

Universidad Católica de Santa María

Facultad de Medicina Humana

Escuela Profesional de Medicina Humana



**“FRECUENCIA DEL SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA
DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO DE AREQUIPA
EN LOS AÑOS 2008 – 2017”**

Tesis presentada por el Bachiller:

Vilca Díaz, Alfredo Manuel

Para optar el Título Profesional de:

Médico Cirujano

Asesor: Dr. Alvarado Dueñas, Ervis

Arequipa - Perú

2018



Universidad Católica de Santa María

(51 54) 382038 Fax:(51 54) 251213 ✉ ucsm@ucsm.edu.pe 🌐 http://www.ucsm.edu.pe Apartado: 1350

AREQUIPA - PERÚ

INFORME DICTAMEN BORRADOR DE TESIS

DECRETO N° 134 - FMH-2017

Visto el Borrador de Tesis titulado:

"FRECUENCIA DEL SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO DE AREQUIPA EN LOS AÑOS 2013 - 2017"

Presentado por el (la) Sr. (ta):

ALFREDO MANUEL VILCA DIAZ

Nuestro dictamen es:

FAVORABLE

OBSERVACIONES:

SE REALIZARON LAS CORRECCIONES RESPECTIVAS

Arequipa, *09. Marzo 2018.*

GOBIERNO REGIONAL DE AREQUIPA
GERENCIA REGIONAL DE SALUD
HOSPITAL III GOYNECHE

JM
Dr. Juan Manuel Zevallos Rodriguez

PSIQUIATRA
C.M.P. 033303 - R.N.E. 23185
DR. JUAN MANUEL ZEVALLOS
RODRIGUEZ

JA
DR. JOSÉ ALVARADO ACO

Dr. José E. Alvarado Aco
MEDICO PSIQUIATRA
R.N.E. 0806 - C.M.P. 14061

RJB
DR. RICARDO JAVIER IBÁÑEZ BARREDA

Dr. Ricardo Ibáñez Barreda
MEDICO PSIQUIATRA
C.M.P. 37542 - R.N.E. 23185

DEDICATORIA

A Dios por tanto amor.

A mis queridos padres Alfredo y Carmen, quienes me apoyaron en todo momento.



INTRODUCCIÓN

El Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) se caracteriza por una rigidez muscular severa, hipertermia, confusión e inestabilidad autonómica. Su etiología sigue siendo un enigma. Puede aparecer a cualquier edad y se ha relacionado principalmente con el consumo de fenotiazinas y butirofenonas, en presentaciones parenterales.

Las manifestaciones clínicas se han atribuido al bloqueo de los receptores dopaminérgicos, al aumento de la termogénesis a nivel hipotalámico y al daño muscular causado por la contractura prolongada, que puede provocar rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda. Se requiere, habitualmente, la presencia de factores precipitantes para el desarrollo del cuadro. Estos pueden ser tanto del huésped como del agente o agentes implicados, siendo los principales la presencia de enfermedad cerebral orgánica previa, la deshidratación, malnutrición, coexistencia de enfermedades febriles o debilitantes asociadas, las modificaciones recientes en la dosis de antipsicóticos y el uso de medicación intramuscular y depot.

Se pretende destacar la importancia de mantener una alta sospecha de este cuadro para realizar un diagnóstico precoz logrando así reducir la morbimortalidad asociada. Se debe incluir medidas generales de soporte y terapéutica farmacológica sintomática y la atención debe orientarse a prevenir complicaciones comunes: broncoaspiración, escaras, procesos infecciosos y cambios neuropsiquiátricos.

En el tratamiento del SNM se han utilizado agentes dopaminérgicos, como bromocriptina y amantadina, dantroleno sódico, nitroprusiato de sodio, nifedipino, las benzodiazepinas (BZD) y la terapia electroconvulsiva (TEC). La instauración rápida y satisfactoria del tratamiento es determinante para una evolución satisfactoria del paciente. Es necesario prevenir la exposición al fármaco que generó al cuadro clínico y se deben detectar recurrencias con la exposición a nuevas moléculas de antipsicóticos.

Consideramos que si en un paciente concurren alteraciones motoras y alteraciones somáticas que agraven la situación, el diagnóstico y el tratamiento se

convierten en un problema hospitalario de manejo multidisciplinario, cuya gravedad es relativamente amplia con una mortalidad estimada en 20%. Uno de los objetivos en nuestro estudio es plantear estas dificultades y evaluar la posibilidad de que cuadros aparentemente orgánicos puedan tener un origen psiquiátrico primario.

Existe una relativa carencia de estudios sobre este fenómeno en nuestro medio. Ante esta situación nuestro interés ha sido realizar un estudio observacional, retrospectivo y transversal de casos identificados de Síndrome Neuroléptico Maligno con base en la revisión de las historias clínicas de pacientes hospitalizados en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa en los últimos diez años.



RESUMEN

Antecedentes: El uso de medicación antipsicótica puede asociarse a Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM).

Objetivo: Determinar la frecuencia del Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) en pacientes hospitalizados en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa en los años 2008 - 2017.

Métodos: Se revisaron las historias clínicas de casos que cumplieron criterios de SNM; se muestran resultados mediante estadística descriptiva.

Resultados: Se encontraron seis casos en total; el 66.67% fueron varones y 33.33% mujeres, con edades que en promedio fue de 22.33 ± 7.53 años (rango: 16 – 35 años). El 50% de casos fue por esquizofrenia, 33.33% por trastorno bipolar en fase maniaca, y en un caso (16.67%) por dependencia a sustancias. El inicio de los síntomas de SNM fue a las 48 horas luego del tratamiento en 66,67% y a las 72 horas en 33.33% de casos; en 83.33% de casos hubo fiebre, y en un tercio de casos diaforesis, y todos los pacientes presentaron rigidez muscular, taquicardia, alteración de la presión arterial, taquipnea y alteración de la conciencia. Se encontró elevación de la CPK en todos los casos, con valor promedio de 1089.5 ± 278.8 UI/L; el tiempo de normalización de la CPK fue de 15.3 ± 5.8 días. En todos los casos se asoció a haloperidol. El manejo fue con bromocriptina en 100%, en 66.67% se asoció a benzodiazepinas, y en un caso (16.67%) se usó sonda nasogástrica. No hubo casos fatales.

Conclusiones: Se identificaron 6 pacientes (0.45%) con diagnóstico de Síndrome Neuroléptico Maligno como complicación del tratamiento farmacológico con antipsicóticos.

PALABRAS CLAVE: Síndrome Neuroléptico Maligno – fármacos antipsicóticos – complicaciones asociadas – perfil clínico.

ABSTRACT

Background: The use of antipsychotic medication could be associated with Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS).

Objective: Determine the frequency of Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) in patients hospitalized in the Psychiatry Service of the Regional Hospital, Honorio Delgado, during the years 2008 - 2017.

Methods: We reviewed clinical histories of cases that fulfill NMS criteria; results are shown by descriptive statistic.

Results: Six cases were found in total; 66.67% were men and 33.33% were women, with an average age of $22.33 + 7.53$ years (range: 16 - 35 years) 50% of cases were due to schizophrenia, 33.33% due to bipolar disorder in the manic phase, and in one case (16.67%) for substance dependence. The surfacing of symptoms of NMS was 48 hours after treatment in 66.67% and 72 hours in 33.33% of cases; in 83.33% of cases, there was fever, and in one third of diaphoresis cases and all patients presented with muscle rigidity, tachycardia, and blood pressure alterations, tachypnea and altered consciousness. Elevation of the CPK was found in all cases, with an average value of $1089.5 + 278.8$ IU/L; the normalization time of the CPK was $15.3 + 5.8$ days in all cases it was associated with haloperidol. The handling was with bromocriptine in 100% in 66.67% was associated with benzodiazepines, and in one case (16.67) nasogastric tube was used. There were no fatal cases.

Conclusions: There were six patients (0.45%) with diagnosis of malignant neuroleptic syndrome as a complication of pharmacological treatment with antipsychotics.

KEYWORDS: Neuroleptic Malignant Syndrome – antipsychotics drugs – associated complications – clinical profile.

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN	iv
RESUMEN	vi
ABSTRACT	vii
CAPÍTULO I MATERIAL Y MÉTODOS	1
CAPÍTULO II RESULTADOS	4
CAPÍTULO III DISCUSIÓN Y COMENTARIOS	27
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	34
BIBLIOGRAFÍA	37
ANEXOS	39
Anexo 1 Ficha de recolección de datos.....	40
Anexo 2 Matriz de sistematización de información	44
Anexo 3 Proyecto de investigación.....	48

CAPÍTULO I MATERIAL Y MÉTODOS

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

Técnicas: En la presente investigación se aplicó la técnica de la observación documental.

Instrumentos: El instrumento utilizado consistió en una ficha de recolección de datos (Anexo 1), la cual está estructurada en tres partes: en la primera se consignan datos de las características sociodemográficas de los pacientes con Síndrome Neuroléptico Maligno hospitalizados, en la segunda se consignan aspectos clínicos y datos de laboratorio, en la tercera se consignan aspectos farmacológicos.

Materiales:

- Fichas de recolección de datos.
- Material de escritorio.
- Computadora personal con programas de procesamiento de textos, bases de datos y estadísticos.

2. Campo de verificación

2.1. Ubicación espacial: El presente estudio se realizó en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa, hospital perteneciente a la Red MINSA Arequipa. El hospital está ubicado en la Av. Alcides Carrión N° 505, en el distrito de Cercado, provincia y departamento de Arequipa.

2.2. Ubicación temporal: El estudio se realizó en forma histórica en el periodo de enero 2008 - diciembre 2017.

2.3. Unidades de estudio: Historias clínicas de pacientes con Síndrome Neuroléptico Maligno que fueron hospitalizados en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa.

Población: Todas las historias clínicas de pacientes con Síndrome Neuroléptico Maligno que fueron hospitalizados en el Servicio de Psiquiatría del

Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa en los años 2008 – 2017.

Muestra: No se consideró el cálculo de un tamaño de muestra, ya que se estudiaron a todos los integrantes de la población de pacientes hospitalizados con Síndrome Neuroléptico Maligno que cumplieron los criterios de selección.

2.4. Criterios de selección:

Criterios de Inclusión

- Pacientes hospitalizados en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa que han recibido tratamiento a base de antipsicóticos.
- Historias clínicas de pacientes de ambos sexos, con el diagnóstico confirmado de Síndrome Neuroléptico Maligno.
- Pacientes hospitalizados en los años 2008 - 2017.

Criterios de Exclusión

- Historias clínicas que no cuenten con los datos suficientes.

3. Tipo de investigación: Se trata de un estudio documental.

4. Nivel de investigación: Es un estudio de investigación de tipo observacional, retrospectivo, transversal.

5. Estrategia de recolección de datos

5.1. Organización

Una vez aprobado el proyecto, se realizaron las coordinaciones necesarias con el Decano de la Facultad de Medicina Humana para el envío de una carta de presentación, solicitándole la autorización para la realización del estudio.

Se solicitó una autorización del Director del Hospital Regional Honorio Delgado y posteriormente del Jefe del Servicio de Psiquiatría para poder revisar el libro de registro de pacientes hospitalizados y posteriormente se solicitó el acceso a las historias clínicas en el área de estadística.

Se procedió a la extracción de información de las historias clínicas y con los resultados obtenidos se procedió a la elaboración de la matriz de datos y posteriormente el análisis, interpretación y presentación de los mismos en tablas estadísticas.

Una vez concluida la recolección de datos, éstos se organizaron en bases de datos para su posterior interpretación y análisis.

5.2. Validación de los instrumentos

El instrumento es una ficha para obtener información, por lo que no requiere de validación.

5.3. Criterios para manejo de resultados

a) Plan de recolección:

La recolección de datos se realizó previa autorización para la aplicación del instrumento.

b) Plan de procesamiento:

Los datos registrados en el Anexo 1 fueron codificados de manera consecutiva y tabulados para su análisis e interpretación.

c) Plan de clasificación:

Se empleó una matriz de sistematización de datos en la que se transcribieron los datos obtenidos en cada ficha para facilitar su uso. La matriz fue diseñada en una hoja de cálculo electrónica (Excel 2016).

d) Plan de codificación:

Se procedió a la codificación de los datos que contenían indicadores en la escala nominal y ordinal para facilitar el ingreso de datos.

e) Plan de recuento:

El recuento de los datos fue electrónico, en base a la matriz diseñada en la hoja de cálculo.

f) Plan de análisis:

Se empleó estadística descriptiva con medidas de tendencia central (promedio) y de dispersión (rango, desviación estándar) para variables continuas, las variables categóricas se presentan como proporciones. Para el análisis de datos se empleó la hoja de cálculo de Excel 2016 con su complemento analítico y el paquete estadístico SPSS v.22.0 para Windows.



**FRECUENCIA DEL SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
EN EL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO DE
AREQUIPA EN LOS AÑOS 2008 – 2017**

En el periodo de estudio (10 años) del 2008 al 2017 según el libro de registro de hospitalizaciones del Servicio de Psiquiatría del HRHD estuvieron hospitalizados un total de 2593 pacientes distribuidos de la siguiente manera:

2008 → 268 pacientes

2009 → 295 pacientes

2010 → 279 pacientes

2011 → 274 pacientes

2012 → 314 pacientes

2013 → 272 pacientes

2014 → 279 pacientes

2015 → 233 pacientes

2016 → 206 pacientes

2017 → 173 pacientes

Con apoyo del asesor y teniendo en cuenta los diagnósticos clínicos se eligieron 1332 pacientes que recibieron tratamiento con antipsicóticos y cuyas HC fueron revisadas en la Unidad de Estadística:

2008 → 148 historias clínicas

2009 → 140 historias clínicas

2010 → 136 historias clínicas

2011 → 145 historias clínicas

2012 → 136 historias clínicas

2013 → 131 historias clínicas

2014 → 128 historias clínicas

2015 → 136 historias clínicas

2016 → 117 historias clínicas

2017 → 115 historias clínicas

**FRECUENCIA DEL SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
EN EL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO DE
AREQUIPA EN LOS AÑOS 2008 – 2017**

Tabla 1

Distribución de pacientes con SNM según edad y género

	N°	%
Varones	4	66.67%
Mujeres	2	33.33%
Total	6	100.00%

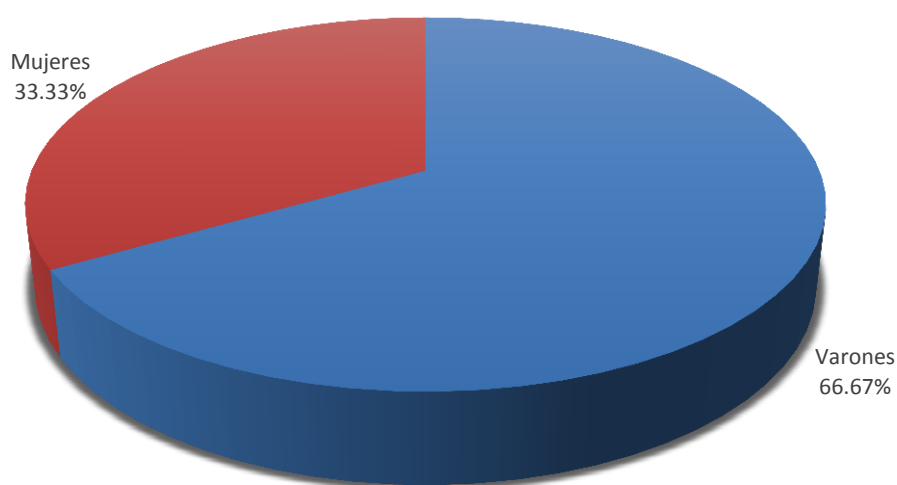
Fuente: Propia

Se muestra a los seis casos identificados con Síndrome Neuroléptico Maligno en el periodo de estudio; el 66.67% fueron varones y 33.33% mujeres, con edades que en promedio fue de 22.33 ± 7.53 años (rango: 16 – 35 años).

