

## SINDROME NEUROLEPTICO MALIGNO: UNA REVISION

Por SANTIAGO STUCCHI\*, GUIDO MAZZOTTI\*\*, JOHANN VEGA-DIENSTMAIER\*  
y JOEL SALINAS\*

### RESUMEN

*El síndrome neuroléptico maligno (SNM), caracterizado por fiebre, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, confusión y alteraciones de laboratorio, es una complicación severa del tratamiento con fármacos antipsicóticos. El SNM debe ser diferenciado de entidades similares como hipertermia maligna, catatonía letal, golpe de calor y síndrome serotoninérgico. La etiopatogenia del SNM radica en el bloqueo de los receptores dopaminérgicos. El tratamiento consiste principalmente en medidas de soporte y uso de agonistas dopaminérgicos y dantroleno.*

### SUMMARY

*The neuroleptic malignant syndrome (NMS), characterized by fever, muscular rigidity, autonomic instability, confusion and laboratory alterations, is a severe complication of antipsychotic drugs treatment. NMS must be distinguished from similar disorders like malignant hyperthermia, acute lethal catatonia, heat stroke and serotonin syndrome. The pathoetiology of NMS is neuroleptic blockade of dopamine receptors. Treatment consists principally of supportive management and use of dopaminergic agonists and dantrolene.*

**PALABRAS-CLAVE:** Síndrome neuroléptico maligno, neurolépticos, dopamina, hipertermia, catatonía.

**KEY WORDS :** Neuroleptic malignant syndrome, neuroleptics, dopamine, hyperthermia, catatonia, dopamine.

---

\* Médico, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

\*\* Médico, Psiquiatra, Universidad Peruana Cayetano Heredia e Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi".

### CARACTERISTICAS

DELAY y DENIKER describieron en 1960 un síndrome caracterizado por síntomas extrapiramidales (SEP) severos acompañados por fiebre y labilidad autonómica en pacientes que recibían tratamiento con fármacos neurolépticos. Debido a su mal pronóstico, lo caracterizaron como "maligno"<sup>1</sup>. Aunque hasta 1980 se habían descrito únicamente 60 casos, el número de casos registrados ha aumentado considerablemente en los últimos años<sup>2</sup>.

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es una consecuencia severa del uso de fármacos antipsicóticos. Se caracteriza por catatonía, temblor, signos de inestabilidad autonómica (pulso y presión arterial lábiles, hipertermia), alteración de la conciencia y anormalidades de laboratorio (elevación sérica de la creatinofosfocinasa -CPK- alteraciones de enzimas hepáticas, leucocitosis y mioglobinemia)<sup>2,3,4,5</sup>. Se ha descrito también trombocitopenia<sup>6</sup>, elevación de lactato deshidrogenasa y de transaminasa glutámica oxalacética<sup>7</sup> y disminución de hierro sérico<sup>8</sup>. En ocasiones se presentan anormalidades en el EEG<sup>5</sup>. Existe la descripción de un síndrome de secreción inapropiada de hormona anti-diurética asociado al SNM<sup>9</sup>. La frecuencia varía de 0,07 a 2,4%, estando la mayor parte de los reportes entre 0,5-1%<sup>10</sup>. Es 2 veces más frecuente entre los varones que entre las mujeres<sup>11</sup>. Esto ha sido atribuido a la tendencia a utilizar mayores dosis de neurolépticos con los varones debido a la percepción de que éstos son potencialmente más agresivos que las mujeres<sup>3</sup>. El 80% de los pacientes son menores de 40 años<sup>11</sup>, estando la mayoría entre los 20-30 años<sup>10</sup>.

