían un síndrome hipermetabólico<sup>3</sup>.

Existen hipótesis en las que se baraja que además de la alteración a nivel central, puede existir un daño directo a nivel muscular, alterando el transporte del Ca en los mioцитos a través del retículo sarcoplásmico; quizás en situaciones de deshidratación, agitación o agotamiento el músculo se vuelve sensible a este posible efecto lesivo de los neurolepticos<sup>7,9</sup>.

Para el diagnóstico de dicho síndrome, la rigidez y la hipertermia son dos síntomas que aparecen mencionados como indispensables en el DSM IV TR<sup>22</sup>, a los que deben

añadirse al menos dos síntomas entre los siguientes: diaforesis, disfagia, temblor, incontinencia, cambios en el nivel de conciencia, mutismo, taquicardia, presión arterial elevada o lábil, leucocitosis y evidencia en laboratorio de daño muscular (CPK entre otros). Además, es preciso excluir que los síntomas se deban a trastorno mental, alteración médica o neurológica u otros tipos de fármacos o sustancias (fenciclidina, entre otras).

Las alteraciones de laboratorio son inespecíficas, y en el 90% de los casos son normales. El estudio del LCR no presenta hallazgos patológicos, la neuroimagen es normal, y el único hallazgo en el EEG es un enlentecimiento generalizado.

En general la clínica se desencadena en los primeros 30 días tras administrar el antipsicótico, el 16% en las primeras 24 h y el 66% en la primera semana<sup>23</sup>, y en la mayoría de los casos la alteración del estado mental y los signos neurológicos preceden a las demás alteraciones<sup>18</sup>. Se debe tener en cuenta que si el antipsicótico es depot, este período se puede prolongar. En el caso de que se resuelva espontáneamente tras la retirada del antipsicótico, habitualmente lo hace en los primeros 30 días, recuperándose el 63% en la primera semana. En algunos pacientes la catatonía y el parkinsonismo pueden persistir semanas después de la resolución metabólica<sup>7</sup>.

El SNM es un diagnóstico de exclusión. Entre los diversos cuadros cuya presentación puede ser similar destacaremos la encefalitis viral, que difiere en la presencia de importante cefalea, signos meníngeos, alteraciones de laboratorio (LCR) y neuroimagen<sup>6</sup>. Cuadros psicóticos extremos, como la manía estuporosa o la catatonía maligna, resultan indistinguibles en una cuarta parte de los casos, conceptualizándose el SNM como una forma de catatonía maligna inducida por drogas<sup>2,5,8,24-26</sup>. Las medidas serán similares: retirar los antipsicóticos por ineficaces y emplear la TEC como indicación idónea, ya que el empleo de TEC y benzodiazepinas (BDZ) es el tratamiento de elección en la catatonía maligna, así como en SNM graves o prolongados.

Los ictus pueden presentarse con hipertermia, confusión, taquicardia y taquipnea, y puede ser difícil distinguirlos en pacientes psiquiátricos que reciben antipsicóticos. Algunos casos de estatus epiléptico no convulsivo también llegan a parecer un SNM.

Los bloqueantes dopaminérgicos no empleados como antipsicóticos (antieméticos) o la retirada de sustancias dopaminérgicas (amantadina, L Dopa) pueden provocar un auténtico SNM sin antipsicóticos. Drogas serotoninérgicas como ISRS, ADT, IMAO (incluido el linezolid) y triptanes pueden causar un síndrome serotoninérgico, que suele presentarse como un cuadro de delirium agitado, aunque en muchos casos simula un SNM.

Algunas sustancias, como cocaína y anfetaminas (MDMA), pueden provocar SNM-like. La intoxicación por alucinógenos, abstinencia enólica o de sedantes puede provocar síntomas similares a SNM, y el riesgo aumenta en pacientes con dependencia enólica cuando están recibiendo tratamiento con tiapride o droperidol<sup>9</sup>. También es necesario diferenciarlo de la hipertermia maligna (HM) intraoperatoria por fármacos (succinilcolina, anestésicos inhalados)<sup>7,26</sup>.

## Tratamiento del síndrome neuroleptico maligno

Como medida inicial se debe retirar el fármaco que lo ha precipitado e iniciar terapia de soporte individualizada. El algoritmo propuesto por Woodbury<sup>27</sup> en 1992 puede resultar orientativo (tabla 1). La rehidratación y la regulación de las alteraciones iónicas deben ser objetivos fundamentales, y se pueden emplear medidas para disminuir la intensidad y la duración de la hipertermia. Se han descrito diversas causas de muerte: arritmias cardíacas, IAM, neumonía aspirativa, TEP, neumonía nosocomial y fallo renal mioglobinérgico entre las más frecuentes, por lo que deben monitorizarse las funciones cardíaca, respiratoria y renal, proporcionando las medidas de soporte necesarias, así como prevenir las coagulopatías.