**FRECUENCIA DEL SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
EN EL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO DE
AREQUIPA EN LOS AÑOS 2008 – 2017**

Gráfico 1

Distribución de pacientes con SNM según edad y género



Edad promedio \pm D. estándar (mín – máx): 22.33 \pm 7.53 años (16 – 35 años)

**FRECUENCIA DEL SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
EN EL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO DE
AREQUIPA EN LOS AÑOS 2008 – 2017**

Tabla 2

Características sociodemográficas de los pacientes con SNM

		N°	%
Estado civil	Soltero	6	100.00%
Instrucción	Primaria	1	16.67%
	Secundaria	4	66.67%
	Superior	1	16.67%
Ocupación	Estudiante	3	50.00%
	Hogar	2	33.33%
	Desocupado	1	16.67%
Total		6	100.00%

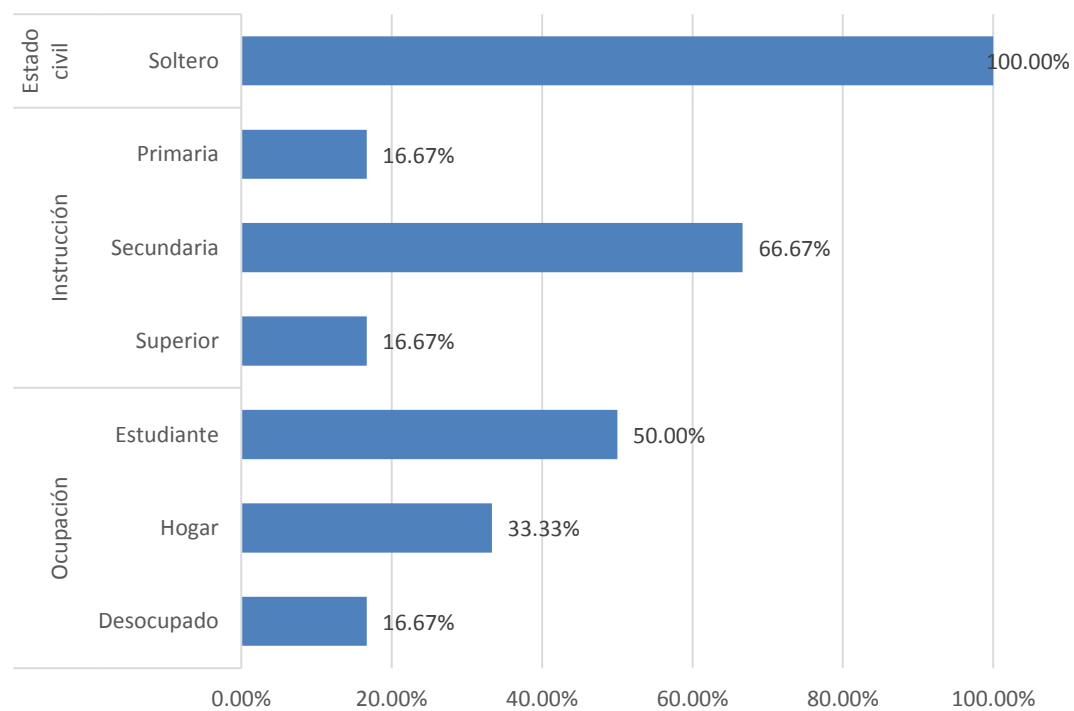
Fuente: Propia

Todos los pacientes fueron solteros, la instrucción fue secundaria en dos tercios de casos, y 16.67% tuvieron educación primaria o superior, y la mitad eran estudiantes, un tercio se ocupaban en labores del hogar y 16.67% eran desocupados.

**FRECUENCIA DEL SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
EN EL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO DE
AREQUIPA EN LOS AÑOS 2008 – 2017**

Gráfico 2

Características sociodemográficas de los pacientes con SNM



FRECUENCIA DEL SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
EN EL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO DE
AREQUIPA EN LOS AÑOS 2008 – 2017

Tabla 3

Diagnóstico de patología psiquiátrica en los pacientes con SNM

	N°	%
Esquizofrenia	3	50.00%
Trastorno bipolar tipo I (manía)	2	33.33%
Dependencia a sustancias	1	16.67%
Total	6	100.00%

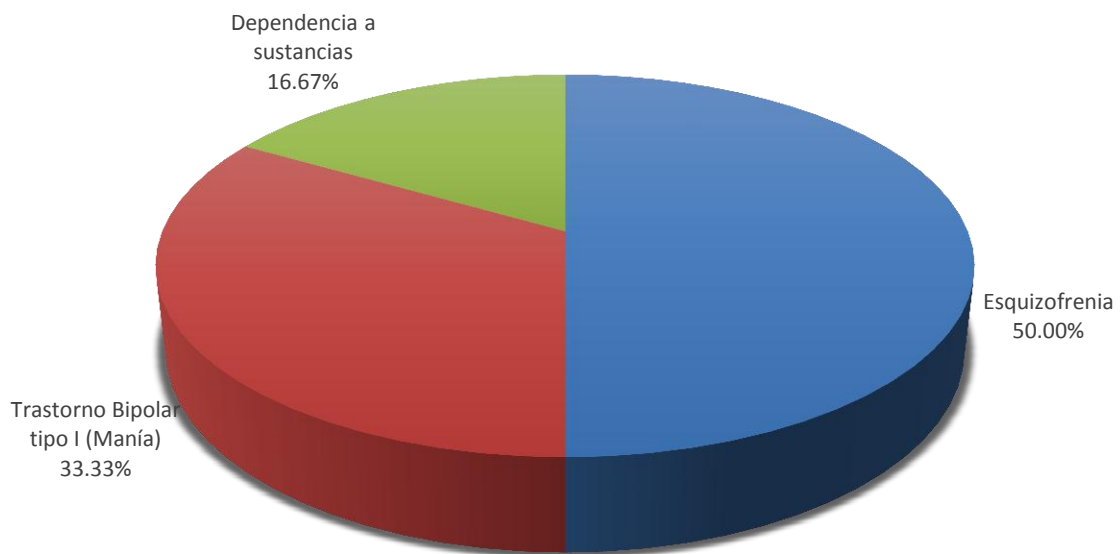
Fuente: Propia

Se muestra el diagnóstico primario de enfermedad psiquiátrica que requirió del uso de neurolépticos; el 50% de casos fue por esquizofrenia, 33.33% por trastorno bipolar en fase maniaca, y en un caso (16.67%) por drogodependencia.

**FRECUENCIA DEL SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
EN EL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO DE
AREQUIPA EN LOS AÑOS 2008 – 2017**

Gráfico 3

Diagnóstico de patología psiquiátrica en los pacientes con SNM



**FRECUENCIA DEL SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
EN EL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO DE
AREQUIPA EN LOS AÑOS 2008 – 2017**

Tabla 4

Inicio de los síntomas de SNM luego del inicio del tratamiento

	N°	%
48 horas	4	66.67%
72 horas	2	33.33%
Total	6	100.00%

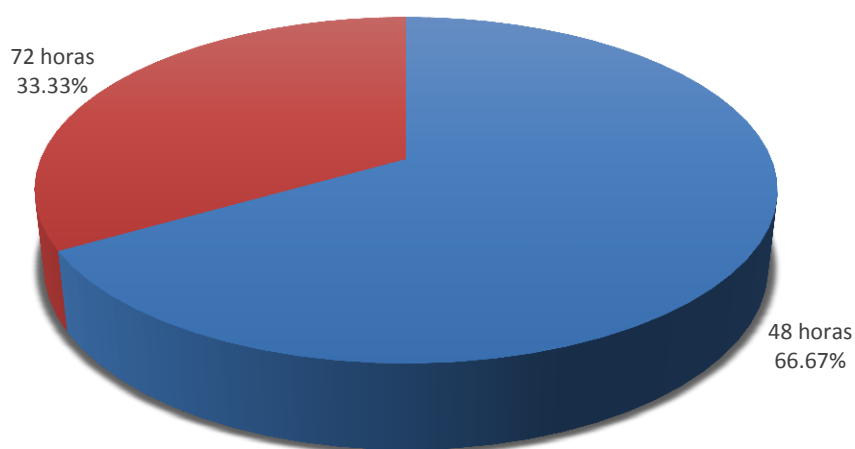
Fuente: Propia

El inicio de los síntomas de SNM fue a las 48 horas luego del tratamiento en 66,67% y a las 72 horas en 33.33% de casos.

**FRECUENCIA DEL SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
EN EL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO DE
AREQUIPA EN LOS AÑOS 2008 – 2017**

Gráfico 4

Inicio de los síntomas de SNM luego del inicio del tratamiento



FRECUENCIA DEL SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
EN EL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO DE
AREQUIPA EN LOS AÑOS 2008 – 2017

Tabla 5

Manifestaciones clínicas del SNM en los pacientes

	N°	%
Fiebre	5	83.33%
Rigidez muscular	6	100.00%
Taquicardia	6	100.00%
Alteración P.A.	6	100.00%
Taquipnea	6	100.00%
Alt. conciencia	6	100.00%
Diaforesis	2	33.33%

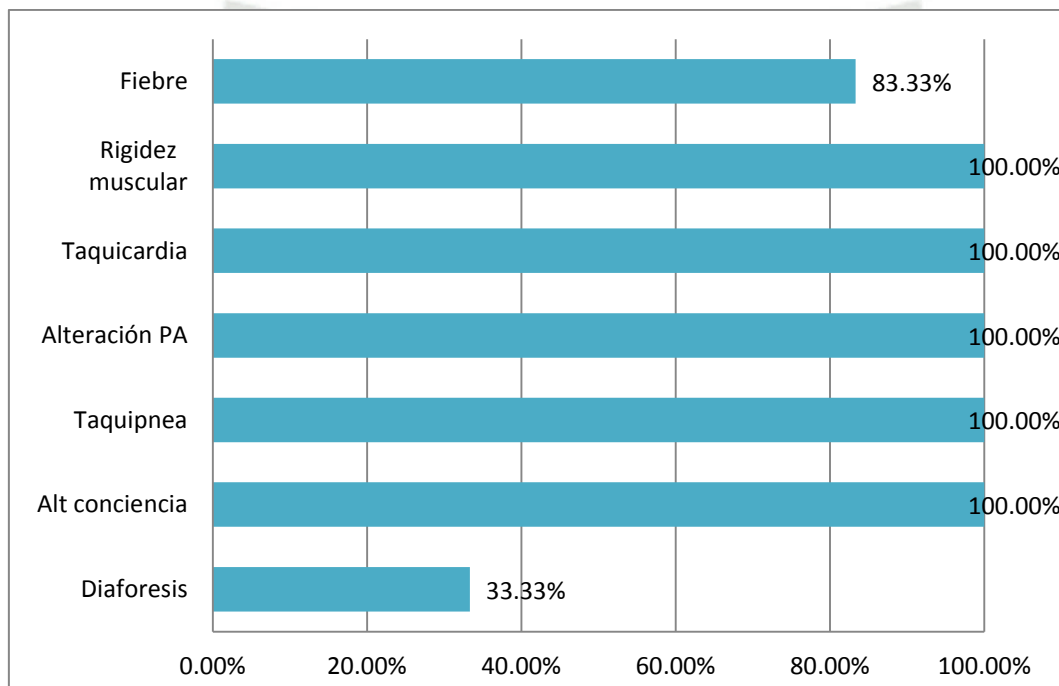
Fuente: Propia

En 83.33% de casos hubo fiebre, y en un tercio de casos diaforesis, y todos los pacientes presentaron rigidez muscular, taquicardia, alteración de la presión arterial, taquipnea y alteración de la conciencia.

**FRECUENCIA DEL SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
EN EL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO DE
AREQUIPA EN LOS AÑOS 2008 – 2017**

Gráfico 5

Manifestaciones clínicas del SNM en los pacientes



**FRECUENCIA DEL SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
EN EL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO DE
AREQUIPA EN LOS AÑOS 2008 – 2017**

Tabla 6

Datos de laboratorio del SNM en los pacientes

	n°	Promedio	D. est.	Mínimo	Máximo
Leucocitos (x 10 ³ /mm ³)	6	11.4	2.5	8	13.9
CPK (UI/L)	6	1089.5	278.8	632	1451
Úrea (mg/dL)	3	29.3	7.6	24	38
Creatinina (mg/dL)	6	1.0	0.2	0.74	1.2
Glucosa (mg/dL)	6	97.0	5.8	91	105
TGO (UI/L)	6	65.0	16.9	38	82
TGP (UI/L)	6	32.8	4.6	27	40
F. alcalina (UI/L)	5	97.4	40.1	47	139
LDH (UI/L)	6	503.7	168.0	289	703
Sodio (mEq/L)	4	139.5	5.8	134	145
Potasio (mEq/L)	4	3.2	0.1	3.1	3.4
Cloro (mEq/L)	4	105.0	2.9	102	108
Calcio (mg/dL)	3	8.8	0.6	8.1	9.2
Fósforo (mg/dL)	3	4.5	0.7	4	5.3

Fuente: Propia

Se muestra los resultados de los datos de laboratorio principales solicitados en los pacientes; 4 pacientes presentaron leucocitosis (66.67%), se encontró elevación de la CPK en todos los casos, con valor promedio de 1089.5 ± 278.8 UI/L; el tiempo de normalización de la CPK fue de 15.3 ± 5.8 días (5 – 21 días).

