

Síndrome neuroléptico maligno

Dr. Ricardo Rangel Guerra*

* Jefe del Servicio de Neurología Adultos y Neurología Pediátrica del Hospital Universitario de Monterrey, Nuevo León.

RESUMEN

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es una enfermedad potencialmente letal consistente en una insuficiencia dopaminérgica, caracterizada por hipertermia importante, rigidez muscular, cambios en el estado mental e inestabilidad autonómica. Su incidencia va de 0.07% a 3% y su mortalidad es de 11% a 30%.

El presente trabajo efectúa una revisión de sus características clínicas, su patofisiología, el abordaje diagnóstico y terapéutico, y termina con la presentación de un caso clínico. Se hace énfasis en su detección temprana y su manejo apropiado como medidas para disminuir la morbilidad.

Palabras clave: Síndrome neuroléptico maligno, insuficiencia dopaminérgica.

INTRODUCCIÓN

Probablemente hay muy escasas condiciones clínicas que hayan atraído tal atención entre neurólogos y psiquiatras en los últimos años como el síndrome neuroléptico maligno (SNM), el cual fue descrito hace aproximadamente 40 años y ha sido reconocido extensamente en los Estados Unidos por más de 20 años.¹ Este síndrome fue descrito por primera vez en 1960 por clínicos franceses (Delay y colaboradores), pero no fue sino hasta 1980 cuando Ca-roff enmarcó las características del SNM tanto desde el punto de vista clínico como paraclínico y sus elementos básicos de tratamiento.¹ En general, se considera que el SNM es una emergencia neuropsiquiátrica que amerita la admisión a una unidad de Terapia Intensiva y un tratamiento enérgico con antídotos, así como una serie de medidas específicas para lograr controlarlo y corregirlo. A pesar de la importante y considerable atención que se le ha dedicado a este síndrome en cientos de reportes pu-

Neuroleptic malignant syndrome. Case report

ABSTRACT

Neuroleptic malignant syndrome is a potentially lethal disease consistent in dopaminergic insufficiency, characterized by significant hyperthermia, muscular rigidity, mental status changes and autonomic instability. Its incidence goes from 0.07% to 3% and mortality is from 11% to 30%.

This paper effects a review of its clinical features, pathophysiology, as well as diagnostic and therapeutic approach, ending with a clinical case presentation. Early detection as well as proper management are highlighted as a basic strategies to diminish its morbimortality.

Key words: *Neuroleptic malignant syndrome, dopaminergic insufficiency.*

blicados en la literatura, su diagnóstico clínico y su manejo permanecen controversiales debido principalmente a su patofisiología de base que es muy elusiva y cambiante.²

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de SNM ha variado entre 0.07 y 3%, pero otros autores sugieren que la frecuencia es de 4 en 2,695 pacientes, o sea, de 0.15%. En realidad ha habido mucha variabilidad en cuanto a la incidencia de este síndrome en los diferentes reportes publicados en la literatura mundial, pero se considera que en general la incidencia y mortalidad de este síndrome han disminuido en los últimos años. En los primeros estudios la mortalidad estaba por encima de 30% y después fue de 11% y recientemente se ha establecido que la mortalidad es más baja que esta cifra.³ Las razones de esta definición de la mortalidad se deben fundamentalmente al reconocimiento más temprano del síndrome y a las medidas correctivas que se aplican oportunamente. Aun cuando se considera debatible por algunos autores que el síndrome sea una entidad diagnóstica distinta, se debe considerar como un problema bien definido y como una caracterología clínica bien do-

cumentada. Aun cuando la causa más frecuente consiste en una reacción que pone en peligro de muerte de tipo idiosincrásico al uso de drogas neurolépticas y a otros antagonistas dopamínérgicos, también se presenta con el retiro de agonistas dopamínicos en pacientes con parkinsonismo idiopático y además se ha demostrado que este síndrome se puede presentar con el uso de otras drogas no neurolépticas como la trietilperazina (Torecan), el carbonato de litio, la metoclopramida y últimamente se ha reportado hasta la clozapina como otro fármaco provocador disparador del síndrome. El SNM aunque ocurre fundamentalmente en adultos, cualquier grupo etario puede ser afectado y la relación del sexo masculino a femenino es de 2 a 1; las personas que estén internadas en asilos de ancianos y en instituciones para enfermos mentales son las que tienen mayor riesgo de presentar este síndrome por el frecuente uso de medicación antipsicótica y neuroléptica a dosis altas.