En cuanto al tratamiento farmacológico, en ocasiones es suficiente con el cese de la administración del fármaco que lo ha desencadenado, pero a menudo serán necesarias actuaciones complementarias en una gradación proporcional a la gravedad<sup>27,28</sup>.

El primer paso habitualmente propuesto son las BDZ. Aunque con resultados contradictorios, en casos leves y moderados, tanto por vía oral como parenteral (lorazepam, 1-2 mg) podrían disminuir los síntomas y acelerar la recuperación<sup>29</sup>.

La segunda línea de tratamiento farmacológico son los agonistas dopaminérgicos. La amantadina y la bromocriptina aparecen en series de casos y metaanálisis como fármacos que aceleran la recuperación y disminuyen la mortalidad, solos o en combinación. La dosis de amantadina que se suele emplear oscila entre 200 y 400 mg/día divididos en varias tomas, administrada de forma oral o por sonda nasogástrica. La bromocriptina (2,5 mg orales 2-3 veces al día, llegando a 45 mg como máximo) puede empeorar la psicosis subyacente y provocar hipotensión; además puede precipitar vómitos, con lo cual incrementa el riesgo de aspiración en pacientes con bajo nivel de conciencia<sup>30,31</sup>.

En casos en los que el SNM cursa con vómitos y acalasia se ha descrito un posible tratamiento con apomorfina, ante la dificultad de administrar bromocriptina y amantadina oral. En los casos revisados, la apomorfina, un agonista D2 utilizado en la enfermedad de Parkinson y en la disfunción sexual, se administró en una dosis subcutánea de 2 mg cada 3 h durante 3 días, y de 2 mg cada 6 h durante 2 días<sup>32</sup>.

También en casos severos se emplea el dantroleno, que inhibe la liberación de Ca desde el retículo sarcoplasmático, actuando como relajante muscular. Se emplea de forma exitosa en casos de HM secundaria a agentes anestésicos. Solo se debe emplear en casos de rigidez severa, hipertermia e hipermetabolismo. La hipertermia y la rigidez suelen desaparecer de forma rápida, sin embargo la retirada precoz del fármaco puede hacer que reaparezcan.

Se administra de forma intravenosa a dosis de 1-2,5 mg/kg inicialmente, seguido de 1 mg/kg cada 6 h, pasando a vía oral en pocos días, si responde. Otra opción es la infusión intravenosa continua de dantroleno, que parece ser eficaz en pacientes con SNM grave con fallo renal agudo. Presenta riesgo de hepatotoxicidad a partir de 10 mg/kg/día.

Tabla 1 Algoritmo propuesto para terapia de soporte individualizada

Estadio de Woodbury	Presentación clínica	Tratamiento de soporte	Intervenciones de primera línea	Intervenciones de segunda línea
Estadio I: parkinsonismo inducido por fármacos	Rigidez, temblor	Reducir o cambiar el APS	Fármacos anticolinérgicos	
Estadio II: catatonía inducida por fármacos	Rigidez, mutismo, estupor	Suspender, reducir o cambiar APS	Lorazepam (1-2 mg im o cada 4-6 h)	
Estadio III: SNM moderado o temprano	Rigidez moderada, catatonía o confusión, $T_a \leq 38^\circ\text{C}$ , FC 100-120 lpm	Suspender APS, monitorizar cuidadosamente la progresión, corregir los factores de riesgo	Lorazepam (1-2 mg im o cada 4-6 h)	
Estadio IV: SNM moderado	Rigidez moderada, catatonía o confusión, $T_a 38-40^\circ\text{C}$ , FC 100-120 lpm	Suspender APS, manejo de sueroerapia, iniciar medidas de enfriamiento, corregir los factores de riesgo	Lorazepam (1-2 mg im o cada 4-6 h), bromocriptina (2,5-5 mg vo/SNG cada 8 h) o amantadina (100 mg vo/SNG cada 8 h)	Considerar TEC (6-10 sesiones bilaterales)
Estadio V: SNM grave	Rigidez severa, catatonía o coma, $T_a \geq 40^\circ\text{C}$ , FC >120 lpm	Suspender APS, manejo de sueroerapia, iniciar medidas de enfriamiento, corregir los factores de riesgo, proveer cuidados intensivos	Dantroleno (1-2,5 mg/kg de peso iv cada 6 h durante 48 h) combinado con bromocriptina (2,5-5 mg vo/SNG cada 8 h) o amantadina (100 mg vo/SNG cada 8 h)	Considerar TEC (6-10 sesiones bilaterales)

Adaptada de Woodbury<sup>27</sup>.FC: frecuencia cardíaca;  $T_a$ : temperatura; APS: antipsicóticos; vo: vía oral; iv: intravenoso; SNG: sonda nasogástrica; TEC: terapia electroconvulsiva; SNM: síndrome neuroléptico maligno.