FRECUENCIA DEL SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
EN EL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO DE
AREQUIPA EN LOS AÑOS 2008 – 2017

Tabla 7

Resultados de cultivos en los pacientes con SNM

	Patológico		Normal	
	N°	%	N°	%
Hemocultivo	0	0.00%	6	100.00%
Urocultivo	1	16.67%	5	83.33%

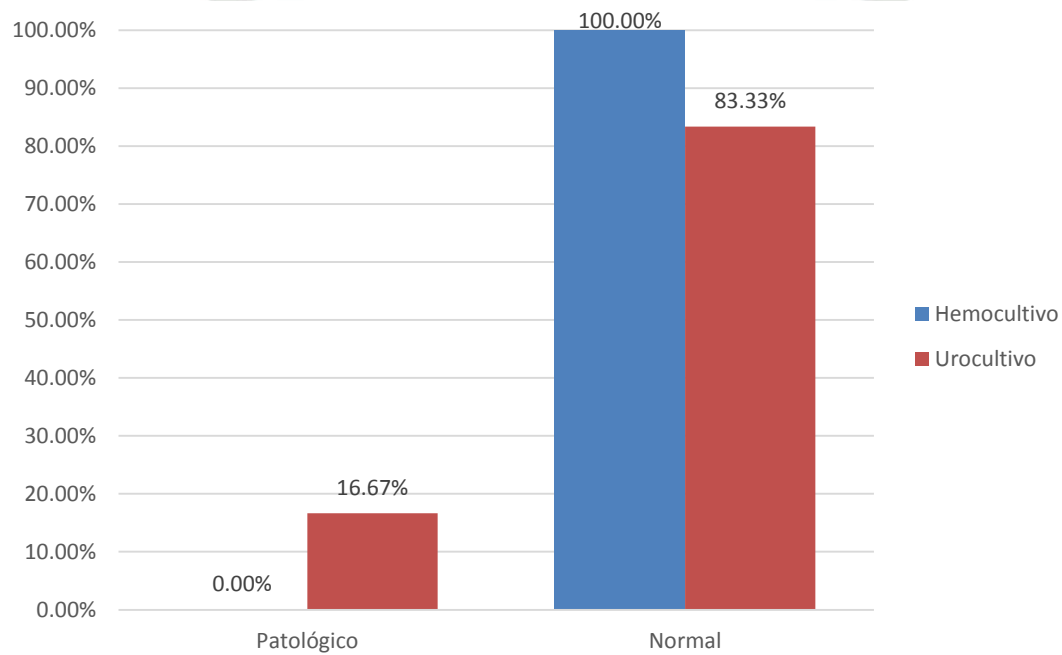
Fuente: Propia

En todos los casos se hizo hemocultivo, con resultado negativo en todos ellos; se realizó urocultivo, que fue positivo en un caso (16.67%).

**FRECUENCIA DEL SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
EN EL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO DE
AREQUIPA EN LOS AÑOS 2008 – 2017**

Gráfico 7

Resultados de cultivos en los pacientes con SNM



FRECUENCIA DEL SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
EN EL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO DE
AREQUIPA EN LOS AÑOS 2008 – 2017

Tabla 8

Resultados de otros estudios en los pacientes con SNM

	Patológico		Normal	
	N°	%	N°	%
EKG	1	20.00%	4	80.00%
TEM cerebral	0	0.00%	3	100.00%

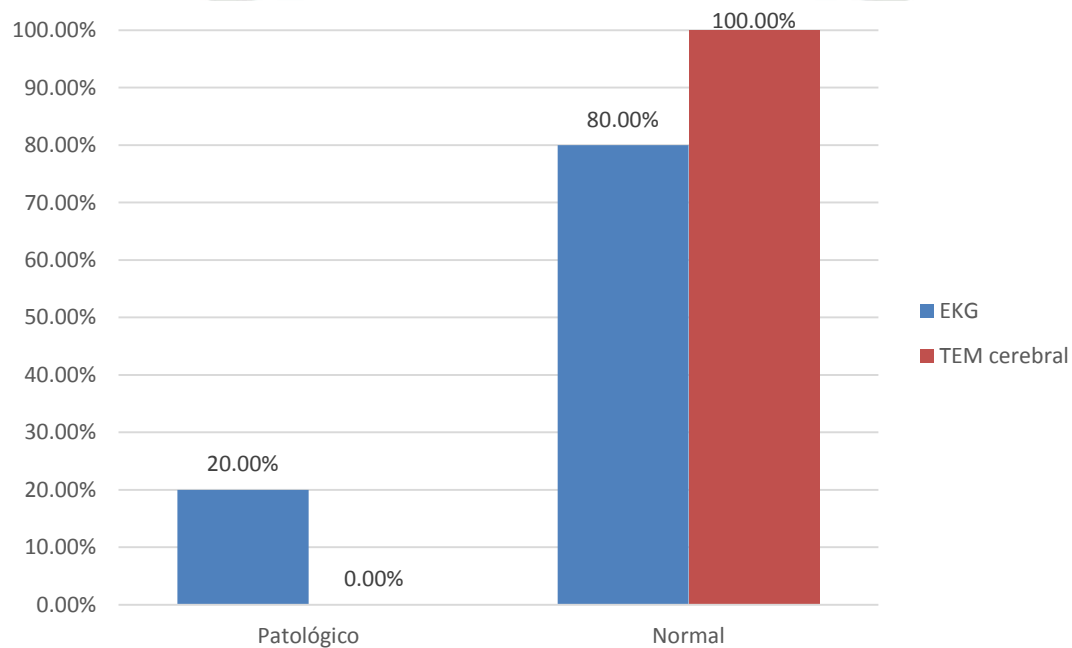
Fuente: Propia

Otros estudios realizados fueron un electrocardiograma en cinco de los 6 casos, siendo normal en 80% y con alteración del ritmo cardiaco en 20%; tres casos se sometieron a TEM cerebral, siendo normal en todos los casos.

**FRECUENCIA DEL SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
EN EL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO DE
AREQUIPA EN LOS AÑOS 2008 – 2017**

Gráfico 8

Resultados de otros estudios en los pacientes con SNM



FRECUENCIA DEL SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
EN EL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO DE
AREQUIPA EN LOS AÑOS 2008 – 2017

Tabla 9

Tipo de neuroléptico empleado en los pacientes con SNM

	N°	%
Haloperidol	5	83.33%
Haloperidol + Risperidona	1	16.67%
Total	6	100.00%

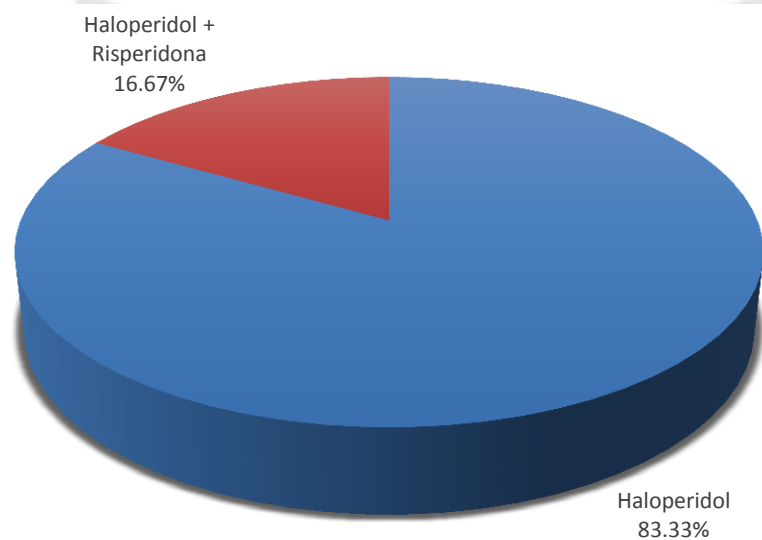
Fuente: Propia

En todos los casos se usó haloperidol, pero en 83.33% se usó aislado y en un caso (16.67%) se asoció a risperidona.

FRECUENCIA DEL SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
EN EL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO DE
AREQUIPA EN LOS AÑOS 2008 – 2017

Gráfico 9

Tipo de neuroléptico empleado en los pacientes con SNM



FRECUENCIA DEL SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
EN EL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO DE
AREQUIPA EN LOS AÑOS 2008 – 2017

Tabla 10

Uso concomitante de otros fármacos en pacientes con SNM

	N°	%
Litio	1	16.67%
Biperideno	1	16.67%

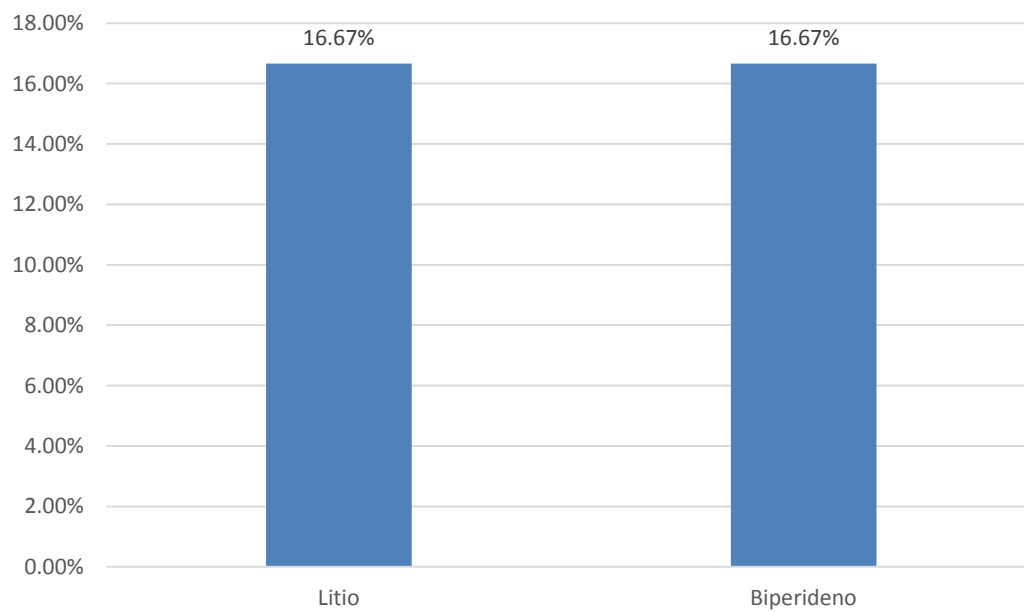
Fuente: Propia

En casos independientes (16.67%) se asoció a uso concomitante de litio (junto con haloperidol y risperidona) y otro con biperideno (junto con haloperidol).

**FRECUENCIA DEL SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
EN EL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO DE
AREQUIPA EN LOS AÑOS 2008 – 2017**

Gráfico 10

Uso concomitante de otros fármacos en pacientes con SNM



FRECUENCIA DEL SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
EN EL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO DE
AREQUIPA EN LOS AÑOS 2008 – 2017

Tabla 11

Tratamiento del SNM en los pacientes

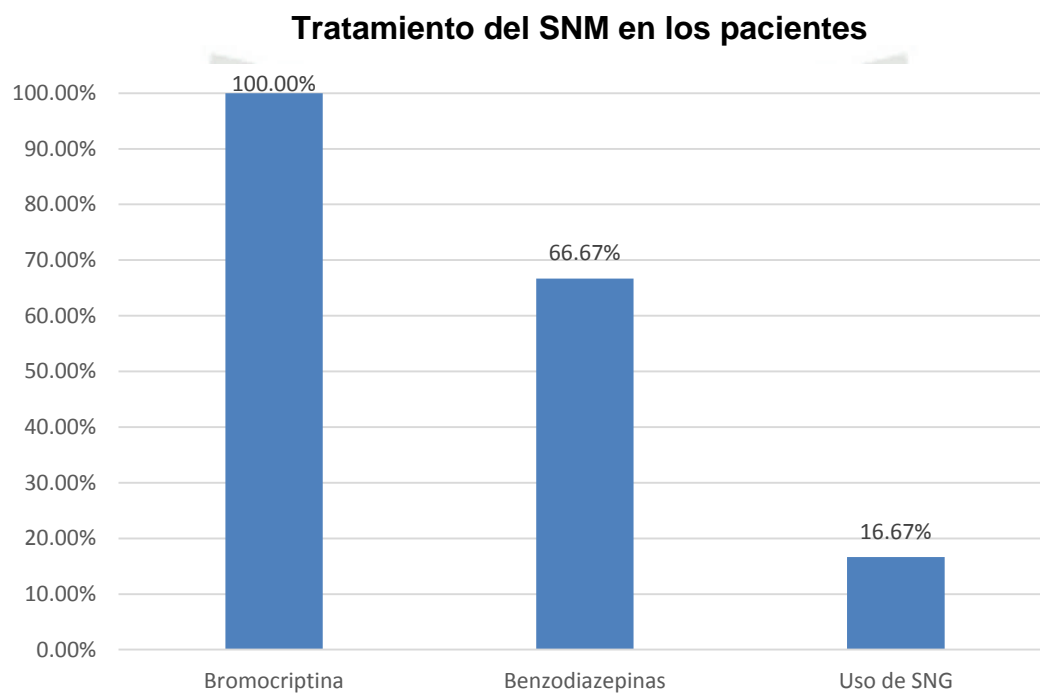
	N°	%
Bromocriptina	6	100.00%
Benzodiazepinas	4	66.67%
Uso de SNG	1	16.67%

Fuente: Propia

Muestra el tratamiento empleado en los pacientes con SNM; además de la suspensión de los neurolépticos, en todos los casos se usó bromocriptina, en 66.67% se asoció a benzodiazepinas, y en un caso (16.67%) se usó sonda nasogástrica para la administración de alimentos y medicamentos.

**FRECUENCIA DEL SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
EN EL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO DE
AREQUIPA EN LOS AÑOS 2008 – 2017**

Gráfico 11



CAPÍTULO III

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

El presente estudio se realizó para determinar la frecuencia del Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) en pacientes hospitalizados en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa en los años 2008 – 2017. Se realizó la presente investigación debido a la importancia que tiene el reconocimiento temprano de esta entidad en cuanto a la disminución significativa de la mortalidad que se aprecia con las medidas de tratamiento adecuado, en especial cuando se instauran precozmente, hecho aún más importante teniendo en cuenta su resolución habitual sin secuelas.

Para tal fin se revisaron las historias clínicas de casos que cumplieron criterios de Síndrome Neuroléptico Maligno; se muestran resultados mediante estadística descriptiva.