PATOFISIOLOGÍA

El SNM se considera una enfermedad potencialmente letal relacionada con el uso de antagonistas dopamínicos o la interrupción de los agonistas dopamínérgicos en la enfermedad de Parkinson. Se le debe considerar como una insuficiencia dopamínica aguda que sería la otra denominación que propondríamos para este síndrome, puesto que no siempre es maligno y no siempre es por neurolépticos. Los cuatro datos clínicos básicos asociados con este síndrome son:

- Hipertermia importante.
- Rigididad muscular.
- Cambio del estado mental.
- Inestabilidad autonómica.

La patofisiología intrínseca del SNM permanece todavía sin aclararse totalmente. Este trastorno parece ser mediado por cambios en la actividad dopamínérgica central; sin embargo, otros factores tales como los cambios en los sistemas de neurotransmisores relacionados con el síndrome como son la dopamina y últimamente se ha relacionado con la serotonina, así como alteraciones en las funciones neuromusculares o de factores metabólicos desconocidos que pueden ser elementos también involucrados en la patofisiología del síndrome.⁴

Se le considera como una insuficiencia dopamínica aguda porque existe una disfunción del sistema dopamínérgico que se caracteriza por un bloqueo central masivo y súbito de los receptores dopamínérgicos D2, que resulta en una actividad dopamínica muy disminuida en el sistema nervioso central, sobre todo en hi-

potálamo y en el estriado. El bloqueo de los receptores D2 en el hipotálamo disrumpe la regulación de la temperatura central provocando hipertermia a veces hasta de 42 y 43 °C. El bloqueo del estriado puede ser causa de la rigidez muscular de origen central y los cambios del estado mental pueden ser debidos a una disfunción de la transmisión dopamínérgica corticolímbica. El bloqueo dopamínico en las vías aferentes simpáticas toracolumbares puede provocar un tono simpático aumentado y una inestabilidad autonómica asociada.⁵ Algunos datos proporcionados por la investigación clínica y bioquímica básica sugieren que también el sistema de las prostaglandinas puede estar afectado en la patogenia del SNM. El bloqueo de los sectores dopamínicos puede favorecer la liberación de prolactina estimulando la síntesis de prostaglandinas, las cuales, a su vez, provocan la movilización del calcio hacia el interior de la célula y recientemente se ha descrito que algunos trastornos de la fase aguda del SNM están mediados por la prostaglandina E2.

La asociación frecuente de SNM con manipulaciones farmacológicas de ciertos sistemas dopamínicos centrales ha favorecido el punto de vista de que el SNM es causado por antagonismo de receptores dopamínérgicos centrales probablemente hipotalámicos. Sin embargo, el SNM puede presentarse en pacientes mantenidos por meses o años con dosis estables de neurolépticos y aun después de reducir la dosis de antagonistas dopamínérgicos.⁶ Las semejanzas del SNM con el Síndrome de Hipertermia Maligna (HM) ha estimulado la investigación de defectos moleculares en el tejido muscular de pacientes con SNM idénticos a los encontrados como causantes de HM, todo esto favorecido por el conocimiento de que el SNM puede resultar de un efecto tóxico directo de drogas sobre el tejido muscular. Sin embargo, estas hipótesis han fallado para identificar un defecto común patogenético en ambos síndromes. Específicamente, el riesgo de comorbilidad por HM o SNM no está aumentado entre pacientes con cualquiera de las dos alteraciones y las pruebas de contractura muscular en pacientes con SNM han sido no concluyentes. Tampoco se han podido demostrar alteraciones genéticas específicas en cualquiera de los dos síndromes.⁷

La elevación de la CPK en suero ha sido considerada como una de las más importantes características de alteración de laboratorio en el SNM, pero su significado es disputado debido a que esto con frecuencia se encuentra en pacientes con psicosis aguda o crónica, y a veces a niveles altos muy importantes. Evidencia reciente sugiere que las elevaciones máximas de la CPK en pacientes admitidos en forma aguda con alteraciones psicóticas pueden constituir un carácter individual consistente con las investigaciones de Mentzer que demostraron

que los niveles de CPK en pacientes con enfermedades psicóticas se correlacionan con el tiempo de evolución. Las elevaciones de la CPK pueden persistir hasta por 13 meses en algunos pacientes con alteraciones psicóticas, pero sus niveles son los más altos durante la fase aguda del trastorno mental, y aun pueden preceder a exacerbaciones significativas de la enfermedad psicótica. Es interesante mencionar que la CPK no cruza la barrera hematoencefálica, pero se eleva en LCR de pacientes admitidos agudamente con enfermedades psicóticas implicando una fuente posible en el sistema nervioso central.⁸

