Síndrome neuroléptico maligno asociado a la administración del haloperidol. Caso clínico

*Alonso Marín J.[2], Castañeda Arango C.[1], Palomino Camargo L.[1], Pérez Agudelo J.J.[1], Castro Álvarez J.F.[3]**

[1]Corporación Universitaria Remington
[2]Hospital Marco Fidel Suarez, Corporación universitaria Remington, Universidad cooperativa de Colombia, universidad pontificia bolivariana, Laboratorio de toxicología secretaria de Movilidad de Medellín
[3]Grupo de Investigación en Salud del Adulto Mayor. Corporación Universitaria Remington.

Resumen: El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es una complicación que se debe tener en cuenta como efecto adverso en la administración de psicofármacos. El SNM se caracteriza por una triada de hipertermia, encefalopatía y rigidez muscular, donde las alteraciones disautonomicas y de conciencia son muy predominantes. Se describe el caso clínico de una paciente de 32 años de edad con antecedente personal de trastorno afectivo bipolar diagnosticada en un centro de atención en enfermedad mental de la ciudad de Medellín quien venía medicada con haloperidol y desarrolla el SNM. Se hace una detallada presentación clínica del caso, su evolución, las complicaciones asociadas y el manejo farmacológico que realizó toxicología en el hospital al que fue remitida.

Palabras claves: Síndrome neuroléptico maligno; bloqueador no receptivo de los bloqueadores de dopamina/haloperidol efectos adversos; bromocriptina; rabdomiólisis.

Abstract: ***Clinical Case Report: Neuroleptic malignant syndrome associated with the administration of haloperidol***

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a complication that must be taken into account as an adverse effect in the administration of psychotropic drugs. NMS is characterized by a triad of hyperthermia, encephalopathy and muscular rigidity, where dysautonomy and consciousness disorders are prevalent. We describe the case of a 32-year-old woman with a personal history of bipolar affective disorder diagnosed in a mental health care center in the city of Medellin, who was medicated with haloperidol and developed NMS. A detailed clinical presentation of the case, its evolution, the associated complications and the pharmacological management that toxicology is carried out in the hospital to which it was referred.

Keywords: Neuroleptic malignant syndrome; non-receptive blocker of dopamine / haloperidol blockers adverse effects; bromocriptine; rhabdomyolysis.

Introducción

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) fue descrito por primera vez en 1960 en asociación con el uso de haloperidol, por el médico francés Jean Delay(Langan, Martin, Shajahan, & Smith, 2012; Vargas & Gómez-Restrepo, 2006).Este se define como la presencia de rigidez muscular severa, asociada a elevación de la temperatura en un individuo en tratamiento con medicación neuroléptica(Delgado et al., 2016; Vargas & Gómez-Restrepo, 2006). El SNM se debe acompañar de dos o más de los siguientes síntomas: diaforesis, disfagia, temblor, incontinencia, cambios en la conciencia, mutismo, taquicardia, aumento de la presión arterial, leucocitosis, elevación de creatinfosfokinasa (CPK), siempre en compañía del uso de la medicación(Barahona, 2011; Belvederi Murri et al., 2015).

La incidencia del SNM a nivel mundial varía del 0.4 al 2.4% de los pacientes que se encuentran en manejo con medicamento neuroléptico(González-Blanco, García Prada, Santamarina Montila, Jiménez-Treviño, & Bobes García, 2013). Dentro de estos se encuentran todos aquellos que bloqueen el receptor D2 para dopamina a nivel central incluyendo antipsicóticos típicos y atípicos: proclorpenazina, metoclopramida (antieméticos), droperidol (anestésico), prometazina (sedante), entre otros(Greil, Häberle, Schuhmann, Grohmann, & Baumann, 2013; Reyes Calderón, 2005; Sachdev, Mason, & Hadzi-Pavlovic, 1997).La mortalidad oscila entre 10% y 38% de los casos, en los últimos años ha disminuido con la realización del diagnóstico e intervención precoz(Escobar Córdoba, Polanía-Dussán, & Toro-Herrera, 2011; Langan et al., 2012). El SNM se presenta en ambos sexos de manera similar y el mecanismo de presentación es idiopático, pero puede asociarse a una susceptibilidad personal y dentro de los factores predisponentes el más importante son las enfermedades psiquiátricas(Arslankoylu, Kutuk, Okuyaz, & Toros, 2011; Verma, Junewar, & Rathaur, 2014).

La fisiopatología del SNM esta mediada por reducción de la actividad dopaminérgica en el sistema nervioso central afectando los núcleos de la base y el hipotálamo, apareciendo alteraciones del tono muscular, de la conciencia, hipertermia e inestabilidad autonómica sin importar el tiempo de tratamiento con los neurolépticos(Greil et al., 2013; Kishimoto, Nakamura, Arai, Yukimasa, & Fukami, 2013; Tu & Hsiao, 2011). Las complicaciones más frecuentes son deshidratación, insuficiencia renal aguda, rabdomiólisis y coagulación intravascular diseminada(Dixit, Shrestha, & Adelman, 2013; Patil, Gupta, Verma, & Singh Balhara, 2016).Entendiendo la evolución y presentación clínica del SNM, en el presente artículo se describe el caso clínico de una paciente con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar tratado con haloperidol a dosis terapéuticas la cual al inicio del tratamiento desarrolla cuadro clínico compatible con SNM y sus posteriores complicaciones.