El uso de dantroleno, comparado con el tratamiento exclusivamente de soporte, presenta menor tiempo de recuperación y menor mortalidad<sup>25,26</sup>, aunque algunos trabajos resultan contradictorios<sup>33</sup>.

Existen casos publicados en los que se ha usado con buena respuesta valproato intravenoso (250 mg el primer día y 250 mg cada 12 h a partir del segundo día); los niveles en sangre tras dos semanas fueron de 87  $\mu\text{g}/\text{ml}$ <sup>34</sup>.

## Terapia electroconvulsiva en el síndrome neuroléptico maligno

En general, se considera que los efectos de los tratamientos farmacológicos aparecen en los primeros días; si en estos el fármaco no es eficaz, es improbable que lo sea<sup>7,9,26,35</sup>. En este punto es donde cobra protagonismo la TEC, que parece resultar eficaz no solo en situaciones graves sino muy evolucionadas en el tiempo, con franca disminución de la mortalidad<sup>36</sup>. A pesar de la línea de resistencia tradicional al empleo de TEC, hoy en día se tienen suficientes datos que la convierten en la segunda línea de tratamiento en el SNM<sup>14</sup>.

Hermesh<sup>37</sup> y su grupo fueron los primeros en describir en 1987 un caso de SNM que respondía a TEC. Posteriormente Scheftner y Shulman<sup>38</sup> en 1992 y Trollor et al<sup>39</sup> en 1999, con series de casos, lo proponen como una modalidad de tratamiento efectivo cuando los fármacos no resultan eficaces. Scheftner publicó respuestas con una latencia de menos de 72 h tras la primera sesión, mientras que Trollor encontró mejoría en general a partir de la sexta sesión de TEC<sup>39,41</sup>.

Se describen situaciones en las que se postula la TEC como primera opción terapéutica, sin esperar a comprobar la eficacia del tratamiento farmacológico. Se trataría por un lado de casos severos y con grave riesgo de complicaciones, pero también cuando no se puede excluir el diagnóstico de catatonía letal, o en los casos en que, resuelto el cuadro metabólico agudo del SNM, persisten síntomas motores parkinsonianos o catatoniformes<sup>7</sup>. Una última indicación que se propone para indicar la TEC tempranamente sería la de los casos en que la depresión psicótica es la enfermedad de base<sup>39,41</sup>.

La TEC disminuye la mortalidad en estas situaciones. En los referidos como casos severos, la probabilidad de éxito del tratamiento farmacológico es escasa. En el caso de que predominen o persistan los síntomas motores/catatónicos, recordemos que hemos aludido a que el SNM se vincula con el concepto de catatonía letal. Teniendo en cuenta que guías de consenso conservadoras como la del Royal College sobre TEC de 2005<sup>42</sup> defienden que la TEC es el tratamiento de elección de la catatonía maligna, cuando se plantee el diagnóstico diferencial o la contextualización en este marco global según el predominio sintomático parece lógico comenzar el tratamiento con TEC.

Las cifras de eficacia son variables, escasas y difícilmente interpretables partiendo de la heterogeneidad conceptual y de la variabilidad de los tratamientos.

Addonizio et al<sup>43</sup> obtuvieron datos positivos con TEC en 43 de sus pacientes. Trollor et al<sup>39</sup> revisaron 46 casos de la literatura y 9 pacientes propios. En 31 casos (56%) el TEC se empleó después del fracaso del tratamiento farmacológico, mientras que en 40 (73%) casos fue la primera opción terapéutica. La recuperación completa se observó en 25 casos

(63%), la recuperación parcial en 11 casos (26%), beneficiándose del tratamiento un total de 36 pacientes (90%)<sup>43,44</sup>.