Los niveles de calcio sérico están muy bajos en las fases agudas del SNM, lo cual puede reflejar una alteración en el gradiente normal de calcio intracelular-extracelular. Las catecolaminas aumentan los niveles de calcio intracelular en el tejido muscular por el efecto directo en el flujo de calcio a través de los canales de calcio, así como por aumento del almacenamiento de calcio en el retículo sarcoplásmico. Por lo tanto, es interesante mencionar que en el músculo esquelético de pacientes que se han recuperado del SNM se ha encontrado que el calcio en estado de reposo existe en más de cuatro veces de los controles y aun 30 días después de que los neurolépticos se han descontinuado y que se ha observado que Dantrolene ha fallado en normalizar el calcio. Estos hallazgos sugieren que existe cierta disfunción de la regulación del calcio interno en los pacientes con SNM que se super-impone, pero en una forma distinta en la HM y que probablemente la acción directa de neurolépticos en los componentes intracelulares del músculo esquelético no es responsable de esta disfunción, esto se fundamenta más por las respuestas positivas a los antagonistas de los canales de calcio y a la Carbamazepina en el SNM, lo cual apoya esta aseveración.⁹

Recientemente se ha propuesto un papel etiológico primordial de hiperactividad del sistema nervioso central, del sistema nervioso simpático en el SNM. La hiperactividad autonómica disregulada en el SNM es prominente y consistentemente presente y las catecolaminas periféricas están típicamente elevadas. A mayor abundamiento, el sistema nervioso simpático está íntimamente afectado en la regulación de funciones musculares y de la temperatura a través de sus efectos sobre el músculo esquelético a través de los iones de calcio y la oxidación respiratoria en cadena en las mitocondrias y en los órganos finales u órganos blanco o termoefectores que controlan la disipación del calor y mantienen una homeostasis térmica.

Los termoefectores están inhibidos tónicamente por la corteza frontal a través de las vías córtico-hipotalámicas y facilitan la hiperactividad autonómica

desincronizada cuando la regulación hipotalámica normal está alterada. También la hipoxemia que es un hecho común en el SNM y está asociada con un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático, la cual está desincronizada y, además, la hipoxia que induce despolarización de las neuronas presimpáticas de la médula espinal también provocan un impacto en la excitación simpática.¹⁰

Una predisposición a la hiperactividad disgregulada del sistema nervioso simpático podría explicar los hallazgos clínicos tan variados y variables y la evolución tan impredecible del SNM con su asociación frecuente con etapas agudas durante la hospitalización psiquiátrica de algunos pacientes.

Si el SNM es causado por defectos transmitidos genéticamente en las proteínas que son importantes para la regulación del calcio interno dentro de las neuronas del sistema nervioso simpático, esto podría ayudar a explicar los irregulares e inconsistentes efectos del tratamiento del SNM. La bromocriptina, que es un agonista dopaminérgico, puede ser efectiva debido a sus efectos inhibitorios mediados a través de la dopamina en la actividad eferente del sistema nervioso simpático a nivel de la médula espinal, además de sus efectos en la liberación de catecolaminas en las terminaciones nerviosas. El Dantrolene puede ser también útil debido a su habilidad para reducir el flujo de calcio interno dentro de las zonas nerviosas y limitar así la hiperactividad neuronal, bloqueando los efectos adversos de la entrada excesiva de calcio dentro de las células musculares y en el sistema nervioso simpático. La facilitación de factores inhibitorios del ácido gamma-aminobutírico a la actividad eferente del sistema nervioso simpático puede ser también el mecanismo por el cual junto con la electroconvulsoterapia y las benzodiazepinas resultan en mejoría del SNM en fase aguda. La eficacia de cualquiera de estas intervenciones es posible que dependa de la naturaleza exacta del defecto genético y del nivel de la arquitectura organizada de los diferentes elementos del sistema nervioso simpático para provocar las alteraciones de catecolaminas y de dopamina.¹¹

Por otro lado, otros autores han propuesto la relación tan similar y cercana que existe entre el síndrome neuroléptico maligno y la hipertermia maligna y el cuadro 1 establece la comparación entre ambos síndromes. Estas similitudes extraordinarias entre ambos síndromes a nivel clínico más los del paralelismo fundamental entre los procesos marcados por el flujo de calcio al interior de la célula nerviosa y muscular y el papel importante que centralmente establece la hiperactividad disregular al sistema nervioso simpático, son los factores más importantes en la patogenia del SNM.¹²

Cuadro 1. Comparación entre el síndrome neuroléptico maligno (SNM) e hipertermia maligna (HM).