En la **Tabla y Gráfico 1** se muestra a los seis casos identificados con Síndrome Neuroléptico Maligno en el periodo de estudio; el 66.67% fueron varones y 33.33% mujeres, con edades que en promedio fue de 22.33 ± 7.53 años (rango: 16 – 35 años). Estos casos representan una frecuencia de 0.45%, sobre un total de 1332 pacientes hospitalizados en el Servicio de Psiquiatría del HRHD expuestos a medicación antipsicótica. Stucchi y col. (19) señalan que la frecuencia del Síndrome Neuroléptico Maligno varía de 0.07 a 2.4%, estando la mayor parte de los reportes entre 0.5 – 1%. López y col. (20) reportaron una frecuencia de 0.52% sobre un total de 1519 pacientes expuestos a medicación antipsicótica. El DSM-5 (4) refiere que los indicios obtenidos de los estudios de bases de datos sugieren que la incidencia del Síndrome Neuroléptico Maligno es del 0.01 – 0.02% de los individuos tratados con antipsicóticos. Viejo Llorente (2) señala que la frecuencia estimada del proceso varía según autores, fechas y tipo de estudio, entre un 0.07 y un 12.2%. Es de resaltar que estos seis casos se han presentado solo en el año 2017, lo que lleva a pensar que probablemente haya habido infradiagnóstico del Síndrome Neuroléptico Maligno en años anteriores. Al respecto Sánchez y col. (5) refieren que pacientes hospitalizados con trastorno mental severo que inician un cuadro de catatonía o alteraciones motoras, plantean frecuentes dudas diagnósticas, tanto desde el punto de vista psiquiátrico

como del orgánico. La frecuencia encontrada en nuestro estudio está dentro de los porcentajes que señala la literatura revisada.

En cuanto a sexo Stucchi y col. (19) en una revisión del Síndrome Neuroléptico Maligno señalan que éste es dos veces más frecuente entre los varones que entre las mujeres, lo que concuerda con los resultados obtenidos en nuestro estudio.

En cuanto a edad Stucchi y col. (19) señalan que el 80% de los pacientes son menores de 40 años, estando la mayoría entre los 20 – 30 años lo que también concuerda con nuestros resultados. Vargas y Gómez (1) refieren que el Síndrome Neuroléptico Maligno se ha reportado en pacientes de todas las edades, aun cuando es dos veces más frecuente entre los 20 y los 50 años de edad, y levemente mayor en los hombres.

Las características sociodemográficas de los pacientes con SNM se muestran en la **Tabla y Gráfico 2**; todos los pacientes fueron solteros, la instrucción fue secundaria en dos tercios de los casos, y 16.67% tuvieron educación primaria o superior, y la mitad eran estudiantes, un tercio se ocupaban en labores del hogar y 16.67% eran desocupados. En la revisión bibliográfica sobre Síndrome Neuroléptico Maligno, el estado civil, el grado de instrucción y la ocupación no se describen o no son relevantes.

En la **Tabla y Gráfico 3** se muestra el diagnóstico primario de enfermedad psiquiátrica que requirió del uso de neurolépticos; el 50% de casos fue por esquizofrenia, 33.33% por trastorno bipolar en fase maniaca, y en un caso (16.67%) por dependencia a sustancias. Escobar y col. (10) señalan que alrededor del 40% de los pacientes informados tenían trastornos afectivos, aunque en la experiencia colombiana se ha informado como diagnóstico psiquiátrico más común la esquizofrenia, esto último concuerda con nuestros resultados. López y col. (20) señalan como factor relacionado al desarrollo del Síndrome Neuroléptico Maligno el padecer de esquizofrenia, retraso mental o alguna enfermedad cerebral orgánica, Parkinson, neoplasia, SIDA o demencia. Entonces nuestros resultados concuerdan con los estudios señalados por otros autores; debemos mencionar que el diagnóstico mayoritario en pacientes

hospitalizados en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Regional Honorio Delgado corresponde a esquizofrenia.

El inicio de los síntomas del SNM fue a las 48 horas luego del tratamiento en 66,67% y a las 72 horas en 33.33% de casos (**Tabla y Gráfico 4**). Vargas y col. (1) señalan que típicamente el Síndrome Neuroléptico Maligno ocurre entre las 24 y las 72 horas, pero puede darse en otro momento. Martínez y col. (21) señalan que el Síndrome Neuroléptico Maligno se desarrolla en las 72 horas después de la exposición al neuroléptico. El DSM-5 (4) refiere que la aparición de los síntomas varía desde unas horas hasta días después del inicio del fármaco. Algunos casos se desarrollan en el plazo de 24 horas después del inicio del fármaco, la mayoría lo hace en la primera semana y prácticamente todos aparecen en el plazo de 30 días.

Las manifestaciones clínicas del síndrome neuroléptico maligno se muestran en la **Tabla y Gráfico 5**. En 83.33% de casos hubo fiebre, y en un tercio de casos diaforesis, y todos los pacientes presentaron rigidez muscular, taquicardia, alteración de la presión arterial, taquipnea y alteración de la conciencia. Vargas y col. (1) señalan que típicamente, se presenta una fiebre mayor de 38.5 grados centígrados y algunas veces ésta excede los 41 grados centígrados. La mayoría de investigaciones requieren hipertermia para el diagnóstico de Síndrome Neuroléptico Maligno; sin embargo, hay pocos casos donde no se reporta fiebre. Vargas y col. (1) también señalan que la diaforesis es común en el Síndrome Neuroléptico Maligno (50 – 100%). López y col. (20) refieren que para realizar el diagnóstico de Síndrome Neuroléptico Maligno autores como Pope, Kellam, Adityaniee, Abdonizio, Hermesh, Harsh, Caroff y Mann propusieron sus criterios diagnósticos, sin embargo los más utilizados son los criterios de Levenson, quien propuso lo que llamó criterios mayores (hipertermia, rigidez muscular y elevación de la creatinafosfoquinasa) y los criterios menores (taquicardia, taquipnea, diaforesis, presión arterial anormal, alteración del estado de alerta y leucocitosis), proponiendo que para definir el Síndrome Neuroléptico Maligno el paciente debe presentar tres manifestaciones mayores o dos mayores y cuatro menores. Colón y col. (11) refieren que en un análisis de 340 casos, el 70% de los pacientes siguieron un curso clínico típico, caracterizado por cambio en el estado mental, seguido de rigidez, hipertermia, y disfunción autonómica, algunos casos

reportados documentan retardo en la aparición de la fiebre de más de 24 horas, llevando a una confusión del diagnóstico inicial. Las características clínicas de los pacientes estudiados que desarrollaron el Síndrome Neuroléptico Maligno coinciden con las reportadas en la literatura revisada.

En la **Tabla y Gráfico 6** se muestra los resultados de los datos de laboratorio principales solicitados en los pacientes; 4 pacientes presentaron leucocitosis (66.67%), se encontró elevación de la creatinafosfoquinasa (CPK) en todos los casos, con valor promedio de 1089.5 ± 278.8 UI/L; el tiempo de normalización de la CPK fue de 15.3 ± 5.8 días. Vargas y col. (1) refieren que los dos hallazgos de laboratorio más consistentes son leucocitosis (en un rango de 10,000 a 40,000 mm^3) y concentraciones elevadas de creatinafosfoquinasa esquelética (más de 100,000 unidades por litro), que reflejan la rabdomiólisis secundaria a la rigidez muscular. López y col. (20) refieren que el incremento de las creatinafosfoquinasa (CPK), se ha descrito desde un 4 a 100% de los casos, en un rango de incremento entre 1,000 a 100,000 UI/L. López y col. (20) refieren que la leucocitosis se observa entre el 70 a 85% de los casos, sin desviación izquierda significativa, llegando a ser hasta de 14,000/ mm^3 . Viejo Llorente (2) encontró en su investigación de análisis y seguimiento de casos que la CPK se normalizó en $4,84 \pm 1,99$ días. Nuestros resultados concuerdan con lo señalado por los autores antes mencionados a excepción de que el tiempo de normalización de la CPK en nuestros pacientes estudiados fue mayor. Vargas y col. (1) señalan que los hallazgos de laboratorio pueden ayudar al diagnóstico, pero por la variedad de su presentación, la clínica es la sospecha.

La **Tabla y Gráfico 7** muestran los estudios bacteriológicos realizados en los pacientes; en todos los casos se hizo hemocultivo, con resultado negativo en todos los casos; se realizó urocultivo, que fue positivo en un caso (16.67%). Otros estudios realizados fueron un electrocardiograma en cinco de los 6 casos, siendo normal en 80% y con alteración del ritmo cardiaco en 20%; tres casos se sometieron a TEM cerebral, siendo normal en todos los casos (**Tabla y Gráfico 8**). Vargas y col. (1) y Stucchi y col. (19) plantean la importancia de realizar un adecuado diagnóstico diferencial ya que existen estados patológicos que podrían confundirse con el Síndrome Neuroléptico Maligno. Se debe hacer diagnóstico diferencial con rabdomiólisis por otras causas, infecciones del sistema nervioso

central, masa cerebral, tétanos e intoxicación por litio. Otros son golpe de calor, catatonía, interacciones con inhibidores de la monoamino-oxidasa, síndrome anticolinérgico central e hipertermia maligna inducida por anestésicos.

Vargas y col. (1) señalan que una tomografía axial computarizada (TAC), una resonancia nuclear magnética (RNM) cerebrales o una punción lumbar pueden ser normales. En el 37% de los casos se ha reportado un incremento no específico de las proteínas en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

Nosotros consideramos que la historia clínica se correlaciona apropiadamente con exposición a condiciones precipitantes, como el uso de antipsicóticos vía parenteral, lo que es muy importante a tener en cuenta en el ejercicio del diagnóstico diferencial con las enfermedades médicas.

El fármaco implicado en el desarrollo del SNM se muestra en la **Tabla y Gráfico 9**; en todos los casos se usó haloperidol, pero en 83.33% se usó aislado y en un caso (16.67%) se asoció a risperidona. En casos independientes (16.67%) se asoció a uso concomitante de litio (junto con haloperidol y risperidona) y otro con biperideno (junto con haloperidol), como se aprecia en la **Tabla y Gráfico 10**. Colón y col. (11) señalan que en 1952 se introdujo el uso clínico de los neurolépticos, que el Síndrome Neuroléptico Maligno es una urgencia médica infrecuente, pero potencialmente fatal, fue descrito en asociación con el uso de haloperidol, en 1960, por el médico francés Jean Delay, quien lo denominó inicialmente síndrome hipertónico acinético. Vargas y col. (1) refieren que inicialmente se pensaba que la aparición del Síndrome Neuroléptico Maligno estaba asociada con el uso de antipsicóticos (entre ellos los típicos, en especial los de alta potencia como las butirofenonas); sin embargo, a través del tiempo se han ido reportando diferentes medicamentos y sustancias que también producen el SNM, y no sólo su uso, sino en algunos casos su suspensión abrupta, el cambio en las dosis o la asociación con otros medicamentos. Vargas y col. (1) también señalan que la incidencia reportada para Síndrome Neuroléptico Maligno con antipsicóticos típicos es del 0.2%, que no sería diferente de la de los atípicos, por lo que probablemente no habría una diferencia en usar cualquiera de los dos medicamentos. Sin embargo, el riesgo de recurrencia del SNM puede ser del 30% con típicos, y del 0.2% con atípicos. Stucchi y col. (19) señalan que el Síndrome Neuroléptico Maligno se ha asociado principalmente al uso de neurolépticos

clásicos, solos o asociados a otros fármacos (litio, antidepresivos y benzodiazepinas), aunque también existen algunas publicaciones de casos inducidos por los antipsicóticos atípicos, clozapina y risperidona.

Los seis casos de Síndrome Neuroléptico Maligno encontrados en el estudio se han asociado en su totalidad al uso de haloperidol, que es un neuroléptico clásico del grupo de las butirofenonas, lo cual está de acuerdo con la literatura revisada. La vía de administración utilizada fue intramuscular (ampolla inyectable de 1 ml. con 5 mg. de haloperidol). En el Servicio de Psiquiatría el haloperidol inyectable se utiliza generalmente los primeros dos o tres días en pacientes psicóticos agudos, pacientes bipolares y en los pacientes con problemas de conducta.

Finalmente la **Tabla y Gráfico 11** muestran el tratamiento empleado en los pacientes con SNM; además de la suspensión de los neurolépticos, en todos los casos se usó bromocriptina, en 66.67% se asoció a benzodiazepinas, y en un caso (16.67%) se usó sonda nasogástrica para la administración de alimentos y medicamentos. Escobar y col. (10) revisaron 25 artículos sobre tratamiento del Síndrome Neuroléptico Maligno, los cuales fueron analizados, y se encontraron las siguientes conclusiones: el tratamiento se fundamenta en la sospecha clínica precoz y se inicia con la suspensión inmediata de los neurolépticos. Luego es de vital importancia el tratamiento de soporte; la hidratación con la corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, el apoyo hemodinámico y la administración de agonistas de dopamina: bromocriptina, amantadina, y en algunos casos, la sedación y relajación muscular con benzodiazepinas.

El tratamiento psiquiátrico luego de la ocurrencia de un episodio de Síndrome Neuroléptico Maligno debe ser cuidadoso. No se recomienda la utilización de los neurolépticos, por el riesgo elevado de reaparición del cuadro clínico, considerado en más del 50% de los casos, lo que plantea un importante dilema; sin embargo, el reinicio de los antipsicóticos con una droga de clase diferente y baja potencia puede ser considerado, si es necesario, después de la resolución completa del Síndrome Neuroléptico Maligno y por lo menos dos semanas después, aunque de todas maneras puede ocurrir una recaída. La TEC parece ser una adecuada opción para el trastorno mental subyacente (1, 10).

En nuestro estudio el tratamiento básico en todos los pacientes fue la suspensión del antipsicótico y la administración de bromocriptina llegando en algunos casos hasta 20 mg./día., también se utilizó benzodiazepinas (clonazepam y lorazepam) en más de la mitad de los casos. Todos los pacientes tuvieron evolución favorable, lo que indica que el tratamiento dado por los especialistas en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Regional Honorio Delgado se sujeta al conocimiento que la literatura actualizada brinda.





CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

Primera: Se encontraron 6 casos con Síndrome Neuroléptico Maligno en pacientes hospitalizados en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa durante el periodo de estudio, esto significa 0.45% de frecuencia de un total de 1332 pacientes expuestos al tratamiento con antipsicóticos.

Segunda: Los pacientes con Síndrome Neuroléptico Maligno hospitalizados en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa son principalmente varones solteros y jóvenes con ocupación de estudiante, tratados por esquizofrenia y en menor proporción por trastorno bipolar en fase maniaca o dependencia a sustancias.

Tercera: Las características clínicas del Síndrome Neuroléptico Maligno en pacientes hospitalizados en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa son la presencia de rigidez muscular, taquicardia, taquipnea, alteración de conciencia, fiebre y diaforesis. Laboratorialmente se encontró elevación de la CPK y leucocitosis. Todos los casos se asociaron a la administración de haloperidol, en un caso a haloperidol más risperidona. Los síntomas y signos aparecieron entre 48 y 72 horas; el tratamiento fue con bromocriptina y benzodiazepinas; no hubo casos fatales.