Este padecimiento aparece por lo general dentro de las dos semanas siguientes al inicio del tratamiento con el fármaco, o a un aumento hecho en la

dosificación. Se desarrolla en 2-3 días y permanece aproximadamente 2 semanas, cuando está asociado a neurolépticos por vía oral, y 3-4 semanas cuando está asociado a neurolépticos de depósito<sup>3</sup>. Este síndrome se ha asociado principalmente al uso de neurolépticos clásicos, solos o asociados a otros fármacos (litio, antidepresivos y benzodiazepinas)<sup>2,3,4</sup> aunque también existen algunas publicaciones de casos inducidos por los antipsicóticos atípicos clozapina<sup>10,12,13</sup> y risperidona<sup>14,15,16</sup>. El SNM inducido por clozapina probablemente presenta menos anormalidades motoras, menor elevación de CPK y fiebre no tan elevada<sup>13</sup>. El SNM también ha sido descrito luego de la interrupción del tratamiento con agonistas dopaminérgicos (L-dopa o amantadina) en pacientes con enfermedad de Parkinson<sup>2</sup>. Se han descrito algunos casos de pacientes que desarrollaron SNM tras la administración de fármacos antieméticos antidopaminérgicos como la metoclopramida<sup>17,18</sup> y la domperidona<sup>19</sup>, cuadros que cedieron con el uso de dantroleno. Se ha reportado el caso de un paciente con SNM inducido por el antidepresivo tricíclico trimipramina, luego de un episodio de polidipsia psicogénica transitoria<sup>20</sup>. Otra publicación describe el caso de un individuo que presentó el SNM con el uso de fluoxetina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), tras haber utilizado diversos antipsicóticos y antidepresivos anteriormente<sup>21</sup>. Se ha descrito también el caso de un sujeto con esquizofrenia que desarrolló un cuadro de SNM 13 días después de haber ingerido DMTP, compuesto organofosforado, y tras haber remitido por completo los síntomas de la intoxicación aguda, el cuadro de SNM respondió al tratamiento con dantroleno<sup>22</sup>. Más adelante se describen los hallazgos de una biopsia muscular realizada en un individuo con SNM inducido por LSD<sup>23</sup>.

Las dosis altas de neurolépticos o un incremento rápido en la dosis<sup>24</sup>, el uso de neurolépticos de depósito<sup>24</sup>, la terapia concomitante con litio<sup>2,3</sup>, las alteraciones electrolíticas<sup>3</sup>, la agitación prolongada<sup>24</sup>, un tratamiento agonista dopaminérgico previo (L-dopa, bromocriptina, amantadina)<sup>2</sup>, la presencia de una enfermedad neurológica como síndrome orgánico cerebral<sup>2,3</sup> y el abuso de cocaína<sup>25</sup>, se han descrito como factores de riesgo para desarrollar un cuadro de SNM. La influencia de la temperatura ambiental no está definida<sup>3</sup>. Un estudio realizado en 564 pacientes japoneses en tratamiento con neurolépticos encontró una incidencia significativamente mayor de SNM (1,8%) con respecto a estudios realizados en otros países, lo que podría indicar una predisposición racial<sup>26</sup>.

Un estudio histopatológico encontró necrosis focal, edema e hipercontracción de fibras con depleción de glucógeno y lípidos en una muestra de tejido muscular extraída de un paciente que presentó SNM tras la ingesta de la dietilamida del ácido lisérgico (LSD)<sup>23</sup>. La depleción de glucógeno y lípidos musculares también fue descrita en una muestra tomada a un paciente una hora después de que falleciera como consecuencia del SNM<sup>27</sup>.

La letalidad ha descendido de un 20% en 1980<sup>11</sup> hasta menos del 10% en los últimos años<sup>3</sup>. La muerte suele presentarse entre los 3 y 30 días de iniciado el cuadro, y como consecuencia de insuficiencia cardiovascular, respiratoria o renal<sup>2</sup>. La neumonía es la causa principal de insuficiencia respiratoria, seguida por edema pulmonar, embolia pulmonar, neumotórax, neumomediastino y síndrome de distrés respiratorio del adulto<sup>3</sup>. La insuficiencia renal suele ser consecuencia de mioglobinuria por rhabdomiólisis<sup>2,3</sup>. Otras complicaciones que pueden presentarse son coagulación intravascular diseminada<sup>28</sup>, infarto de

miocardio<sup>29</sup>, infarto cerebral<sup>30</sup> y degeneración cerebelar<sup>31,32</sup>. El uso de neurolépticos de depósito aumenta la letalidad. Entre los que sobreviven, la recuperación suele ser completa<sup>2</sup>.