A la pregunta que, como señala Reid<sup>45</sup>, se plantea de forma particularmente insistente cuando se habla de TEC, referente a su mecanismo de acción en el SNM, no existe una respuesta evidente; sin embargo, los datos hasta ahora recogidos parecen apuntar en la dirección de un mecanismo basado en el incremento de la sensibilidad a la neurotransmisor dopamina quizás incrementando también su liberación, que lo vincularía a su tradicional uso en el parkinsonismo evolucionado<sup>14</sup>. También parece que potencia la transmisión serotoninérgica y noradrenérgica<sup>44</sup>.

Sin embargo, la TEC en el SNM no está exenta de riesgos. Como principales, tanto por su severidad como por su frecuencia, se recogen las complicaciones cardiovasculares por la TEC, la HM por sustancias empleadas en la anestesia y la hiperpotasemia<sup>32</sup>.

Recordemos que, tras el estímulo eléctrico, tanto la presión arterial como la frecuencia cardíaca caen inicialmente para luego volver a remontar. El estímulo vagal desencadenado provoca bradicardia, en ocasiones períodos de asistolia o incluso silencio eléctrico<sup>43</sup>; esto es rápidamente reemplazado por una taquicardia secundaria a estímulo hipotalámico, lo que, al incrementar el trabajo cardíaco y disminuir el aporte de oxígeno por la menor duración del tiempo de diástole, puede conllevar un accidente isquémico y diversos tipos de arritmias<sup>46,47</sup>.

Si además se emplean estímulos subconvulsivos, se pueden provocar largos períodos de bradicardia, argumento a menudo empleado por los detractores del método de titulación en el cálculo individualizado de la carga inicial<sup>47-50</sup>. El riesgo de asistolia se incrementa con el empleo de betabloqueantes, y para atenuar la bradicardia, tal vez de modo excesivamente sistemático, se emplea atropina.

Se trataría, pues, de factores de riesgo cardiovascular incrementado para cardiopatas previos. En 2000, Brodaty et al<sup>51</sup> no relacionaban el número y la severidad de efectos adversos cardiovasculares con la edad. La mayor parte de las alteraciones cardiovasculares son transitorias. Zielinski et al<sup>52</sup> publicaron en 1993 que la TEC se puede emplear de forma bastante segura en pacientes con enfermedad cardíaca severa. La APA<sup>21</sup> defendía en 2001 la seguridad del empleo de la TEC en la mayoría de pacientes cardiovasculares. No hemos encontrado datos concretos sobre riesgo cardiovascular incrementado con TEC en SNM.

El riesgo de HM por sustancias empleadas en la anestesia de la TEC es un tema controvertido que parte de las semejanzas clínicas entre ambos cuadros<sup>53</sup>, pero no se corresponde con las distintas patogenias de ambos, ni se confirma con datos clínicos o experimentales<sup>50</sup>. Así, mientras, como hemos recogido, las alteraciones del SNM derivan de la acción esencialmente central por hipoactividad dopaminérgica, la HM se plantea como un trastorno familiar por déficit de inositol 1,4,5 trifosfato fosfatasa, que supondría un riesgo de hipercontractilidad de la fibra muscular ante la exposición a sustancias como halotano, cafeína o relajantes musculares despolarizantes como la succinilcolina, pero no con antipsicóticos.

Los contradictorios datos de estudios *in vitro*<sup>54-57</sup> con fibras musculares de pacientes con HM y SNM, que

compartirían una hipercontractilidad ante la administración de halotano frente a controles sanos, pueden interpretarse como un riesgo que justificaría la exclusión en pacientes afectos de SNM de ciertos fármacos anestésicos con riesgo de desencadenar HM. Sin embargo, otros autores<sup>58</sup> proponen una lectura diferente de los hallazgos: el tejido muscular sensibilizado de pacientes que han sufrido ambos cuadros desarrollaría una respuesta anómala al verse expuesto (*in vitro*) a sustancias como el halotano, sin que exista conexión entre SNM e HM.

La alternativa que se plantea a la habitual succinilcolina cuando se considera ese hipotético riesgo compartido<sup>59,60</sup>, descartada la opción de no emplear relajantes por los riesgos conocidos de la convulsión no modificada<sup>9,37</sup>, son los relajantes no despolarizantes. Se ha empleado el vecuronio, el atracurio y el mivacurio<sup>8,61,62</sup>, pero tampoco son opciones inocuas: el uso de este tipo de relajantes prolonga significativamente el tiempo de anestesia requerida, y por tanto la dosis de anestésico, con el aumento de riesgos proporcional.