RECOMENDACIONES

- 1) Desarrollar protocolos de alerta, medidas preventivas, de diagnóstico y tratamiento del cuadro y sus complicaciones en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Regional Honorio Delgado, ya que el tratamiento más importante es el profiláctico, que incluye la utilización de dosis terapéuticas mínimas de antipsicóticos, disminuyendo el tiempo de administración parenteral de haloperidol.
- 2) Continuar con la realización de trabajos de investigación en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Regional Honorio Delgado de casos identificados de Síndrome Neuroléptico Maligno, mediante un adecuado sistema de vigilancia y de seguimiento longitudinal o prospectivo.

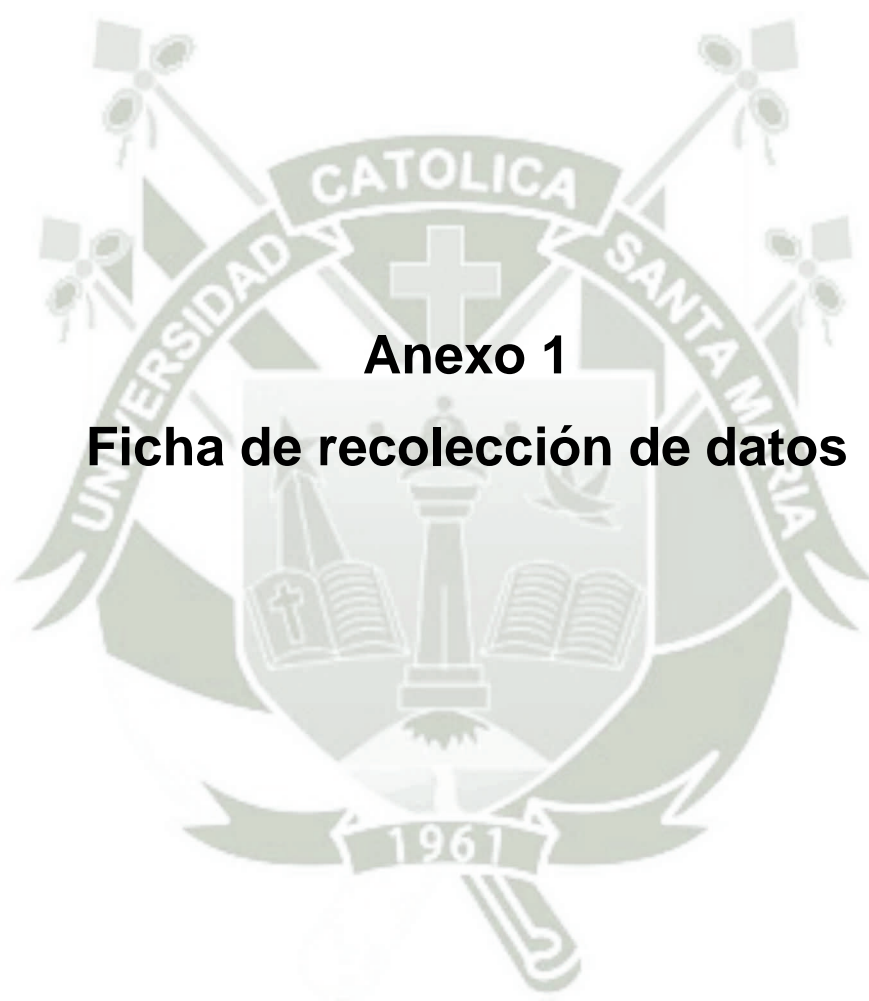


BIBLIOGRAFÍA

1. Vargas, A.; Gómez - Restrepo, C.; Síndrome Neuroléptico Maligno. Revista Colombiana de Psiquiatría.; vol. XXXVI. Suplemento No. 1/2007.
2. Viejo Llorente, L. Síndrome Neuroléptico Maligno. Análisis y Seguimiento de 21 Episodios. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina. Departamento de Medicina. Madrid 1995.
3. Martínez, O.; Montalván, G. Síndrome Neuroléptico Maligno. Revista Médica Electrónica 2006; 28 (3). Cuba.
4. Asociación Psiquiátrica Americana. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-5. Editorial Médica Panamericana. España 2014.
5. Sánchez, J.; D Rezende, L.; Vera, I.; Catatonía Periódica o Síndrome Neuroléptico Maligno: claves para un reto diagnóstico. Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq., 2012; 32 (115), 597-603.
6. Kaplan, H.; Sadock, B: Tratado de Psiquiatría Editorial Intermédica. Buenos Aires. 2009.
7. Schatzberg, A.; Nemeroff, Ch. Tratado de Psicofarmacología. Tercera Edición. Barcelona (España). MASSON, SA 2006.
8. Pulido-Arenas, J. Toxicología en Urgencias – Guía Práctica, Edition: 1, Chapter: Síndrome Neuroléptico Maligno, Publisher: Celsus, Editors: Albert Alejandro Avila.
9. Jacobson, J.; Jacobson, A. Secretos de la Psiquiatría. 2º edición México; McGRAW-HILL. Interamericana editores, S.A.; 2002.
10. Escobar, F.; Goretty, I.; Toro-Herrera, S.; Tratamiento del Síndrome Neuroléptico Maligno. Salud Uninorte. Barranquilla (Col.) 2011; 27 (2): 247-258.
11. Colon, S.; López, Y.; Brito, A. Síndrome Neuroléptico Maligno. Presentación de un caso y revisión de la literatura. Qhalikay. Revista de Ciencias de la Salud ISSN. Vol.1 Núm. 1 (2017): enero-abril. Cuba.
12. Chinchilla A. y col. Manual de Urgencias Psiquiátricas. Segunda edición. Editorial Elsevier MASSON. 2010.

13. Brunton, L.; Chabner, B.; Knollmann, B. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12° Edición. Mexico. McGraw-Hill Interamericana Editores. SA. 2011.
14. Sadock, B.; Sadock V.; Ruiz, P. Sinopsis de Psiquiatría. Ciencias del Comportamiento/Psiquiatría Clínica. Editorial Wolters Kluwer. Décimo primera edición. Barcelona-España. 2015.
15. Salazar Vallejo M. y Col. Tratado de Psicofarmacología. Bases y Aplicación Clínica. Editorial Médica Panamericana. 2010.
16. Perales, A.; Zambrano, M.; Mendoza, A.; Vásquez-Caicedo, G. Compendio de Psiquiatría "Humberto Rotondo" 1° edición. Lima, Perú Universidad Nacional de San Marcos; 2008.
17. Vallejo, J.; Leal, C. Tratado de Psiquiatría. Editorial Marban. Madrid -España 2012.
18. Vallejo Ruiloba, Julio: Introducción a la Psicopatología y la Psiquiatría. Octava Edición MASSON, S.A. Barcelona (España) 2015.
19. Stucchi, S.; Mazzotti, G.; Vega-Dienstmaier, J.; Salinas, J. Síndrome Neuroléptico Maligno: Una revisión. Revista de Neuro-Psiquiatría, Lima 61:144-152, 1998.
20. López, F.; Espinosa, N. Características de los pacientes que desarrollaron el Síndrome Neuroléptico Maligno en un Hospital Psiquiátrico. Alcmeon, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica, año XVII, Vol. 14, N°3, marzo de 2008, págs. 55 a 65.
21. Martínez, M.; Canon, M.; Vinuesa, A. Síndrome Neuroléptico Maligno: Un caso clínico. XXIII Congreso Nacional de Medicina General y de Familia. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG). Granada 2016.





Primera parte (características sociodemográficas)

- Fecha de Ingreso: _____ - Fecha de Egreso: _____
- N° de H.C.: _____
- Edad: _____
- Sexo: M () F ()
- Estado civil:
 - Soltero () Conviviente () Casado ()
 - Divorciado () Viudo ()
- Grado de Instrucción:
 - Analfabeto () Primaria () Secundaria ()
 - Carrera Técnica () Carrera Universitaria incompleta ()
 - Carrera Universitaria completa ()
- Ocupación:
 - Hogar () Estudiante () Independiente ()
 - Profesional () Otro ()

Segunda parte (características clínicas y datos de laboratorio)

Características clínicas:

- Enfermedades previas: (sí)(no)
- Diagnóstico Psiquiátrico Primario:.....
- Signos y síntomas del Síndrome Neuroléptico Maligno:
 - Inicio de los signos y síntomas:.....(Posterior al uso de antipsicóticos)
 - Fiebre:** (sí) T° máxima.....(no)
 - Rigidez muscular:** (sí)(no)
 - Taquicardia: (sí)(no)
 - Anormalidad de la P.A.: (sí) P.A.<.....P.A.>.....(no)
 - Taquipnea: (sí)(no)
 - Alteración de la conciencia: (sí)(no)
 - Diaforesis: (sí)(no)
- Transferencia a Medicina: (sí) (no)
- Fecha de Transferencia:.....Fecha de Contratransferencia:.....

Datos de laboratorio:

- Leucocitos (por μL):.....(valor máximo)
- **CPK: (U/L):**.....(valor máximo)
- Tiempo en días hasta su normalización:.....
- (Valores normales: ♀ (26-192), ♂ (39-308))*
- Urea sérica (mg/dL):.....(valor máximo)
- Creatinina sérica (mg/dL):.....(valor máximo)
- Glucosa basal (mg/dL):.....
- TGO (U/L):.....(valor máximo)
- TGP (U/L):.....(valor máximo)
- Fosfatasa Alcalina (U/L):.....(valor máximo)
- LDH (U/L):(valor máximo)
- Sodio (mEq/L o mmol/L):.....
- Potasio (mEq/L o mmol/L):.....
- Cloro (mEq/L o mmol/L):.....
- Calcio (mg/dL):.....
- Fósforo (mg/dL):.....
- Hierro ($\mu\text{g/dL}$):.....
- TSH ($\mu\text{UI/mL}$):.....
- T4 libre (ng/dL):
- Urocultivo:.....
- Hemocultivo:.....
- Cultivo de L.C.R.:.....

Exámenes auxiliares:

- **EKG:**.....
- **Rx de tórax:**.....
- **TAC o TEM cerebral:**.....
- **RMN cerebral:**.....

Tercera parte (aspectos farmacológicos)

Uso previo de antipsicóticos:

-Dosis:.....Vía:.....Días.....
-Dosis:.....Vía:.....Días.....
-Dosis:.....Vía:.....Días.....
- Preparado depot: (sí).....(no)

Uso concurrente previo de Litio: (sí).....(no)

Uso concurrente previo de anticolinérgicos: (sí).....(no)

Tratamiento empleado para SNM:

Bromocriptina: (sí) Dosis Máxima.....(no)

Benzodiazepinas: (sí) Dosis Máxima.....(no)

Dantroleno: (sí) Dosis Máxima.....(no)

Amantadina: (sí) Dosis Máxima.....(no)

Levodopa/carbidopa: (sí) Dosis Máxima.....(no)

Uso de sonda nasogástrica: (sí)(no)



Anexo 2
Matriz de sistematización de información

N°	F. de Ingreso	Edad	Sexo	E. civil	Instrucción	Ocupación
1	26/08/2017	28	Masculino	Soltero	Primaria	Desocupado
2	06/06/2017	19	Masculino	Soltero	Superior	Estudiante
3	25/05/2017	19	Femenino	Soltero	Secundaria	Hogar
4	06/06/2017	16	Masculino	Soltero	Secundaria	Estudiante
5	20/01/2017	17	Masculino	Soltero	Secundaria	Estudiante
6	02/09/2017	35	Femenino	Soltero	Secundaria	Hogar

En previa	Trastorno psiquiátrico	Inicio de síntomas	Fiebre	Rigidez muscular	Taquicardia	Alteración PA
No	Esquizofrenia	48	1	1	1	1
No	T. bipolar tipo I (manía)	72	1	1	1	1
No	T. bipolar tipo I (manía)	48	1	1	1	1
No	Esquizofrenia	72	1	1	1	1
No	Dependencia a S.	48	0	1	1	1
No	Esquizofrenia	48	1	1	1	1

Taquipnea	Alt. de conciencia	Diaforesis	Transferencia Md	Días de hospitalización	Leucocitos	CPK
1	1	0	1	24	13.7	1165
1	1	0	0	-	13.9	1451
1	1	1	0	-	11.3	1141
1	1	0	1	11	8.75	632
1	1	0	0	-	8	933
1	1	1	0	-	12.9	1215

Tiempo normalización	Urea	Creatinina	Glucosa	TGO	TGP	F. alcalina
14	38	1.07	105	80	29	47

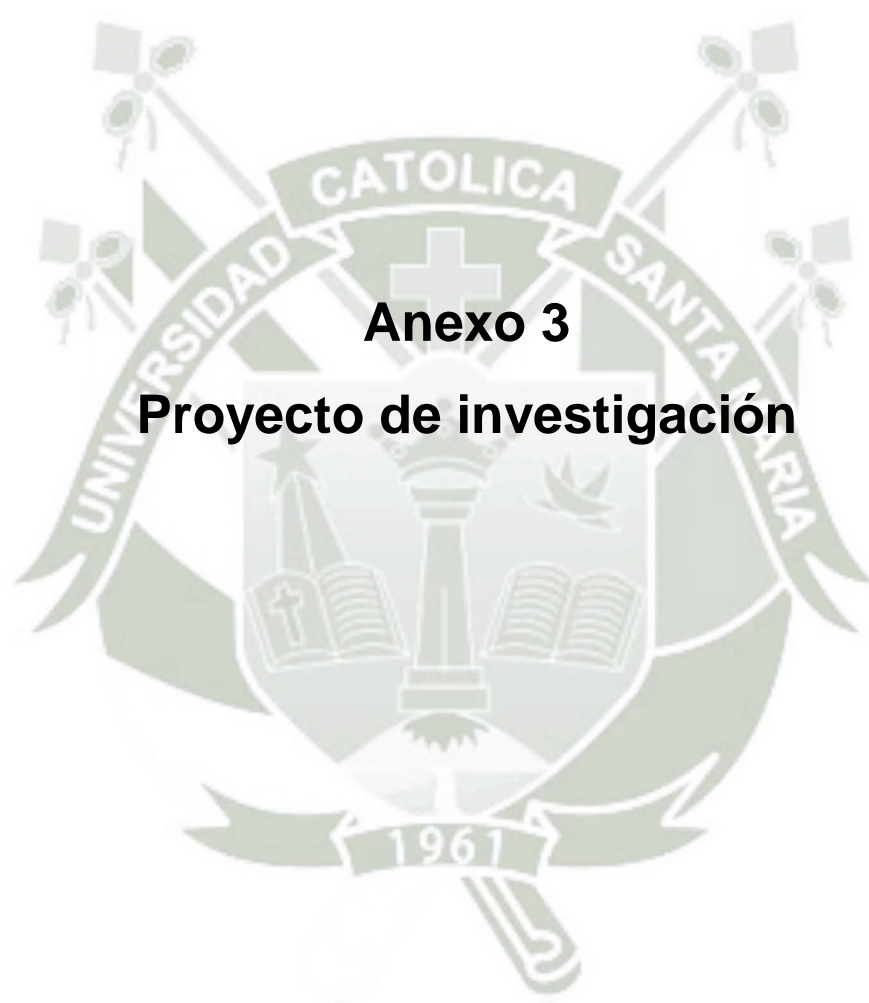
5	24	1.14	92	74	40	139
20	26	0.74	103	57	34	83
21	-	0.95	91	59	27	138
17	-	1.2	95	38	32	-
15	-	0.89	96	82	35	80