Datos del síndrome	Síndrome neuroléptico maligno	Hipertermia maligna
Agentes disparadores conocidos	Agonistas dopaminérgicos Suspensión de agonistas dopaminérgicos Suspensión de agonistas de GABA	Anestésicos volátiles Agentes despolarizantes musculares Estrés emocional o físico (raro)
Factores de riesgo	Episodios previos (alta recurrencia) y antecedentes pobemente predictivos	Episodios previos (alta recurrencia), pero predictores pobres
Signos clínicos	Agitación física Psicosis aguda Hipertermia Hiperactividad simpática Hipertonia muscular Alteración del estado mental Alteración clínica muy variable	Ejercicio físico Estrés emocional Hipertermia Hiperactividad simpática Hipertonia muscular Desconocido (inconciencia) Alteración clínica muy variable
Curso clínico	Instalación frecuentemente rápida , pero puede tener inicio insidioso (días a semanas) Alto grado de mortalidad si no se trata Intervención terapéutica temprana es habitualmente muy efectiva Como regla hay recuperación "ad-integrum"	Instalación habitualmente muy rápida (minutos a horas) Alto grado de mortalidad si no se trata Intervención terapéutica temprana es habitualmente muy efectiva Como regla hay recuperación "ad-integrum"
Fisiopatología	El defecto primario afecta la regulación del Ca++ intracelular en el SNS Aumento de tono muscular secundario al aumento de la actividad del SNS	Defecto primario afecta la regulación de Ca++ intracelular del SNS Aumento de la actividad del SNS secundario a la elevación del metabolismo del músculo esquelético
Etiología	Defectos genéticos afectando proteínas esenciales para la homeostasis del Ca++ intracelular en SNS	Defectos genéticos afectando proteínas esenciales para la homeostasis intracelular del Ca++ con el músculo esquelético
Tratamiento	Benzodiazepinas Dantrolene o agonistas dopaminérgicos Electroshock	Dantrolene

Algunos autores proponen que el síndrome neuroléptico maligno puede ser causado por un espectro amplio de defectos hereditarios de tipo genético que son responsables por una gran variedad de cambios en las proteínas reguladoras del calcio dentro de las neuronas simpáticas y en las células musculares y consideran que tanto en modelos de experimentación como en modelos clínicos humanos del síndrome neuroléptico maligno podía ser entendido mejor como una forma neurogénica de la hipertermia maligna.¹³

DIAGNÓSTICO DE SNM Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existen todavía controversias en el sentido de que el SNM representa una entidad diferente a las demás o es el extremo terminal de un espectro de síndromes extrapiramidales y de alteraciones del movimiento producto del uso de neurolépticos, de la suspensión de dopaminérgicos en la enfermedad de Parkinson o por la administración de otros medicamentos no neurolépticos. Las principales entidades en las que

se debe establecer el diagnóstico diferencial con el síndrome neuroléptico maligno son la hipertermia maligna, la catatonía letal, el golpe de calor y algunos síndromes confusionales y extrapiramidales consecutivos a algunos medicamentos antipsicóticos.¹⁴

Desde el punto de vista clínico se considera que el diagnóstico del SNM se establece con cuatro criterios mayores o tres criterios mayores más criterios menores. Los criterios esenciales que se necesitan para el diagnóstico de este síndrome son:

- Haber recibido o estar recibiendo una droga neuroléptica.
- Recibir antagonistas dopaminérgicos como la metoclopramida.
- Haber suspendido recientemente en forma súbita un agonista dopamínico como la levodopa.

Los criterios mayores clínicos son:

- Hipertermia mayor de 38 °C sin otras causas evidentes.