El empleo de succinilcolina se ha relacionado también con riesgo de hiperpotasemia en varias alteraciones neuromusculares, como miopatías, lesiones musculares traumáticas o daño muscular tóxico<sup>57,59,62-64</sup>. Si asumimos que la rigidez está presente en el SNM y que esta conlleva un daño de fibras musculares llegando a la posible mionecrosis, así como el hipotético daño directo desencadenado por neurolépticos en las fibras musculares vulnerables, y en consecuencia liberación de potasio al líquido extracelular por alteraciones de membrana, se debe considerar el posible riesgo de emplear relajantes musculares despolarizantes, como succinilcolina, ya que su mecanismo implica una despolarización de las fibras musculares masiva con la necesaria entrada de Na del medio externo y salida de K para lograr la extenuación y la relajación final del miocito tras un estímulo exagerado. La suma de ambos factores puede elevar los niveles de K en sangre hasta cifras que podrían ser arritmógenas. La alternativa serían los relajantes musculares no despolarizantes (atracurio, vecuronio, mivacurio...), que no provocarían esa salida masiva de potasio<sup>8</sup>.

Una alternativa que solucionaría el problema del efecto prolongado de los relajantes no despolarizantes, utilizados como sustitutos de la succinilcolina en la TEC del SNM, es la utilización conjunta del sugammadex, reversor específico y reversible del rocuronio. Introducido de manera reciente en el mercado, permite acabar con la relajación muscular de manera rápida y sin los efectos adversos de los inhibidores de la acetilcolinesterasa. Los únicos inconvenientes serían su elevado precio, así como su contraindicación en la insuficiencia renal severa<sup>65</sup>.

Los aspectos técnicos específicos sobre la forma de aplicación de la TEC en el SNM (al igual que en otras situaciones salvo, tal vez, los cuadros depresivos) no se basan en pruebas sino en consensos intuitivos. En general se proponen actuaciones enérgicas, con localizaciones bilaterales, cargas elevadas claramente supraumbral, y series largas, justificadas en que la gravedad del cuadro tratado compensa los riesgos asumidos<sup>66</sup>.

La discusión todavía abierta hoy sobre la localización de los electrodos<sup>67</sup> tiene sentido a nivel de investigación, pero existe un consenso claro en clínica para dejar de lado el posible mayor riesgo de afectación cognitiva con

localizaciones bitemporales, y aprovechar su respuesta más segura y rápida cuando existe riesgo vital<sup>42,67</sup>.

En el mismo sentido, la frecuencia de aplicación de tres semanales (práctica estándar en la mayoría de los países) frente a dos asegura una respuesta precoz con un nivel de riesgo asumible dada la gravedad de la situación<sup>42</sup>.

Aunque somos partidarios del cálculo del umbral por titulación como norma general, en situaciones como la presente, con urgencia de respuesta y riesgo médico incrementado, creemos justificada la excepción que se recoge incluso en criterios como los del Royal Collage británico de 2004<sup>42</sup>. Emplearemos un cálculo de carga en función de edad (método de la «mitad de la edad» de Petrides y Fink)<sup>68</sup>, considerando otras posibles variables clínicas o farmacológicas, evitando el uso de estímulos subconvulsivos repetidos y la prolongación de las sesiones inevitables al calcular el umbral por titulación.

Con cierta controversia se ha planteado el uso de «Multiple TEC», que consiste en repetir en una misma sesión anestésica 2-3 estimulaciones eficaces. McKinney y Kellner<sup>69</sup> recogen una heterogénea serie de casos que sugiere la eficacia de repetir la estimulación en una misma sesión de anestesia. A destacar que, como señala Ray<sup>66</sup>, este método es diferente del definido por Maletzky<sup>70</sup> en 1981, llamado MMECT, en el que se realizaban de 4 a 6 convulsiones de forma rutinaria por sesión. La evidencia que existe actualmente en relación a la repetición de 2-3 estimulaciones en la misma sesión anestésica solo se ve respaldada por publicaciones de series de casos, por lo que no se suele emplear en la práctica habitual.

La respuesta de la TEC suele darse tempranamente, generalmente a partir de seis sesiones. Ni el sexo, ni la edad, ni el diagnóstico psiquiátrico u otros predicen la respuesta a la TEC<sup>37</sup>. En general, las recomendaciones son de seis a diez sesiones, si es preciso diarias, manteniendo el mínimo de seis aunque exista respuesta antes, para así minimizar el riesgo de recaída. El frecuente uso de BDZ en el SNM puede suponer una elevación del umbral que precisará ajustes de carga, anestésicos como el etomidato, o reversión con flumazenilo<sup>8</sup>. Generalmente se recomienda mantener las BDZ durante la aplicación de la TEC en el SNM ya que, a pesar de elevar el umbral convulsivo, parece existir un efecto sinérgico beneficioso con la TEC que acelera la recuperación del SNM<sup>71</sup>.