LDH	Sodio	Potasio	Cloro	Calcio	Fósforo	Hierro
655	135	3.4	103	9.1	4.1	-
365	-	-	-	-	-	-
703	144	3.1	108	8.1	5.3	-
424	145	3.24	107	9.2	4	-
289	134	3.1	102	-	-	-
586	-	-	-	-	-	-

TSH	T4L	Urocultivo	Hemocultivo	Cultivo LCR	EKG	Rx. tórax
-	-	Normal	Normal	-	Normal	-
3.21	1	Normal	Normal	-	Normal	-
normal	normal	Patológico	Normal	Normal	Taquicardia sinusal	-
-	-	Normal	Normal	-	Normal	-
-	-	Normal	Normal	-	-	-
normal	normal	Normal	Normal	-	Normal	-

TEM cerebral	RMN cerebral	Antipsicótico 1	Duración 1	Antipsicótic. 2	Duración 2	Antipsicótic. 3
-	-	Haloperidol	2	-	-	-
-	-	Haloperidol	3	Risperidona	1	-
Normal	-	Haloperidol	2	-	-	-
Normal	-	Haloperidol	3	-	-	-
Normal	-	Haloperidol	2	-	-	-
-	-	Haloperidol		-	-	-

Duración 3	Depot	Litio	Anticolinérg.	Bromocriptina	Benzodiazepinas	Dantroleno
			Amantandina	Levodopa	SNG	
-	No	No	No	10	1 1	0
-	No	Si	No	10	0 0	0
-	No	No	No	10	0 1	0
-	No	No	Biperideno	10	0 1	0
-	No	No	No	10	0 1	0
-	No	No	No	10	0 0	0



Anexo 3

Proyecto de investigación

Universidad Católica de Santa María

Facultad de Medicina Humana

Escuela Profesional de Medicina Humana



“FRECUENCIA DEL SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO DE AREQUIPA EN LOS AÑOS 2008 – 2017”

Proyecto de tesis presentado por el
Bachiller:

Vilca Díaz, Alfredo Manuel

Para optar el Título Profesional de:
Médico Cirujano

Asesor: Dr. Alvarado Dueñas, Ervis

Arequipa - Perú

2018

I. PREÁMBULO

El Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) se caracteriza por una rigidez muscular severa, hipertermia, confusión e inestabilidad autonómica. Su etiología sigue siendo un enigma. Puede aparecer a cualquier edad y se ha relacionado principalmente con el consumo de fenotiazinas y butirofenonas, en presentaciones parenterales.

Las manifestaciones clínicas se han atribuido al bloqueo de los receptores dopaminérgicos, al aumento de la termogénesis a nivel hipotalámico y al daño muscular causado por la contractura prolongada, que puede provocar rhabdomiolisis e insuficiencia renal aguda. Se requiere, habitualmente, la presencia de factores precipitantes para el desarrollo del cuadro. Estos pueden ser tanto del huésped como del agente o agentes implicados, siendo los principales: presencia de enfermedad cerebral orgánica previa, deshidratación, malnutrición, coexistencia de enfermedades febriles o debilitantes asociadas, modificaciones recientes en la dosis de antipsicóticos, uso de medicación intramuscular y depot.

Se pretende destacar la importancia de mantener una alta sospecha de este cuadro para realizar un diagnóstico precoz logrando así reducir la morbimortalidad asociada. Se debe incluir medidas generales de soporte y terapéutica farmacológica sintomática y la atención debe orientarse a prevenir complicaciones comunes: broncoaspiración, escaras, procesos infecciosos y cambios neuropsiquiátricos.

En el tratamiento del SNM se han utilizado agentes dopaminérgicos, como bromocriptina y amantadina, dantroleno sódico, nitroprusiato de sodio, nifedipino, benzodiazepinas (BZD) y la terapia electroconvulsiva (TEC). La instauración rápida y satisfactoria del tratamiento es determinante para una evolución satisfactoria del paciente. Es necesario prevenir la exposición al fármaco que generó al cuadro clínico y se deben detectar recurrencias con la exposición a nuevas moléculas de antipsicóticos.

Consideramos que si en un paciente concurren alteraciones motoras y alteraciones somáticas que agraven la situación, el diagnóstico y el tratamiento se convierten en un problema hospitalario de manejo multidisciplinar. En la literatura médica peruana no existen muchas publicaciones y siendo un diagnóstico clínico con un continuo de gravedad relativamente amplio cuya mortalidad se ha

estimado en un 20%, uno de los objetivos en nuestro estudio es plantear estas dificultades y evaluar la posibilidad de qué cuadros aparentemente orgánicos puedan tener un origen psiquiátrico primario.

Solo en el año 2017 se han presentado 4 casos bien definidos en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa, por lo que nuestro interés es estudiar la frecuencia del SNM en los últimos 10 años en dicho servicio.

II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. Problema de investigación

1.1. Enunciado del problema

¿Cuál es la Frecuencia del Síndrome Neuroléptico Maligno en pacientes hospitalizados en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa en los años del 2008 al 2017?

1.2. Descripción del problema

a) Área del conocimiento

Área general: Ciencias de la Salud

Área específica: Medicina Humana

Especialidad: Psiquiatría

Línea: Psicofarmacología: Efectos adversos a fármacos

b) Operacionalización de variables

Variable	Indicador	Unidad / Categoría	Escala
Edad	Años cumplidos según fecha de nacimiento	Edad en años	Ordinal
Sexo	Caracteres sexuales secundarios	Femenino Masculino	Nominal
Estado civil	Estado conyugal	Soltero (a) Conviviente Casado (a) Divorciado (a) Viudo (a)	Nominal
Grado de Instrucción	Nivel de instrucción alcanzado	Analfabeto Primaria Secundaria Carrera Técnica Carrera Universitaria incompleta Carrera Universitaria completa	Ordinal
Ocupación	Actividad a la que se dedica	Hogar Estudiante Independiente Profesional Otro	Nominal
Enfermedades previas	Enfermedades sufridas	Sí No	Nominal
Diagnóstico Psiquiátrico Primario	Diagnóstico clínico específico, realizado por especialista	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5)	Nominal
Diagnóstico de Síndrome	Clínico, realizado por especialista (fiebre, rigidez	Sí	Nominal

Neuroléptico Maligno	muscular, elevación de la CPK, taquicardia, anormalidad de la presión arterial, Taquipnea, alteración de la conciencia, diaforesis y leucocitosis)	No	
Datos de laboratorio	Bioquímica: CPK, glucosa, urea, creatinina, TGO, TGP, LDH, fosfatasa alcalina, DHL, sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, hierro. Hematología: leucocitos. Microbiología: urocultivo, hemocultivo, cultivo de LCR. Hormonas: estudio de función tiroidea (TSH y T4 libre).	Rango valores, presencia o ausencia	Intervalo /Nominal
Exámenes auxiliares	EKG Radiografía de tórax TEM cerebral RMN cerebral	Normal Anormal	Nominal
Uso previo de antipsicóticos	Medicamentos antipsicóticos utilizados	Tipo de antipsicótico y combinaciones de los mismos: 1. Haloperidol 2. Haloperidol Decanoato 3. Clorpromazina 4. Tioridazina 5. Flufenazina Decanoato 6. Levomepromazina 7. Risperidona 8. Otros	Nominal

Tratamiento empleado para SNM	Tratamiento farmacológico utilizado	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bromocriptina 2. Benzodiazepinas 3. Levodopa – Carbidopa 4. Dantroleno 5. Amantadina 6. Uso de sonda nasogástrica 7. Otros 	Nominal
-------------------------------	-------------------------------------	---	---------

c) **Tipo de investigación:** la presente investigación será un estudio descriptivo.

d) **Nivel de investigación:** se trata de un estudio retrospectivo, transversal.

e) **Interrogantes:**

- ¿Cuál es la frecuencia del Síndrome Neuroléptico Maligno en pacientes hospitalizados en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa en los años 2008 - 2017?
- ¿Cuáles son los aspectos sociodemográficos más frecuentes en pacientes con Síndrome Neuroléptico Maligno hospitalizados en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa en los años 2008 - 2017?
- ¿Cuáles son las características clínicas del Síndrome Neuroléptico Maligno en pacientes hospitalizados en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa en los años 2008 - 2017?

1.3. Justificación del problema

1.3.1. **Originalidad:** El presente estudio, reviste originalidad porque en el servicio de Psiquiatría del Hospital Regional Honorio Delgado de

Arequipa no se han hecho estudios acerca de pacientes con diagnóstico de Síndrome Neuroléptico Maligno en los pacientes hospitalizados.

- 1.3.2. Relevancia científica:** El Síndrome Neuroléptico Maligno es un proceso relativamente frecuente y potencialmente mortal, que se desarrolla en algunos pacientes bajo tratamiento con neurolepticos o a los que se suspenden fármacos agonistas dopaminérgicos.
- 1.3.3. Relevancia práctica:** La importancia del reconocimiento temprano de esta entidad radica en la disminución significativa de la mortalidad que se aprecia con las medidas de tratamiento adecuado, en especial cuando se instauran precozmente, hecho aún más importante teniendo en cuenta su resolución habitual sin secuelas.
- 1.3.4. Relevancia social:** El Servicio de Psiquiatría del Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa es uno de los pocos establecimientos a nivel regional donde se brinda apoyo profesional a pacientes que padecen de patologías psiquiátricas, siendo el Síndrome Neuroléptico Maligno un diagnóstico que se puede tratar precozmente y evitar el posible desenlace fatal de estos pacientes.
- 1.3.5. Factibilidad:** El presente estudio es factible por tratarse de un diseño retrospectivo, por lo que se cuenta con historias clínicas completas, con las variables a investigar a estos pacientes.
- 1.3.6. Interés personal:** Tener un mejor conocimiento de la complejidad de éste cuadro clínico cobra interés para su mayor entendimiento así como por sus posibles fines prácticos.
- 1.3.7. Contribución académica:** El presente estudio contribuirá al mejor conocimiento y manejo de esta patología.

2. MARCO CONCEPTUAL

2.1. Historia

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es una urgencia médica infrecuente, pero potencialmente fatal (1, 2, 3). El primer caso de SNM fue descrito en asociación con el uso de haloperidol, en 1960, por el médico francés Jean Delay, quien lo denominó inicialmente síndrome hipertónico acinético (1). Posteriormente se sabe que es una complicación del tratamiento con fármacos antipsicóticos y otros compuestos que afectan la transmisión de dopamina en el sistema nervioso central.

Aunque el Síndrome Neuroléptico Maligno se reconoce fácilmente en su forma clásica completa, con frecuencia tiene un inicio, una presentación, una progresión y un desenlace heterogéneos (4).

Su variabilidad clínica se acompaña de frecuentes problemas médicos, por lo que la alta sospecha clínica es necesaria para promover su diagnóstico y de esta forma iniciar un tratamiento temprano (1).

2.2. Fisiopatología

El SNM es el resultado de una compleja interacción entre fármacos que actúan sobre las vías dopaminérgicas y un sujeto susceptible (3).

Pese a no conocerse con exactitud el mecanismo fisiopatológico, se han propuesto 2 teorías para explicar la fisiopatología del SNM (1, 3).

La primera está en relación con el aumento de la termogénesis provocada por la depleción/bloqueo de dopamina en las vías dopaminérgicas. La serotonina interviene en la termogénesis por su estimulación en el hipotálamo, la dopamina inhibe este proceso. Los neurolépticos producen un bloqueo dopaminérgico, desinhibiendo la liberación de serotonina, que tiene como resultado un aumento de la termogénesis. Pero como la termorregulación a nivel central está mediada también por vías noradrenérgicas, serotoninérgicas y colinérgicas (las propiedades anticolinérgicas de los neurolépticos favorecen al aumento de temperatura al inhibir la sudoración e impidiendo disipar el calor corporal), en la génesis

del SNM probablemente intervengan más factores que aún están por aclarar. Por otro lado la dopamina puede inhibir la contracción del músculo esquelético, por lo que el bloqueo dopaminérgico daría como resultado un aumento en la contracción del músculo esquelético. Este aumento del tono muscular implica también un aumento de temperatura. En esta dirección apuntan los casos de SNM descritos tras la supresión de fármacos dopaminérgicos, amantadina y L-dopa, y del uso empírico del agente dopaminérgico bromocriptina en el tratamiento del SNM (1, 3).

La segunda teoría está en relación con las similitudes entre el SNM y la hipertermia maligna. Se estima que los neurolépticos y otros fármacos pueden producir en el músculo esquelético un estado tóxico/hipermetabólico asociado a un incremento de la liberación de calcio desde el retículo sarcoplasmático, produciendo hipertermia, rigidez y aumento de la creatinfosfocinasa (CPK). Esta teoría apoyaría el uso de dantroleno en el tratamiento del SNM (1, 3, 5, 6).

2.3. Epidemiología

Estudios retrospectivos estiman su incidencia en 0.07 – 2.2 % de los pacientes que reciben neurolépticos. En pacientes con trastornos mentales que tienen indicado tratamiento ambulatorio se describe una incidencia de uno cada 500 a 1000 tratados con neurolépticos. Esta variación en la frecuencia se debe a las diferencias en los criterios diagnósticos, el tipo de población a estudio, enfermos agudos o crónicos, tipo de hospital y de tratamiento. En un estudio aleatorio realizado en China se mostró una incidencia de un 0,12% en pacientes expuestos a neurolépticos y en la India un estudio retrospectivo mostró un 0,14% (3).

Es más frecuente en el sexo masculino, en sujetos entre los 20 y 50 años (población en la que es más frecuente el uso de neurolépticos). Su mortalidad ha sido muy difícil de determinar debido a que en gran parte de los casos reportados en la literatura han existido contradicciones en los parámetros usados para su diagnóstico, aunque muchos estudios estiman una tasa entre un 20 – 30%. La mortalidad es mucho más alta en pacientes que han presentado necrosis muscular severa con rhabdomiólisis (3, 7, 8).

Se han descrito casos de SNM tanto con los neurolépticos clásicos como con los neurolépticos atípicos, no quedando claro el papel que juega la medicación concomitante en el desarrollo de SNM en estos casos (3).