- Rígidez muscular.
- Alteración del estado mental con estado confusional, mutismo, estupor o coma.
- Marcada inestabilidad autonómica con dos o más de las siguientes alteraciones: diaforesis, taquicardia sinusal y presión arterial oscilante de 200-120 a 90-60.
- Aumento de la CPK tres veces su valor normal sin otras causas aparentes.

Los criterios menores son:

- Otros signos extrapiramidales como temblor, rigidez de rueda dentada, reacción distónica aguda y movimientos coreiformes.
- Otras manifestaciones de disfunción autonómica como incontinencia urinaria, arritmia y sudoración profusa, taquicardia e hipertensión o hipotensión arteriales.
- Problemas respiratorios como taquipnea, disnea severa, hipoxemia o insuficiencia respiratoria.
- Leucocitosis con glóbulos blancos por arriba de 12,000 por mm^3 con neutrofilia.¹⁵

El diagnóstico diferencial con la hipertermia maligna se basa fundamentalmente a que en esta enfermedad el factor disparador es el uso de anestésicos halogenados y el uso de relajantes musculares centrales con un cuadro clínico muy semejante al síndrome serotoníntico caracterizado por una marcada inestabilidad autonómica, trastornos de la conciencia, irritabilidad, movimientos anormales y este cuadro clínico es provocado por un exceso de serotonina en la sangre cuando se han utilizado bloqueadores de la recaptura de la serotonina o asociados con medicamentos que favorecen la retención o la producción y elevación de la serotonina sérica.

La catatonía letal es un síndrome que se caracte-
riza por una alteración distónica-catatónica muy evi-
dente en pacientes psiquiátricos y el golpe de calor se asocia con esta situación clínica, la cual tiene antecedentes perfectamente bien definidos.

A continuación se presenta el resumen clínico de un paciente con un clásico síndrome neuroléptico maligno que fue atendido en el Hospital en la Unidad de Terapia Intensiva.

CASO CLÍNICO

Se trata de un joven de 31 años de edad que ingresó a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital con historia de haber recibido una inyección de triptilperazina (Torecan intramuscular) para el control de náusea y vómito asociados a una cefalea de tipo migrañoso que tenía varios días de evolución.

Aproximadamente una hora y media más tarde el paciente desarrolla una contracción muscular genera-

lizada con dolores musculares y fiebre de 43 °C con hipertensión arterial, taquicardia de más de 130 por minuto de tipo sinusal, cianosis ungueal, taquipnea de 40-45 respiraciones por minuto; desarrolló también manifestaciones aparentemente convulsivas con contracciones clónicas y tónicas y se establece el diagnóstico de síndrome neuroléptico maligno y se inicia tratamiento con Dantrolene por vía intravenosa, así como también Benadryl y bromocriptina agregándose propranolol intravenoso para tratar de controlar la severa descarga autonómica simpática que se asociaba en este síndrome. También se le colocó colchón térmico con lo cual se logró bajar la temperatura en las siguientes tres o cuatro horas. El paciente desarrolló coagulación intravascular diseminada que se controló con transfusión de plaquetas y de plasma fresco y se continuó con el tratamiento a base de Dantrolene intravenoso y más tarde por sonda nasogástrica y se mantuvo al paciente bajo sedación con midazolam intravenoso intermitente. Desarrolló cierto grado de paresia muscular basial y esquelética por efecto de miorrelajante del Dantrolene, lo cual se corrigió con Prostigmine. La velocidad de conducción nerviosa fue normal y la estimulación repetitiva no demostró alteraciones de la placa mioneuronal. Su estudio electromiográfico fue normal. El paciente fue recuperándose gradualmente de su problema neurológico y fue dado de alta prácticamente asintomático a los seis días de su ingreso.

El diagnóstico final fue de síndrome neuroléptico maligno precipitado por la administración de una medicación no neuroléptica como es la triptilperazina o Torecan, situación que ya ha sido publicada previamente en otro caso de la literatura.