Finalmente, una vez resuelto el SNM se plantea el hecho de restablecer el tratamiento antipsicótico, proponiéndose un plazo orientativo de 2 semanas de espera<sup>7</sup>. Se recomienda comenzar con dosis bajas y antipsicóticos de baja potencia o atípicos e ir titulando, siendo la clozapina el agente de elección, en base a su menor afinidad D2<sup>34</sup>. A pesar de las precauciones, la reanudación de fármacos antipsicóticos tras un SNM se asocia con un 30% de recaída.

Una alternativa a la reanudación de antipsicóticos en pacientes con elevado riesgo de recaída de SNM<sup>41,43</sup> sería el empleo de TEC a modo de mantenimiento en pacientes resueltos con esta medida, o incluso tras una resolución con tratamiento farmacológico.

## Conclusiones

El SNM es un cuadro probablemente infradiagnosticado en sus formas leves y con riesgo de ser confundido en los casos

graves, sigue existiendo en la era de los nuevos antipsicóticos y mantiene una mortalidad del 10%. Además de plantear tempranamente el diagnóstico y manejar con fluidez los fármacos habituales, insistimos en considerar apropiadamente la TEC, tanto en momento como en técnica.

La gravedad de estas situaciones sugiere una indicación temprana y una técnica que asegure su eficacia desde el primer momento. Proponemos localizaciones bitemporales de entrada, frecuencia de tres semanales y cargas claramente supraumbral, que aseguren crisis eficaces con respuesta temprana durante al menos seis sesiones.

Es preciso asimismo establecer una rigurosa coordinación con el equipo anestésico, considerando juiciosamente el riesgo cardiovascular incrementado e individualizando el uso de atropina y de betabloqueantes. Creemos poco fundamentado el temor al riesgo incrementado de HM en SNM por sustancias empleadas en la anestesia, pero sí justificado emplear relajantes no despolarizantes por el riesgo de hiperpotasemia al exponerse a succinilcolina<sup>8</sup>.

Consideramos finalmente imprescindible familiarizar con la TEC a los otros especialistas implicados en el tratamiento, e incrementar la disponibilidad de la técnica y nuestra formación en ella acorde con el nivel de complejidad actualmente disponible.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Caroff SN. The neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry*. 1980;41:79-83.
2. Mann SC, Caroff SN, Bleier HR, Welz WK, Kling MA, Hayashida M. Lethal catatonia. *Am J Psychiatry*. 1986;143:1374-81.
3. Fink M. Neuroleptic malignant syndrome and catatonia: one entity or two? *Biol Psychiatry*. 1996;39:1-4.
4. Fink M, Taylor MA. *Catatonia: A Clinician's Guide to Diagnosis and Treatment*. Cambridge: Cambridge University Press; 2003.
5. Fink M. Catatonia: A syndrome appears, disappears, and is rediscovered. *Can J Psychiatry*. 2009;54:437-45.
6. Stubner S, Rustenbeck E, Grohmann R, Wagner G, Engel R, Neundorfer G, et al. Severe and uncommon involuntary movement disorders due to psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry*. 2004;37 Suppl 1:554-64.
7. Strawn JR, Keck Jr PE, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 2007;164:870-6.
8. Zisselman MH, Jaffe RL. ECT in the treatment of a patient with catatonia: Consent and complications. *Am J Psychiatry*. 2010;167:127-32.
9. Adnet P, Lestavel P, Krivosic-Horber R. Neuroleptic malignant syndrome. *Br J Anaesth*. 2000;85:129-35.
10. Duggal HS. Possible neuroleptic malignant syndrome associated with paliperidone. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007;19:477-8.
11. Kopf A, Köster J, Schulz A, Krömker H, Becker T. Life threatening neuroleptic malignant syndrome due to olanzapine. *Psychiatr Prax*. 2003;30:279-82.
12. Mishra B, Mishra B, Sahoo S, Arora M, Khess CR. Atypicality in presentation of neuroleptic malignant syndrome caused by olanzapine. *Indian J Med Sci*. 2007;61:570-3.
13. Marshall PB, Mellman TA, Nguyen SX. Neuroleptic malignant syndrome with the addition of aripiprazole to olanzapine. *Am J Psychiatry*. 2008;165:1488-9.