2.4. Factores de riesgo

Existen factores fisiológicos y ambientales que predisponen al desarrollo de SNM. El más conocido es la deshidratación. También se consideran factores de riesgo (por favorecer la deshidratación) la agitación, la ingesta oral pobre y la temperatura ambiental elevada. Otros factores son (3, 9):

- Uso de neurolépticos de alta potencia
- Uso de altas dosis de neurolépticos, especialmente por vía IM
- Rápido incremento de las dosis de neurolépticos
- Uso de neurolépticos de depósitos
- Antecedentes de un episodio de SNM. Edad (promedio 40 años)
- Sexo masculino
- Medicación concomitante (especialmente Litio)
- Síndrome extrapiramidal resistente al tratamiento
- Suspensión de fármacos antiparkinsonianos
- Diagnóstico de trastorno afectivo
- Alcoholismo
- Síndrome cerebral orgánico
- Daño cerebral previo
- Trastorno extrapiramidal (Parkinson, Corea de Huntington) y catatonía.
- Malnutrición (déficit de hierro)
- Trastornos del movimiento (acatisia y el mioclonus nocturno)
- Período postparto
- Tratamiento previo con terapia electroconvulsiva

Se ha descrito una predisposición genética, que posiblemente se localiza en el gen del receptor de la dopamina D2 (1, 3). Todos los neurolépticos tienen algún riesgo de inducir SNM. Aunque se pensaba que los atípicos presentaban menos riesgo, se han recogido casos de SNM con clozapina,

olanzapina, risperidona, y quetiapina. También se han descrito casos de SNM tras la suspensión de agentes dopaminérgicos (como L-dopa y Amantadina), por el uso de antieméticos como metoclopramida y antidepresivos tricíclicos.

2.5. Diagnóstico

El diagnóstico precoz y la rápida adopción de medidas terapéuticas son esenciales para su pronóstico. Se han propuesto multitud de criterios para el diagnóstico, pero debido a la variabilidad en su presentación clínica resulta difícil su aplicación universal (3).

Para el diagnóstico del SNM el cuadro clínico debe cumplir bien los tres criterios diagnósticos mayores o bien dos criterios mayores y cuatro menores establecidos por Levenson, siempre que el diagnóstico sea congruente con la historia clínica (3).

Los criterios diagnósticos de Levenson:

Criterios	Síntomas
Mayores	Fiebre Rigidez muscular Elevación de la CPK
Menores	Taquicardia, anormalidad de la tensión arterial, taquipnea, alteración de la conciencia, diaforesis, leucocitosis.

Para el diagnóstico de SNM según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (4) es preciso que la sintomatología se asocie al uso de neurolépticos. No existe una secuencia típica en el desarrollo de los síntomas, pero generalmente la sintomatología extrapiramidal que no responde a anticolinérgicos aparece antes que la disfunción autónoma. El número de síntomas y la gravedad de éstos pueden ser muy variables. Por lo tanto, ante un cuadro de rigidez e hipertermia en un paciente con inicio

reciente de tratamiento neuroléptico el grado de sospecha de SNM debe ser alto.

El SNM puede manifestarse a lo largo de un continuo tanto de síntomas como de severidad. Es decir, dos o más síntomas leves, moderados o severos.

Los síntomas generalmente se desarrollan entre 24 y 72 horas, y pueden durar de 1 a 44 días (10 días de media). En el caso de los neurolépticos de depósito tanto la instauración como la resolución del cuadro puede ser más lenta (3).

2.6. Hallazgos de laboratorio

Los dos hallazgos de laboratorio más consistentes son leucocitosis (las fibras simpáticas inervan el tejido linfoide) en un rango entre 10.000 y 40.000 mm³ (con desviación a la izquierda o sin ésta) y concentraciones elevadas de creatina quinasa esquelética (más de 10.000 unidades por litro), que reflejan la rabdomiólisis secundaria a la rigidez muscular. Ésta también puede aumentarse por el uso de medicamentos intramusculares, pero no es mayor de 600 unidades por litro. El grado de aumento de la creatinafosfoquinasa se ha visto correlacionado directamente con la gravedad de la enfermedad y las grandes cantidades son consistentes con el peor pronóstico (1, 3).

Otras alteraciones son probablemente derivadas de este proceso, como aumento (de mínimo a moderado) de la deshidrogenasa láctica (LDH), de la aspartato aminotransferasa (AST), y de la fosfatasa alcalina. La función renal también puede afectarse, como consecuencia de la rabdomiólisis y la subsecuente mioglobinuria por lesión tubular renal. Esto puede incluir una disminución del aclaramiento de la creatinina, que incrementa las concentraciones de creatinina y nitrógeno ureico, proteinuria y mioglobinuria (1).

Las anormalidades en los electrolitos pueden incluir hipocalcemia como resultado del secuestro de calcio en los músculos, especialmente en pacientes quienes tienen muy altas cantidades de creatinafosfoquinasa.

La hipomagnesemia ha sido reportada en pocos casos. Las bajas concentraciones de hierro y características de deshidratación (alta osmolaridad sérica) se ha visto en el 95% y el 92% de las veces, respectivamente, y se cree son factores precipitantes.

La acidosis metabólica puede verse cuando se miden los gases arteriales.

En casos crónicos de SNM, el estupor y coma están presentes.

En estos casos, estudios de imágenes y punción lumbar pueden evaluar las alteraciones. Una tomografía axial computarizada (TAC), resonancia nuclear magnética (RNM), cerebrales o una punción lumbar pueden ser normales. En el 37% de los casos, se ha reportado un incremento no específico de las proteínas en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Dos casos han señalado en la TAC la presencia de edema cerebral. Los hallazgos de laboratorio pueden ayudar al diagnóstico, pero por la variedad de su presentación, la clínica es la sospecha (1).

El sistema simpático regula la homeostasis de la glucemia, y ésta puede estar alterada en el SNM.

Normalmente, el sistema nervioso simpático suprime la liberación de insulina por adrenoreceptores alfa y aumenta la secreción de glucagón.

El íleo paralítico en el SNM puede darse por la intensa activación del sistema nervioso simpático (1).

2.7. Diagnóstico diferencial

El síndrome neuroléptico maligno debe diferenciarse de otras afecciones neurológicas o médicas graves, como infecciones del sistema nervioso central, afecciones inflamatorias o autoinmunitarias, el estado epiléptico, lesiones estructurales subcorticales y afecciones sistémicas (por ejemplo feocromocitoma, tirotoxicosis, tétanos, golpe de calor).

El Síndrome Neuroléptico Maligno también debe diferenciarse de los síndromes similares debido al uso de otras sustancias o medicamentos, como el síndrome serotoninérgico, el síndrome de hipertermia parkinsoniana después de la suspensión brusca de los agonistas de la dopamina, la abstinencia del alcohol o de sedantes, la hipertermia maligna que se produce durante la anestesia, la hipertermia asociada al abuso de

estimulantes y alucinógenos, y la intoxicación atropínica de los anticolinérgicos.

En raras ocasiones, los pacientes con esquizofrenia o con un trastorno del estado del ánimo pueden presentar catatonía maligna, que puede ser indiferenciable del Síndrome Neuroléptico Maligno. Algunos investigadores consideran que el Síndrome Neuroléptico Maligno es una forma de catatonía maligna inducida por fármacos (4).

2.8. Tratamiento

El tratamiento esencial es el temprano reconocimiento, la pronta suspensión del factor desencadenante y su apropiado manejo. Remover el agente causal del síndrome es un importante paso y tiene un gran impacto en la mortalidad del paciente (1, 5, 10, 11, 12, 13).

La administración de antipsicóticos o moduladores antieméticos dopaminérgicos debe ser suspendida de forma inmediata.

Cuando el SNM se da por la suspensión abrupta de agentes dopaminérgicos, estos deben ser reiniciados urgentemente. Cuando hubo un cambio de un agonista dopaminérgico por otro, una estrategia es suspender rápidamente la dosis de una medicación durante un día y después iniciar el nuevo agente agonista, y al siguiente día, con dosis comparables al anterior, basado en la equivalencia de la dosis calculada (1, 14).

Al ser el SNM una emergencia médica que genera una inestabilidad de los signos vitales y falla autonómica, su manejo debe ser usualmente en la unidad de cuidado intensivo, donde existe un seguimiento estricto de los signos vitales, entre ellos la temperatura, y el soporte hemodinámico y respiratorio necesario (1, 15, 16).

El tratamiento debe ser escogido de forma individualizada, con base en la severidad de la enfermedad. Para casos leves, el soporte hídrico y metabólico puede ser suficiente; en casos severos se deben tomar medidas que incluyen agentes farmacológicos, terapia electroconvulsiva y monitorización en unidad de cuidados intensivos (5).

2.8.1. Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico es un complemento al cuidado de soporte. Tanto es así que algunos autores han considerado observar la gravedad del curso del SNM, y si fuera el caso en el que el paciente no mejora o empeora, se tiene en cuenta iniciar farmacoterapia. Este período de observación debe ser de uno a tres días, ya que el paciente puede beneficiarse sólo del soporte sin aumentar la morbilidad futura. Sin embargo, existen otros estudios que recomiendan su uso de entrada. Es incierto el impacto del uso del tratamiento farmacológico en la disminución de la mortalidad del SNM. Un estudio retrospectivo mostró una disminución en la mortalidad del SNM, independientemente de la administración de agonista dopaminérgico o dantroleno. Esto fue atribuido a una buena identificación y diagnóstico e inicio pronto del cuidado de soporte (1, 17, 18).

Dentro del tratamiento farmacológico se han utilizado los agonistas dopaminérgicos como bromocriptina, amantadina, apomorfina, lisuride y levodopa-carbidopa y relajantes musculares como el dantroleno. La bromocriptina es la primera elección, e inicia con dosis de 2,5 mg dos a tres veces al día. Si se requiere, se lleva a una dosis total de 45 mg al día. Sus efectos adversos son náuseas, vómitos, psicosis y alteraciones del estado mental. Por no tener presentación inyectable, puede usarse sólo oralmente, por medio de una sonda nasogástrica. En general los pacientes psicóticos la toleran bien y se ha utilizado, sobre todo, en el manejo de casos leves a moderados de SNM (1, 3, 5).

El dantroleno es un relajante muscular efectivo en la hipertermia maligna. Se recomienda específicamente en hipertermia grave, con precaución por casos reportados de hepatitis con dosis altas (mayores a 10 mg/kg/día). Se administra de forma intravenosa, en dosis de 2 – 3 mg/kg/día, sin exceder los 10 mg/kg, o en bolos de 1 a 10 mg/kg, así como en dosis orales divididas entre 50 y 600 mg/día. El dantroleno interactúa con el verapamilo (bloqueador de los canales

de calcio) y otros antagonistas del calcio, y puede llevar a la fibrilación ventricular (1).

El tratamiento es continuado durante, al menos, diez días después de la resolución del episodio, ya que se requiere una eliminación total del neuroléptico, y su temprana suspensión puede generar recurrencia del SNM. Con los antipsicóticos de depósito, el tratamiento debe ser continuado durante dos o tres semanas después de la recuperación clínica. Después de la resolución y estabilización de los síntomas, el tratamiento debe ser disminuido de forma gradual, con cantidades seriadas de CPK y mioglobina.

Hay otros agentes farmacológicos usados de forma infrecuente, como amantadina (200 a 300 mg/día), apomorfina subcutánea, levodopa oral con carbidopa o sin ésta y levodopa intravenosa. Un artículo reporta la rápida mejoría con una dosis intravenosa de levodopa de 50 mg/día en tres casos que no respondieron satisfactoriamente al dantroleno.

Estas terapias pueden ser usadas más comúnmente en pacientes con enfermedad de Parkinson, quienes desarrollan SNM por suspensión abrupta de la terapia dopaminérgica.

Otro estudio concluye que pacientes con SNM y disfunción autonómica se recuperan rápidamente con el control de la tensión arterial con clonidina intravenosa (1).

Los medicamentos anticolinérgicos no son útiles en el manejo de los síntomas motores y la rigidez muscular; por el contrario, podrían alterar la disipación del calor, lo que agravaría la hipertermia. Similarmente, el uso de las benzodiazepinas es controversial: como agente relajante muscular, algunos autores muestran que puede ser improbable su papel en la precipitación del SNM, por lo que se recomienda sólo en casos de agitación psicomotora grave o en casos en los que no haya disposición de la bromocriptina o eventualmente dantroleno. Se usan hasta 60 mg/día de diazepam y 24 mg/día de lorazepam (1).

2.8.2. Terapia electroconvulsiva (TEC)

Recientemente, la TEC ha reportado mejoría en algunos de los componentes del síndrome, como fiebre, sudoración y nivel del estado de conciencia. Esto se especula, al parecer, por facilitar la actividad dopaminérgica. En una revisión de 55 pacientes tratados con TEC, los pacientes recibían un rango de diez sesiones y la resolución de los síntomas se daba entre la tercera o la cuarta (1, 5).

La TEC se recomienda en casos graves de SNM refractario al tratamiento médico, a las 48 horas de su inicio; cuando no es posible diferenciar el diagnóstico del SNM y la catatonia letal aguda; cuando predominan las características catatónicas, para tratamiento de catatonia residual o psicosis en el período posterior al SNM, o cuando el diagnóstico subyacente es una depresión psicótica o catatónica (1). La TEC es considerada relativamente segura en el tratamiento del SNM. Rara vez se reportan arritmias cardíacas asociadas o inducidas por la anestesia. No hay reportes de hipertermia maligna por anestesia de la TEC en el tratamiento del SNM.

Generalmente, durante ésta los neurolépticos deben ser evitados, y el paciente debe ser hidratado para prevenir una lesión renal adicional a la rabdomiólisis por posturas tónicas o convulsiones después de la TEC (1).

2.9. Complicaciones

Levinson y Simpson reportan que el 79% de pacientes tienen una completa recuperación y que aproximadamente entre el 8% y el 11,6% mueren. Las complicaciones son generalmente consecuencia de la rigidez y la inmovilización. La pobre ingesta oral lleva a deshidratación e incremento del riesgo de rabdomiólisis, que provoca una falla renal aguda. Esta última es uno de los predictores de alta mortalidad (1).

La trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar son consecuencia de la rigidez y la inmovilización.

En una revisión se afirma que el embolismo pulmonar puede ser causa de muerte en el 23% de los casos.

La dificultad para la deglución, asociada con alteraciones en el estado mental, implica un alto riesgo de broncoaspiración, neumonía y necesidad de ventilación mecánica.

La falla respiratoria puede desarrollarse como resultado de una disminución de la expansión de la pared torácica por la rigidez muscular y la falla autonómica. Además, arritmias, infarto del miocardio e isquemia pueden resultar de inestabilidad autonómica. También se reportan complicaciones como convulsiones y coagulación intravascular diseminada (1).

La catatonía residual y los síntomas parkinsonianos del SNM pueden persistir durante varias semanas o meses, después que los síntomas agudos disminuyen. Se ha especulado que la preexistencia de trastornos estructurales cerebrales previos puede predisponer síntomas residuales.