Algunos autores consideran que el término SNM debe abandonarse, ya que, según ellos, en la mayor parte de pacientes con ese diagnóstico la fiebre es el resultado de una enfermedad concurrente; el diagnóstico de SNM dificultaría entonces el estudio sobre las causas de la fiebre y retardaría el tratamiento en la mayoría de afectados. Proponen el término "SEP con fiebre" como alternativa al de SNM, para hacer énfasis en la heterogeneidad del cuadro y en la necesidad de investigar las causas de la fiebre en todos los pacientes<sup>33</sup>. Otros estudios, sin embargo, no han encontrado una causa identificable para la fiebre en la mayoría de pacientes diagnosticados de SNM<sup>3</sup>. El *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)*, exige el descarte de toda enfermedad orgánica como causa de los síntomas, para establecer al diagnóstico de SNM (ver Cuadro 1)

#### DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Existen numerosos estados patológicos que podrían confundirse con el SNM en un paciente que recibe medicación psicotrópica, entre los cuales tenemos: hipertermia maligna, catatonía letal, golpe de calor y síndrome serotoninérgico<sup>10</sup>.

La hipertermia maligna es una miopatía hereditaria autosómica dominante, que tiene una incidencia estimada en 1/15000 niños y 1/40000 adultos. Se caracteriza por rigidez muscular difusa e hipertermia, la cual puede ser fatal. Se asocia por lo general al uso de anestésicos inhalatorios (como halotano, metoxiflurano, ciclo-

## CUADRO 1

## CRITERIOS PARA EL SINDROME NEUROLEPTICO MALIGNO, SEGUN EL DSM-IV

- \* Desarrollo de rigidez muscular severa y temperatura elevada asociadas al uso de medicación neuroléptica.
- \* Dos o más de los siguientes:
  - diaforesis
  - disfagia
  - tremor
  - incontinencia
  - cambios en el estado de consciencia, pudiendo ir desde la confusión hasta el coma
  - mutismo
  - taquicardia
  - presión arterial elevada o lábil
  - leucocitosis
  - evidencia de laboratorio de lesión muscular (p. ej: CPK elevado)
- \* Los síntomas mencionados en los criterios anteriores no son consecuencia del uso de otra sustancia (p. ej: fenciclidina) o de una enfermedad neurológica o médica general (p. ej: encefalitis)
- \* Los síntomas mencionados en los criterios anteriores no son mejor explicados por un trastorno mental (p.ej: trastorno afectivo con cuadro catatónico).

propano y etiléter) y relajantes musculares (principalmente succinilcolina), y más raramente al uso de fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos e IMAOs. Suele haber daño muscular posterior. Para el tratamiento se utiliza dantroleno endovenoso, enfriamiento rápido, inhalación de oxígeno al 100% y control de la acidosis<sup>4,5</sup>. Puede distinguirse del SNM por los antecedentes familiares, por la elevación de la CPK entre las crisis (lo cual no sucede en el SNM) y por los estudios de contractilidad muscular in vitro; además, el curare, el pancuronio

y el diazepam producen relajación en el SNM; pero no en la hipertermia maligna<sup>2,3</sup>.

La catatonía letal es también una enfermedad genética, que se manifiesta con fiebre e hiperactividad motora extrema, que puede progresar hasta el estupor. Ha sido descrita desde antes de la introducción de los psicofármacos. Muchos autores consideran al SNM como una forma de catatonía letal inducida por fármacos<sup>34</sup>. La resolución del cuadro tras la discontinuación del tratamiento neuroléptico favorece

el diagnóstico de SNM; si los síntomas persisten, es difícil determinar si se trata de un cuadro de catatonía letal o de un SNM que no desaparece con la suspensión de la terapia<sup>3</sup>.