14. Trollor JN, Chen X, Sachdev PS. Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotic drugs. *CNS Drugs*. 2009;23:477-92.
15. Keck Jr PE, Pope Jr HG, Cohen BM, McElroy SL, Nierenberg AA. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46:914-8.
16. Rosebush PI, Mazurek MF. Serum iron and neuroleptic malignant syndrome. *Lancet*. 1991;338:149-51.
17. Lee JW. Serum iron in catatonia and neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry*. 1998;44:499-507.
18. Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. En: Mann SC, Caroff SN, Keck PE, Lazarus A, editores. *Neuroleptic Malignant Syndrome and Related Conditions*. 2nd ed. American Psychiatric Publishing; 2003:1-44.
19. Suzuki A, Kondo T, Otani K, Mihara K, Yasui-Furukori N, Sano A, et al. Association of the TaqI A polymorphism of the dopamine D<sub>2</sub> receptor gene with predisposition to neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1714-6.
20. Gurrera RJ. Sympathoadrenal hyperactivity and the etiology of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 1999;156:169-80.
21. Feibel JH, Schiffer RB. Sympathoadrenomedullary hyperactivity in the neuroleptic malignant syndrome: a case report. *Am J Psychiatry*. 1981;138:1115-6.
22. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
23. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Psychopharmacol Bull*. 1988;24:25-9.
24. Levenson JL. Medical aspects of catatonia. *Prim Psychiatry*. 2009;16:23-6.
25. Taylor MA, Fink M. Catatonia in psychiatric classification: a home of its own. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1233-41.
26. Pelonero AL, Levenson JL, Pandurangi AK. Neuroleptic malignant syndrome: a review. *Psychiatr Serv*. 1998;49:1163-72.
27. 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.
28. Davis JM, Caroff SN, Mann SC. Treatment of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr Ann*. 2000;30:325-31.
29. Francis A, Koch M, Chandragiri S, Rizvi S, Petrides G. Is lorazepam a treatment for neuroleptic malignant syndrome? *CNS Spectr*. 2000;5:54-7.
30. Sakkas P, Davis JM, Janicak PG, Wang ZY. Drug treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Psychopharmacol Bull*. 1991;27:381-4.
31. Rosenberg MR, Green M. Neuroleptic malignant syndrome: review of response to therapy. *Arch Intern Med*. 1989;149:1927-31.
32. Iattanzi L, Mungai F, Romano A, Bonuccelli U, Cassano GB. Subcutaneous Apomorphine for neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1450-1.
33. Reulbach U, Dutsch C, Biermann T, Sperling W, Thuerauf N, Kornhuber J, et al. Managing an effective treatment for neuroleptic malignant syndrome. *Crit Care*. 2007;11:R4.
34. Tadke RR, Suryavanshi P. Use of intravenous valproate in a patient with neuroleptic malignant syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2006;18:131-2.
35. Susman VL. Clinical management of neuroleptic malignant syndrome. New York Presbyterian Hospital, Westchester Division, USA. *Psychiatr Q*. 2001;72:325-36.
36. Trimble MR, Krishnamoorthy E. The use of ECT in neuropsychiatric disorders. En: Scott AIF, editor. *The ECT Handbook*. 2nd ed. Glasgow: Bell and Bain Limited; 2005. p. 47-57.
37. Hermesh H, Aizenberg D, Weizman A. A successful electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome. *Acta Psychiatr Scand*. 1987;75:237-9.
38. Scheftner WA, Shulman RB. Treatment choice in neuroleptic malignant syndrome. *Convuls Ther*. 1992;8:267-79.
39. Trollor JN, Sachdev PS. Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases. *Aust N Z J Psychiatry*. 1999;33:650-9.
40. Patel AL, Shaikh WA, Khobragade AK, Soni HG, Joshi AS, Sahastrabudhe GS. Electroconvulsive therapy in drug resistant neuroleptic malignant syndrome. *J Assoc Physicians India*. 2008;56:49-50.
41. Adityanjee DP. Role of electroconvulsive therapy in neuroleptic malignant syndrome. *Acta Psychiatr Scand*. 1987;76:603-4.
42. Fear CF. The use of ECT in the treatment of schizophrenia and catatonia. En: Scott AIF, editor. *The ECT Handbook*. 2nd ed. Glasgow: Bell and Bain Limited; 2005. p. 30-47.
43. Addonizio G, Susman VL, Roth SD. Neuroleptic malignant syndrome: Review and analysis of 115 cases. *Biol Psychiatry*. 1987;22:1004-20.
44. Ozer F, Meral H, Aydin B, Hanoglu L, Aydemir T, Oral T. Electroconvulsive therapy in drug-induced psychiatric states and neuroleptic malignant syndrome. *J ECT*. 2005;21:125-7.
45. Reid IC. How does ECT work? En: Scott AIF I, editor. *The ECT Handbook*. 2nd ed. Glasgow: Bell and Bain Limited; 2005. p. 201-203.
46. Abrams R. *Electroconvulsive Therapy*. 4rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2002.
47. Benbow SM. Adverse effects of ECT. En: Scott AIF, editor. *The ECT Handbook*. 2nd ed. Glasgow: Bell and Bain Limited; 2005. p. 170-5.
48. Poulet E, Auriacombe M, Tignol J. Seizure threshold and ECT. Importance for good clinical practice of ECT. *Encephale*. 2003;29:99-107.
49. Rosa MA, Rosa MO, Daltio CS, Abreu LN, Marcolin MA. Open trial on the efficacy of right unilateral electroconvulsive therapy with titration and high charge. *J ECT*. 2006;22:237-9.
50. Scott A. To reestimate or not in dose titration. *J ECT*. 2008;24:294.
51. Brodaty H, Hickie I, Mason C, Prenter L. A prospective follow-up study of ECT outcome in older depressed patients. *J Affect Disord*. 2000;60:101-11.
52. Zielinski RJ, Roose SP, Devanand DP, Woodring S, Sackeim HA. Cardiovascular complications of ECT in depressed patients with cardiac disease. *Am J Psychiatry*. 1993;150:904-9.
53. Caroff SN, Rosenberg H, Fletcher JE, Heineman-Patterson TD, Mann SC. Malignant hyperthermia susceptibility in neuroleptic malignant syndrome. *Anaesthesiology*. 1987;67:20-5.
54. Weiner RD, Fink M, Hammersley DW, Small IF, Moench IF. *The practice of electroconvulsive therapy: recommendations for treatment*. American Psychiatric Association. Committee on Electroconvulsive Therapy. Washington D.C.: American Psychiatric Association; 2001.
55. Denborough MA, Collins SP, Hopkinson DL. Rhabdomyolysis and malignant hyperpyrexia. *British Medical Journal*. 1984;28:1878.
56. Araki M, Takagi A, Higuchi I, Sugita H. Caffeine contracture in neuroleptic malignant syndrome [abstract]. *Muscle and Nerve*. 1988;9:221.
57. Tollefson G. A case of neuroleptic malignant syndrome: in vitro muscle comparison with malignant hyperthermia. *J Clin Psychopharmacol*. 1982;1:266-70.
58. Grigg JR. Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia. *Am J Psychiatry*. 1988;145:9.
59. Welch CA, Drop LJ. Cardiovascular effects of ECT. *Convuls Ther*. 1989;5:35-43.
60. Vallance H, McConachie I. Neuroleptic malignant syndrome and ECT. *Br J Hosp Med*. 1993;49:50.
61. Sakamoto A, Hoshino T, Suzuki H, Kimura M, Ogawa R. Repeated propofol anesthesia for a patient with a history of neuroleptic malignant syndrome. *J Nippon Med Sch*. 1999;66:262-5.