La degeneración neuronal cerebelar puede ser por hipertermia. Esto se da más en pacientes que toman concomitantemente litio y lleva a daño cerebelar y ataxia. Los pacientes que presentan alteraciones cognitivas, unas de las consecuencias neurológicas persistentes después de la recuperación del SNM, generalmente se recuperan sin secuelas del SNM. Una disfunción de este tipo, usualmente, es atribuible a fiebre alta, hipoxia u otras complicaciones, más que al SNM per se (1).

3. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

A nivel local y nacional no hemos encontrado investigaciones sobre síndrome neuroléptico maligno en pacientes hospitalizados. Existen revisiones bibliográficas como la realizada por Stucchi; Mazzotti; Vega–Dienstmaier y Salinas.

3.1. Autor: Luis Fernando Viejo Llorente (2).

Título: Síndrome Neuroléptico Maligno. Análisis y seguimiento de 21 episodios.

Resumen: Se presentan los principales hallazgos clínicos y evolutivos de 21 episodios en 20 pacientes, diagnosticados y tratados en los Hospitales

Psiquiátrico y Provincial de Toledo, que constituye la mayor serie española y una de las más numerosas de la literatura. Los principales objetivos del estudio han sido: estimación de la frecuencia en nuestro medio; descripción de los casos; seguimiento de los pacientes, tras su alta y vigilancia de posibles recidivas en aquellos a los que se reintrodujeron neurolépticos; evaluación del grado de concordancia, sobre nuestros casos, de tres grupos de criterios diagnósticos; y la revisión descriptiva de textos y manuales actuales médicos y psiquiátricos valorando si la insuficiente descripción del SNM podría seguir siendo en la actualidad, como hace una década, motivo de infradiagnóstico del mismo.

La frecuencia estimada de aparición ha sido del 0,8558% (0,778 – 0,95%) en conjunto, sobre un total de 1519 + 5% pacientes expuestos a medicación neuroléptica durante su ingreso psiquiátrico, cualesquiera que fuesen sus dosis, duración o vía de administración. Esta frecuencia es relativamente baja, especialmente considerando que los criterios utilizados son de un relativo “bajo umbral” y no hubiese sido llamativa una frecuencia más alta. Consideramos probable que nuestro sistema de detección abortase cuadros que no llegaron a cumplir criterios.

En nuestros casos se evidenció que los pacientes mayores de 51 años desarrollaron el SNM con dosis inferiores de neurolépticos ($P=0,019$) y tardaron más tiempo en recuperar su estado basal previo ($P=0,004$), en relación con los menores de esa edad. Se evidenció una asociación inversa entre las dosis de neurolépticos recibidas (en equivalentes de clorpromazina) y los días hasta la recuperación del estado basal, hecho que ponemos en relación con la edad más alta de los pacientes que recibieron las dosis menores de neurolépticos. La edad media de los pacientes que presentaron complicaciones fue más alta que la de los que no las presentaron ($P=0,042$). La duración de las alteraciones de la deglución y la persistencia de la rigidez en rueda dentada se asociaron con el tiempo de recuperación del estado basal mediante los tests de correlación de rangos de Spearman $r_s=0,65$ $P=0,001$ y $r_s=0,80$ $P=0,0001$.

La mortalidad evidenciada ha sido 0 y la recuperación sin secuelas del estado basal previo fue la norma, lo que apoya el papel del reconocimiento y tratamiento tempranos del proceso. Por otra parte, es destacable la

importancia de la edad como factor de riesgo y de aparición de complicaciones, especialmente teniendo en cuenta la frecuencia del uso de pequeñas dosis de neurolépticos en esta población.

Los neurolépticos pueden ser reintroducidos con aceptable grado de seguridad, tras el episodio, en aquellos pacientes en que está clínicamente indicado, si bien debe vigilarse la posible recidiva.

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

Por otra parte se ha realizado una revisión descriptiva de textos y manuales médicos y psiquiátricos de los años 90, tratando de valorar si la descripción del síndrome en cuanto a siete puntos propuestos es válida para un adecuado conocimiento y manejo del mismo. Sólo cuatro de los 15 (26,7%) textos y manuales evaluados se han considerado suficientemente completos en cuanto a dichos puntos.

Este pobre porcentaje de descripción del cuadro en los textos puede seguir siendo uno de los motivos del reconocimiento tardío del mismo, con el mal pronóstico que ello implica.

Fuente: Síndrome Neuroléptico Maligno. Análisis y seguimiento de 21 episodios. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina. Madrid, España. 1995.

3.2. Autor: Javier Sánchez García, Livia de Rezende Borges, Ignacio Vera López (5).

Título: Catatonía Periódica o Síndrome Neuroléptico Maligno: claves para un reto diagnóstico.

Resumen: Los pacientes institucionalizados con enfermedad mental grave y alteraciones motoras plantean frecuentes dudas diagnósticas. La catatonía periódica se manifiesta por alteraciones motoras y signos

orgánicos por lo que debe incluirse en el diagnóstico diferencial ante un cuadro sugestivo de síndrome neuroléptico maligno.

Caso clínico: Varón de 45 años institucionalizado por trastorno del desarrollo intelectual. Durante 3 primaveras consecutivas presenta insomnio, alteraciones conductuales persistentes, seguidas de catatonías acinéticas y síndrome neurovegetativo: rigidez, estereotipias, sudoración, taquicardia, febrícula y pérdida ponderal. Se le diagnostica de síndrome neuroléptico maligno retirándose los antipsicóticos. Reingresa sin solución de continuidad con importantes alteraciones conductuales que ceden tras reintroducción de los antipsicóticos. Emitido el diagnóstico de catatonía periódica se añade litio, sin recaídas hasta la fecha.

Discusión: Los cuadros psiquiátricos primarios graves, habituales antes de la introducción de los antipsicóticos todavía se observan en instituciones con difícil acceso a los servicios de salud mental. Debe contemplarse su diagnóstico en sujetos en los que concurren trastornos del neurodesarrollo con cambios bruscos de su funcionamiento.

Fuente: Catatonía Periódica o Síndrome Neuroléptico Maligno: claves para un reto diagnóstico. Revista Asociación Española de Neuropsiquiatría, Madrid, España. 2012.

3.3. Autor: Solangel Colón Núñez, Yenis Angélica López Santacruz, Alberto Brito Hernández (11).

Título: Síndrome Neuroléptico Maligno. Presentación de un caso y revisión de la literatura.

Resumen: El Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), es una peculiar y peligrosa complicación del tratamiento con fármacos antipsicóticos, que se caracteriza por fiebre, rigidez muscular severa y cambios en el estado autonómico y mental. Se realizó una revisión de los aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, diagnósticos y enfoques terapéuticos siguiendo una investigación cualitativa descriptiva con triangulación de información, resultado del análisis de la historia clínica, del seguimiento y evolución del caso en la terapia intensiva y apoyada en la revisión de la literatura científica, sobre esta patología. Se presenta el caso clínico de un

paciente con el SNM, después de la medicación con antipsicóticos, del tipo haloperidol, asociado a la administración de metoclopramida y que por sus complicaciones, presentó arritmias cardíacas, trastornos del medio interno y trombosis venosa profunda del miembro inferior izquierdo, lo que necesitó el ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Como conclusión, se destaca la importancia de mantener la vigilancia teniendo en cuenta un pensamiento clínico sobre los síntomas iniciales o de alerta de esta entidad, lo que permitirá realizar un diagnóstico precoz e iniciar un tratamiento oportuno y adecuado, logrando así reducir la morbimortalidad asociada.

Fuente: Síndrome Neuroléptico Maligno. Presentación de un caso y revisión de la literatura. Qhalikay. Revista de Ciencia de la Salud I SSN. Vol. 1 N° 1: enero-abril. Cuba. 2017.

- 3.4. Autor:** Franklin Escobar Córdova, Irina Goretty, Polanía–Dussán, Sandra Milena Toro–Herrera (10).

Título: Tratamiento del Síndrome Neuroléptico Maligno

Resumen: El síndrome neuroléptico maligno es una complicación grave del tratamiento con psicofármacos. La principal característica es la hipertermia, acompañada de hipertonia muscular, alteración del nivel de conciencia e inestabilidad autonómica. Identificar el tratamiento adecuado para los pacientes con síndrome neuroléptico maligno según la gravedad y la apropiada evaluación de riesgos y beneficios de las opciones terapéuticas. Se realizó una búsqueda en Pubmed con los términos MESH: síndrome neuroléptico maligno, tratamiento y terapia; utilizando como límites: ensayos clínicos controlados, metaanálisis, guías de práctica clínica, revisiones, población adulta e idiomas: inglés, francés y alemán. Se hallaron 25 artículos los cuales fueron analizados encontrando que el tratamiento se fundamenta en la sospecha clínica precoz y en la suspensión inmediata de los neurolépticos, la hidratación, el apoyo hemodinámico, corregir el desequilibrio del estado ácido–base y la hipoxemia. La administración de agonistas de la dopamina; dantroleno y benzodiacepinas puede ser de utilidad en algunos casos. El tratamiento

debe ser escogido de forma individualizada con base en la severidad de la enfermedad. Para casos leves el soporte hídrico y metabólico puede ser suficiente. En casos severos, se deben tomar medidas que incluyen agentes farmacológicos, terapia electroconvulsiva y monitorización en cuidados intensivos.

Fuente: Tratamiento del Síndrome Neuroléptico Maligno. Revista Salud Uninorte. Vol. 27, N° 2, Barranquilla. Colombia. 2011.

4. OBJETIVOS

- Determinar la frecuencia del Síndrome Neuroléptico Maligno en pacientes hospitalizados en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa en los años 2008 – 2017.
- Establecer los aspectos sociodemográficos más frecuentes en pacientes con Síndrome Neuroléptico Maligno en pacientes hospitalizados en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa en los años 2008 – 2017.
- Describir las características clínicas del Síndrome Neuroléptico Maligno en pacientes hospitalizados en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa en los años 2008 – 2017.

5. HIPOTESIS

No se requiere por tratarse de un estudio observacional

III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

- 1.1. **Técnicas:** en la presente investigación se aplicará la técnica de la observación documental.
- 1.2. **Instrumentos:** se aplicará como instrumento una ficha de recolección de datos, la cual está estructurada en tres partes: en la primera se consignarán datos de las características sociodemográficas de los pacientes con Síndrome Neuroléptico Maligno hospitalizados, en la segunda se consignarán aspectos clínicos y datos de laboratorio, en la tercera se consignarán aspectos farmacológicos.
- 1.3. **Material:**
 - Fichas de recolección de datos
 - Material de escritorio
 - Computadora personal con programas de procesamiento de textos, bases de datos y estadísticos

2. Campo de verificación

- 2.1. **Ubicación espacial:** el presente estudio se realizará en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa, hospital perteneciente a la Red MINSU Arequipa. El hospital está ubicado en la Av. Alcides Carrión N° 505, en el distrito de Cercado, provincia y departamento de Arequipa.
- 2.2. **Ubicación temporal:** el estudio se realizará en forma histórica en el periodo de enero 2008 - diciembre 2017.

- 2.3. Unidades de estudio:** historias clínicas de pacientes con Síndrome Neuroléptico Maligno que fueron hospitalizados en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa
- 2.4. Población:** todas las historias clínicas de pacientes con Síndrome Neuroléptico Maligno que fueron hospitalizados en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa en los años 2008 – 2017.
- 2.5. Muestra:** No se consideró el cálculo de un tamaño de muestra, ya que se estudiarán a todos los integrantes de la población de pacientes hospitalizados con Síndrome Neuroléptico Maligno que cumplieron los criterios de selección.

2.5.1. Criterios de inclusión

- Pacientes hospitalizados en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa que han recibido tratamiento a base de antipsicóticos.
- Historias clínicas de pacientes de ambos sexos, con el diagnóstico confirmado de Síndrome Neuroléptico Maligno.
- Pacientes hospitalizados en los años 2008 – 2017.

2.5.2. Criterios de exclusión

- Historias clínicas que no cuenten con los datos suficientes.

3. Estrategia de recolección de datos

3.1. Organización

Una vez aprobado el proyecto, se realizarán las coordinaciones necesarias con el Decano de la Facultad de Medicina Humana para el envío de una carta de presentación, solicitándole la autorización para la realización del estudio.

Se solicitará una autorización del Director del hospital y posteriormente del Jefe del Servicio de Psiquiatría para poder revisar el libro de registro de pacientes hospitalizados y posteriormente se solicitará el acceso a las historias clínicas en el área de estadística.

Se procederá a la extracción de información de las historias clínicas y con los resultados obtenidos se procederá a la elaboración de la matriz de datos y posteriormente el análisis, interpretación y presentación de los mismos en tablas estadísticas.

3.2. Recursos

a) Humanos:

Investigador: Alfredo Manuel Vilca Díaz. Alumno del Programa Profesional de Medicina Humana de la Universidad Católica de Santa María.

Tutor: Dr. Ervis Alvarado Dueñas. Médico Asistente del Servicio de Psiquiatría del Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa. Docente del Programa Profesional de Medicina Humana de la Universidad Católica de Santa María.

b) Institucionales:

Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa
Biblioteca de la Universidad Católica de Santa María

c) Materiales:

Historias clínicas, ficha de recolección de datos, libros de registro, material de escritorio, computadora, paquete estadístico.

d) Financieros:

La investigación será solventada con recursos propios del investigador.

3.3. Criterios para manejo de resultados

a) Plan de recolección: La recolección de datos se realizará previa autorización para la aplicación del instrumento.

b) Plan de procesamiento: los datos registrados en el Anexo 1 serán codificados y tabulados para su análisis e interpretación.

c) Plan de clasificación: se empleará una matriz de sistematización de datos en la que se transcribirán los datos obtenidos en cada ficha para facilitar su uso. La matriz fue diseñada en una hoja de cálculo electrónica (Excel 2016).

d) Plan de codificación: se procederá a la codificación de los datos que contengan indicadores en la escala nominal y ordinal para facilitar el ingreso de datos.

e) Plan de recuento: el recuento de datos será electrónico, en base a la matriz diseñada en la hoja de cálculo.

f) Plan de análisis: se empleará estadística descriptiva con medidas de tendencia central (promedio) y de dispersión (rango, desviación estándar) para variables continuas; las variables categóricas se presentan como proporciones. Para el análisis de datos se empleará la hoja de cálculo de Excel 2016 con su complemento analítico y el paquete estadístico SPSS v.22.0 para Windows.

IV. CRONOGRAMA DE TRABAJO

Tiempo en meses	Año							
	2017					2018		
	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo
Búsqueda bibliográfica del problema de investigación	X	X						
Sistematización de bibliografía sobre Síndrome Neuroléptico Maligno			X					
Redacción de proyecto				X				
Revisión y aprobación de proyecto de tesis					X	X		
Recolección de datos						X		
Análisis e interpretación de resultados						X		
Presentación del Informe final								X