El golpe de calor se produce cuando la termorregulación corporal es incapaz de disipar adecuadamente el calor, produciéndose elevación de la temperatura, con frecuencia superior a los 41°C, lo que lleva a falla multiorgánica. Puede presentarse además cefalea, vértigo, náuseas, alucinaciones, convulsiones y confusión, pudiendo llegar el paciente hasta el coma. Los signos neurológicos focales son poco frecuentes. El examen físico puede revelar taquicardia e hipotensión. Los datos de laboratorio pueden mostrar hemoconcentración, hipernatremia, alteraciones en las enzimas hepáticas, hipocalcemia, hipofosfatemia e hipoglucemia. Se describen dos tipos: "por ejercicio" y "clásico". El primero por lo general ocurre en individuos jóvenes y por lo demás sanos. El segundo suele darse en ancianos durante olas de calor; muchos de los individuos afectados tienen enfermedades crónicas preexistentes (como arteriosclerosis, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes mellitus o alcoholismo) o consumen fármacos que interfieren con la regulación del calor (como los neurolépticos). El tratamiento consiste básicamente en enfriamiento del paciente e hidratación<sup>4</sup>. A diferencia del SNM, en el que la rigidez típicamente precede a la hipertermia, en el golpe de calor ésta última aparece como signo inicial<sup>10</sup>.

El síndrome serotoninérgico (SS) se presenta cuando se utilizan concomitantemente, o luego de muy corto tiempo, fármacos que incrementan la serotonina, como los ISRSs y los IMAOs. También puede producirse como consecuencia de la secreción de serotonina por un tumor

carcinoide. El cuadro se caracteriza por hipertermia, ansiedad, diaforesis, mioclonías y diarrea<sup>35</sup>. La rigidez muscular (poco frecuente en el SS), la historia de los fármacos administrados y el descarte de tumores carcinoides, orientan al diagnóstico diferencial<sup>10</sup>. No obstante, se ha descrito un caso de SS indistinguible del SNM, que respondió al tratamiento con lorazepam y terapia electroconvulsiva<sup>36</sup>.

Otros trastornos que podrían confundirse con el SNM, pero que pueden ser identificados por los hallazgos clínicos y de laboratorio, son: infecciones del sistema nervioso central, mutismo acinético, tétanos, tirotoxicosis, feocromocitoma, porfiria intermitente aguda, polimiositis, hiperparatiroidismo, intoxicación por litio y delirio por anticolinérgicos<sup>2,3</sup>.

#### ETIOPATOGENIA

El bloqueo farmacológico de los receptores dopaminérgicos es el fundamento de la etiopatogenia del SNM. La rigidez puede ser consecuencia del bloqueo de los receptores D2 nigroestriales<sup>2,10</sup>.

La hipertermia puede ser el resultado de un aumento en la producción de calor (por temblor muscular, rigidez o movilización de las reservas energéticas), una inapropiada conservación del calor (por un aumento en el tono vasomotor periférico), un defecto en la pérdida de calor por evaporación (por una disminución en la sudoración) o por alteraciones en los centros hipotalámicos de control de temperatura (ver Fig.1)<sup>2</sup>.

La dopamina tiene una acción directa sobre los centros hipotalámicos termorreguladores. La aplicación de dopamina o apomorfina en la región hipotalámica preóptica anterior de gatos da lugar a una disminución del tono vasomotor periféri-



nérgicas predomina el sistema del AMPc. La activación de la adenilatociclasa induce la conversión de ATP en AMPc intracelular, mientras que las fosfodiesterasas desactivan el AMPc convirtiéndolo en 5'-AMP. El calcio entra a la célula a través de canales específicos, y se une a la calmodulina; el complejo calcio-calmodulina regula varias enzimas del sistema del AMPc; unido a la membrana, activa a la adenilatociclasa. En el músculo predomina el sistema del calcio. Este ion es transportado a través de canales voltaje-dependientes y canales voltaje-independientes, y es almacenado en el retículo sarcoplásmico, de donde es rápidamente liberado tras la despolarización, uniéndose entonces a la troponina-C<sup>2,37</sup>. Los neurolépticos pueden actuar a varios niveles. Además de bloquear los receptores dopaminérgicos, los neurolépticos difenilbutilpiperidínicos (como la pimozida) pueden bloquear los canales de calcio voltaje-dependientes. Asimismo, el tratamiento agudo con neurolépticos puede interferir con la unión de la calmodulina a la membrana, inhibiendo así a la adenilatociclasa. En el músculo, los neurolépticos como la clorpromazina puede inhibir la recaptación del calcio por el retículo sarcoplásmico. El litio también puede inhibir a la adenilatociclasa sensible a la dopamina, lo que puede explicar su asociación con el SNM<sup>2</sup>. Estas consideraciones tienen importancia para el tratamiento; dos fármacos que afectan el metabolismo del calcio, la nifedipina y el verapamilo, se han utilizado recientemente contra el SNM. El uso de la calcitonina se encuentra en estudio<sup>2,38,39</sup>.