62. Weller M, Kornhuber J. Pathophysiology and therapy of malignant neuroleptic syndrome. *Nervenarzt*. 1992;63: 645–55.
63. Brit B. Malignant hyperthermia. *Can Anaestb Soc*. 1985;32:666.
64. Grigg JR. Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia. *Am J Psychiatry*. 1988;145:1175.
65. Fernández Meré LA, Alvarez-Blanco M. Sugammadex, a novel drug for neuromuscular blockade reversal. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2010;57:95–102.
66. Ray LT. Multiple ECT for neuroleptic malignant syndrome. *J ECT*. 1999;15:284–5.
67. Kellner C, Knapp R, Husain M, Rasmussen K, Sampson S, Cullum M, et al. Bifrontal, bitemporal and right unilateral electrode placement in ECT: randomised trial. *Br J Psychiatry*. 2010;196:226–34.
68. Petrides G, Fink M. The “half-age” stimulation strategy for ECT dosing. *Convuls Ther*. 1996;12:138–46.
69. McKinney P, Kellner C. Multiple ECT late in the course of neuroleptic malignant syndrome. *Convulsive Therapy*. 1997;13:269–73.
70. Maletzky BM. Conventional and multiple-monitored electroconvulsive therapy. A comparison in major depressive episodes. *J Nerv Ment Dis*. 1986;174:257–64.
71. Casamassima F, Lattanzi L, Perlis RH, Litta A, Fui E, Bonuccelli U, et al. Neuroleptic malignant syndrome: Further lessons from a case report. *Psychosomatics*. 2010;51:349–54.