El tratamiento del síndrome neuroléptico maligno incluye las siguientes medidas terapéuticas:

- Suspender la droga ofensiva de tipo neuroléptica o los no neurolépticos.
- Iniciar terapia de soporte rápidamente que consiste en hidratación, enfriamiento con una cobija eléctrica, estabilizar la función respiratoria y controlar las alteraciones disautonómicas sobre todo cardiovasculares y renales.
- Se pueden utilizar terapéuticas farmacológicas tales como: relajantes musculares y agonistas dopaminérgicos del tipo de la bromocriptina, pero es fundamental el uso de antídotos como el Dantrolene, el cual se utiliza la dosis de 1 mg/kg de peso en inyección rápida intravenosa repitiendo la dosis cada uno a tres minutos hasta que se obtenga relajación muscular y/o se alcance una dosis total de 10 mg/kg.¹⁶

Los relajantes musculares indicados para pacientes con SNM (diferentes del Dantrolene) son los

que se utilizan regularmente para dispasmo muscular, pero éstos son en general poco utilizados y de efectos muy impredecibles. Los dopaminérgicos tales como la bromocriptina a la dosis de 2.5 mg por vía oral o por sonda nasogástrica tres veces al día, se pueden utilizar y si la respuesta no es adecuada se puede aumentar la dosis gradualmente hasta un máximo de 20 mg al día. También se puede utilizar benzodiazepínicos para controlar la agitación y la hipertermia, la cual se maneja con mayor frecuencia con medidas de soporte y cobijas enfriadoras utilizando sonda nasogástrica con irrigación de estómago con agua helada y en ocasiones hasta enemas helados.

También se pueden utilizar vasodilatadores y controlar la presión arterial con medicamentos antihipertensivos de los cuales el labetalol es el más utilizado. Es evidente también que se necesita una terapia de soporte general en la unidad de Terapia Intensiva con monitoreo cardiovascular continuo y todas las demás medidas que se necesitan para mantener a un paciente en estado crítico, como son estos pacientes, en condiciones óptimas y vigilar de cerca su evolución.¹⁷

En resumen, la morbimortalidad de este síndrome se ha disminuido notablemente en los últimos años debido al diagnóstico temprano y a la autorización de las medidas terapéuticas antes mencionadas, las cuales se instalan rápidamente y con resultados muy positivos.

Este síndrome debe ser reconocido y conocido por la comunidad neurológica y psiquiátrica para poder obtener resultados positivos en su manejo y disminuir la morbimortalidad que conlleva la naturaleza intrínseca de este síndrome tan grave.

REFERENCIAS

- Caroff SN, Mann SC, Lazarus A, et al. Neuroleptic malignant syndrome: Diagnostic issues. *Psychiatr Ann* 1991; 21: 130-47.
- Adityanjee, Mathews T, Aderibigbe YA. Proposed research diagnostic criteria for neuroleptic malignant syndrome. *Int J Neuropsychopharmacol* 1999; 2: 129-44.
- Grantz SG, Simpson GM. Neuroleptic malignant syndrome: diagnosis, epidemiology and treatment. *CNS Drugs* 1994; 2: 429-39.
- Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 1137-45.
- Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin N Am* 1993; 77: 185-202.
- Buckley PF, Hutchinson M. Neuroleptic malignant syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 271-3.
- Heiman-Patterson TD. Malignant hyperthermia. *Semin Neurol* 1991; 11: 220-7.
- Miranda AD, Donovan LA, Schuster LL, et al. Malignant hyperthermia. *Am J Crit Care* 1997; 6: 368-74.
- Malas KL, Kammen DP Van. Markedly elevated creatine phosphokinase levels after neuroleptic withdrawal. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 231-2.
- Addonizio G, Susman VL, Roth SD. Neuroleptic malignant syndrome: review and analysis of 115 cases. *Biol Psychiatry* 1987; 22: 1004-20.
- Gurrera R, Romero J. Sympathoadrenomedullary activity in neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry* 1992; 32: 334-43.
- Strazis KP, Fox AW. Malignant hyperthermia: a review of published cases. *Anesth Analg* 1993; 77: 297-304.
- Is neuroleptic malignant syndrome a neurogenic form of malignant hyperthermia? *Clin Neuropharmacol* 2002; 25: 183-92.
- Kurlan R, Hamill R, Shoulson I. Review: neuroleptic malignant syndrome. *Clin Neuropharmacol* 1984; 7: 109-20.
- Gurrera RJ, Chang SS, Romero JA. A comparison of diagnostic criteria for neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1989; 146: 717-25.
- Rosebush PI, Stewart T, Mazurek MI. The treatment of neuroleptic malignant syndrome. *Br J Psychiatry* 1991; 159: 709-12.
- Caroff SN, Mann SC, Keck PL. Specific treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 378-81.

Recibido: Diciembre 6, 2002.

Aceptado: Enero 10, 2003.