Los síntomas autonómicos pueden ser consecuencia del decremento de la actividad dopaminérgica en las proyecciones diencefaloespinales, lo que daría lugar a un aumento de la actividad simpática toracolumbar, normalmente inhibida por aquella<sup>10</sup>.

Por último, el compromiso del sensorio tampoco está bien comprendido, atribuyéndose a una hipoactividad dopaminérgica en la región mesocortical<sup>10</sup>.

### TRATAMIENTO

Lo más importante en el tratamiento es la prevención. Es necesario reducir factores de riesgo, como la deshidratación, la agitación y el aumento rápido de la dosificación. Las benzodiazepinas son los fármacos más recomendados para conseguir una sedación adecuada en los pacientes agitados. La rigidez extrapiramidal debe ser tratada con anticolinérgicos, con la reducción de la dosis del neuroléptico o cambiando hacia otro neuroléptico menos potente<sup>40</sup>.

La aparición de fiebre, rigidez, confusión, alteraciones autonómicas y de laboratorio, nos lleva al diagnóstico de SNM. En este caso, deben discontinuarse los neurolépticos. Debe considerarse la administración de agonistas dopaminérgicos como la bromocriptina, por vía oral. El uso de anticolinérgicos en esta etapa es controversial, habiendo quienes lo consideran fundamental<sup>41</sup> y quienes piensan que es inefectivo<sup>40</sup>. En cualquier caso, los anticolinérgicos pueden complicar los estados confusionales y las alteraciones en la termorregulación<sup>2,40</sup>.

La presencia de una temperatura mayor de 40°C, rabdomiólisis extensa, coma o falla cardiorespiratoria o renal, indica mal pronóstico. El manejo de soporte incluye la reducción de la temperatura con antipiréticos y mantas de frío, y la restitución del balance hidroelectrolítico. Puede ser necesaria la ventilación mecánica. La insuficiencia renal requiere el uso de fluidos endovenosos y diuréticos. El tratamiento farmacológico en este estadio incluye el dantroleno, derivado hidantoínico que disminuiría la salida de calcio del retículo sarcoplásmico, a una

dosis oral de 4-10 mg/kg/d, solo o en combinación con agonistas dopaminérgicos como la bromocriptina. Sin embargo, el uso prolongado de dantroleno puede dar lugar a hepatotoxicidad<sup>2,40</sup>. También se ha utilizado el agonista dopaminérgico lisuride por vía endovenosa<sup>42</sup>. En pacientes refractarios debe considerarse el uso de terapia electroconvulsiva<sup>2,40,43</sup> o plasmáferesis<sup>44</sup>.

El uso de antagonistas noradrenérgicos, que disminuyen la hiperactividad autonómica del SNM, como el propranolol, también tiene una función importante en la terapia<sup>2</sup>. Asimismo ha sido evaluado el uso de fármacos que actúan sobre los canales de calcio, como la nifedipina y el verapamilo<sup>2,38,39</sup> y el uso de benzodiazepinas, en particular, el lorazepam<sup>2,43</sup>.

### BIBLIOGRAFIA

1. DELAY J. & DENIKER P. (1968): "Drug-induced extrapyramidal syndromes". In: Pinken D, Gruyn D. (eds.), *Handbook of clinical neurology*. New York, Elsevier North Holland Inc. pp. 248-266.- 2. KAUFMANN CA & WYATT RJ. (1987): "Neuroleptic malignant syndrome". In: Meltzer Hy. (ed), *Psychopharmacology: the third generation of progress*. New York, Raven Press, pp. 1421-30.- 3. ADDONIZIO G. & SUSRNAN VL. (1995): "Neuroleptic malignant syndrome". In: Shriqui CL and Nasrallah HA. (eds), *Contemporary issues in the treatment of schizophrenia*, Washington DC, American Psychiatric Press Inc, pp. 551-73.- 4. PETERSDORF RG (1994) "Hipotermia c hipertermia" En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS y Kasper DL. (eds), *Harrison: principios de medicina interna*. Madrid, McGraw-Hill - Interamericana de España, pp. 2854-60.- 5. BALDESSARINI RJ. (1991): "Los fármacos y el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas". En: Goodman Gilman A & Rall TW, Nies AS y Taylor P. (eds.) Goodman y Gilman: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana. pp. 381-432.- 6. RAY JG. (1997): "Neuroleptic malignant syndrome associated with severe thrombocytopenia". *J. Intern. Med.* 241: 245-7.- 7. GURRERA RJ. & ROMERO JA. (1993) "Enzyme elevations in the neuroleptic malignant syndrome". *Biol. Psychiatry* 34:634-40.- 8. ROSEBUSH PI. & MAZUREK MF (1991): "Serum iron and neuroleptic malignant syndrome". *Lancet*, 338:149-51.- 9. GARCÍA ESCRIG M, BERMEJO PAREJA F, SOTO TÉLLEZ O. DÍAZ GUZMÁN J. & LLEDÓ A. (1992): "Síndrome neuroléptico maligno asociado con el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética" *Arch. Neurobiol.* 55:75-8.- 10. THOMBERG SA. & ERESHEFSKY L. (1993): "Neuroleptic malignant syndrome associated with clozapine monotherapy" *Pharmacotherapy* 13: 510-4.- 11. CAROFF SN. (1980): "The neuroleptic malignant syndrome". *J. Clin. Psychiatry* 41:79-83.- 12. REDDIO S, MINNEMA AM, TANDON R. (1993): "Neuroleptic malignant syndrome and clozapine". *Ann Clin. Psychiatry* 5:25-7.- 13. SACHDEV P. KRUK J, KNEEBONE M. & KISSANE D. (1995): "Clozapine-induced neuroleptic malignant syndrome: review and report of new cases" *J. Clin. Psycho-pharmacology* 15:365-71.- 14. BONWICK RJ. HOPWOOD MJ. MORRIS, PL. (1996): "Neuroleptic malignani syndrome and risperidone: a case report". *Aust N Z J Psychiatry* 30:419-21.- 15. METERISSIAN GB (1996): "Risperidone-induced neuroleptic malignant syndrome: a case report and review". *Can. J. Psychiatry* 41:52-4.- 16. GLEASON PP & CONIGLIARO RL. (1997): "Neuroleptic malignant syndrome with risperidone". *Pharmacotherapy* 17:617-21.- 17. FRIEDMAN LS, WEINRAUCH LA. & D'ELIA, JA. (1992): "Metoclopramide-induced neuroleptic malignant syndrome". *Arch. Intern. Med.* 147:1495-7.- 18. HENDERSON A. & LONGDON P (1991): "Fulminant metoclopramide induced neuroleptic malignant syndrome rapidly responsive to intravenous dantrolene". *Aust. N. Z. J. Med.* 21:742-3.- 19. SPIRT MJ, CHAN W, THIEBERG M. & SACHAR DB (1992): "Neuroleptic malignant syndrome induced by domperidone". *Dig. Dis. Sci.* 37:946-8.- 20. LANGLOW JR. & ALARCÓN RD (1989): "Trimipramine-induced neuroleptic malignant syndrome after transient psychogenic polydipsia in one patient". *J. Clin. Psychiatry* 50:144-5.- 21. HALMAN M. & GOLDBLOOM DS (1990): "Fluoxetine and neuroleptic malignant syndrome". *Biol. Psychiatry* 28:518-21.- 22. OCHI G, WATANABE K, TOKUOKA H, HALAKENAKA D. &



- ARAI T. (1995): "Neuroleptic malignant-like syndrome; a complication of acute organophosphate poisoning" *Can. J. Anaesth.* 42:1027-30.- 23. BEHAN WM, BAKHEIT AM, BEHAN PO. & MORE IA (1991): "The muscle findings in the neuroleptic malignant syndrome associated with lysergic acid diethylamide". *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 54:741-3.- 24. KECK PE JR, POPE HG JR, COHEN BM, McELROY SL & NIERENBERG AA (1989): "Risk factores for neuroleptic malignant syndrome a case-control study". *Arch. Gen. Psychiatry* 46:914-8.- 25. AKPAFFIONG MJ. & RUIZ P. (1991): "Neuroleptic malignant syndrome: a complication of neuroleptics and cocaine abuse". *Psychiatr. Q.* 62:299-309.- 26. NAGANUMA H. & FUJII I. (1994): "Incidence and risk factors in neuroleptic malignant syndrome". *Acta Psychiatr. Scand.* 90:424-6.- 27. MARTIN DT. & SWASH M. (1987): "Muscle Pathology in the neuroleptic malignant syndrome". *J. Neurol.* 235:120-1.- 28. ELES GR, SONGER JE. & DiPETTE DJ. (1984): "Neuroleptic malignant syndrome complicated by disseminated intravascular coagulation". *Arch Intern. Med.* 144:1296-7.- 29. BECKER D, BIRGER M. & SAMUEL E. (1988): "Myocardial Infarction: an unusual complication of neuroleptic Malignant syndrome". *J. Nerv. Ment. Dis.* 176: 377-8.- 30. PULLICINO P, GALIZIA AC. & AZZOPARDI C. (1991): "Cerebral inarction in neuroleptic malignant syndrome". *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 3: 75-7.- 31. LEE S, MERRIAM A, KIM TS, LIEBLING M, DICKSON DW & MOORE GR. (1989): "Cerebellar degeneration in neuroleptic malignant syndrome: neuropathologic findings and review of the literature concerning heat-related nervous system injury". *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 52: 387-91.- 32. NARAMOTO A, KOZUMI N, ITOH N. & SHIGEMATSU H. (1993): "An autopsy case of cerebellar degeneration following lithium intoxication with neuroleptic malignant syndrome". *Acta Pathol. Jpn.* 43:55-8.- 33. LEVINSON DF. & SIMPSON GM. (1986): "Neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms with fever". *Arch. Gen. Psychiatry* 43: 839-48.- 34. MANN SC, CAROFF SN, BLCICR HR, WELZ WKR, LING MA, & HAYASHIDA M (1986): "Lethal catatonia". *Am. J. Psychiatry* 143:1374-81.- 35. KAPLAN LM. (1994): "Tumores endocrinos del aparato digestivo y del páncreas". En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Marin JB, Fauci AS y Kasper DL. (eds). *Harrison: principios de medicina interna*. Madrid, McGraw Hill-Interamericana de España pp. 1764-73.- 36. FINK M (1996): "Toxic serotonin syndrome or neuroleptic malignant syndrome". *Pharmacopsychiatry* 29:159-61.- 37. FREISSMUTH M. & GILMAN AG. (1994): "Proteínas G y la regulación de los sistemas en segundos mensajeros". En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS y Kasper DL. (eds) *Harrison: principios de medicina interna*. Madrid, McGraw-Hill-Interamericana de España, pp. 497-503.- 38. López JR (1989): "Sarcoplasmic ionic calcium concentration in neuroleptic malignant syndrome". *Cell Calcium* 10:223-33.- 39. FOLEY JJ. (1993): "Recognition and treatment of neuroleptic malignant syndrome". *J. Emerg. Nurs.* 19: 139-41.- 40. VELAMMOOR VR, SWAMY GN, PARMAR LRS, WILLIAMSON P. & CAROFF SN. (1995): "Management of suspected neuroleptic malignant syndrome". *Can. J. Psychiatry* 40:545-50.- 41. GRATZ SS, LEVINSON DF. & SIMPSON GM. (1992): "The treatment and management of neuroleptic malignant syndrome". *Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 16: 425-43.- 42. RODRIGUEZ ME, LUQUIN MR, LERA G, DELGADO G, SALAZAR JM. & OBESO JA. (1990): "Neuroleptic malignant syndrome treated with subcutaneous lisuride infusion". *Mov. Disord.* 5: 170-2.- 43. EBADI M, PFEIFFER RE & MURRIN LC (1990): "Pathogenesis and treatment of neuroleptic malignant syndrome". *Gen. Pharmacol.* 21:367-86.- 44. GAITINI L, FRADIS M, VAIDA S, KRIMERMAN S. & BENY A. (1997): "Plasmapheresis in neuroleptic malignant syndrome". *Anaesthesia* 2:165-8.