Presentación del caso

Paciente femenina de 32 años de edad con antecedente patológico de trastorno afectivo bipolar y déficit cognitivo; quien en su casa presentó cuadro clínico de agitación y conducta agresiva, sin reconocimiento de sus familiares por lo cual deciden ingresarla el mismo día al centro de atención en enfermedad mental, donde se encuentra descompensación de su patología psiquiátrica de base, motivo por el cual deciden instaurar manejo farmacológico con antipsicóticos y benzodiacepinas. Al segundo día de hospitalización presentó malestar general, agitación constante, rigidez y fiebre, por lo cual inician manejo y estudio frente a la posible causa de SNM, es remitida al centro de toxicología para ser valorada, donde se decide hospitalizar.

En la valoración por toxicología se encuentra paciente orientada en espacio, tiempo y persona con frecuencia cardiaca de 99 latidos por minuto, presión arterial de 128/80 mmHg, frecuencia respiratoria 22 respiraciones por minuto, saturación parcial de oxigeno de 90%, temperatura axilar de 36.5, pupilas isocóricas reactivas a la luz, sin nistagmos, murmullo vesicular conservado, sin agregados, ruidos cardiacos rítmicos, sin soplos. Abdomen blando, depresible, peristaltismo presente sin signos de irritación peritoneal, sin masas ni megalias, se encuentra bradipsiquica, ansiosa e inquieta en el momento, sin rigidez ni rueda dentada.

En los análisis realizados se encuentran como datos más relevantes el valor de la CPK de 17922 U/L (Tabla 1). Por el reporte de este y por

*e-mail: john.castro@uniremington.edu.co

Tabla 1: *Paraclínicos de ingreso y control de la paciente.*

Valores de paraclínicos			
Parámetro	**De ingreso**	**De control**	**Valores de referencia**
Hematología			
Hemoglobina	12,9g/dl	10,42 g/dl	10,9 -14 g/dl
Hematocrito	41,3 %	32,12%	33-36 %
Recuento total de leucocitos	13480/ mm^3	2.924 / mm^3	4.500-15.000/ mm^3
Plaquetas	137.000 /mm^3	87.400 / mm^3	150 000 -450000/ mm^3
Enzimas hepáticas			
Alt	10,8 UI/L	123 UI/L	5- 45 UI/L
Ast	64 UI/L	90 UI/L	10-50 UI/L
Química sanguínea			
Creatinina	1.19 mg/dl	0.62 mg/dl	0,3-0,7 mg/dl
Cpk	17922 UI/L	366UI/L	< 94 UI/L
Proteina C reactiva	7.8 mg/dl	18,8 mg/dl	< 2 mg/dl
Electrolitos séricos			
Sodio	157 mE-q/l	144,3mE-q/l	135-145mE-q/l
Potasio	3.9 mE-q/l	3,85 mE-q/l	3,5-5mEq/l
Magnesio	2.72 mE-q/l	1,92 mE-q/l	1,5-2 mg/dl
Cloro	119 mE-q/l	107,4mE-q/l	102 - 120mE-q/l

Alt: alanina aminotransferasa
Ast: aspartato aminotransferasa
Cpk: Creatinfosfoquinasa

los signos clínicos encontrados en el examen físico, como fue la rigidez muscular, se instaura tratamiento con líquidos endovenosos hartman bolo de 1500cc, ranitidina ampollas 50 mg cada 8 h intravenoso (iv)se sustituye haloperidol por quetiapina (antipsicótico atípico) tableta 25 mg cada noche vía oral (vo), midazolam 3 mg cada 8 h intramuscular (im), bromocriptina tableta 2.5 mg cada 8 h (vo), ácido valproico 250 mg cada 8 h (vo).

Al tercer día presenta mejoría de los síntomas, pero relata sentir sensación de miedo por lo cual no colabora con el interrogatorio y el examen físico, se encuentra afecto predominante de tristeza y rabdomiólisis con una disminución de la CPK respecto a la previa, hipercloremia e hipernatremia por lo que se decide continuar infusión con bicarbonato y líquidos endovenosos. Se suspende midazolam y la ranitidina, se continua con: lorazepam 2 mg (vo) cada 8 horas, ácido valproico 250 mg (vo) cada 8 horas, bromocriptina 2.5 mg cada 8 h, hartman 150 cc/h, bicarbonato de sodio ampollas de 10 miliequivalentes (mEq) en bomba de infusión para 6 horas, omeprazol 20 mg (vo) cada 24 h, midazolam 5 mg (im).

Al cuarto día se encuentra paciente febril con una saturación parcial de oxigeno de 85%, con roncus y crepitos en bases de predominio izquierdo, hipopotasemia con un potasio de 2.89 (mEq). Se le ordenó rayos X de tórax el cual reportó a nivel de base de pulmón izquierdo consolidación, broncograma aéreo e infiltrados parahiliares bilaterales, sin derrame pleural, ni alteración mediastínica, no se evidencia masas ni cavernas. Se realiza manejo farmacológico con oxígeno por cánula nasal a 3 litros/minuto, ampicilina sulbactam 3 gr cada 6 h (iv) y reposición de potasio para corrección de la hipopotasemia.

Los nuevos análisis realizados reportan leucopenia, trombocitopenia, anemia, neutropenia, sin alteración renal, el potasio presenta mejoría a comparación de controles, persiste la hipernatremia, posiblemente secundaria a proceso infeccioso. Se continúa igual manejo y se solicita valoración por medicina interna quien encuentra la paciente taquipneica y taquicardica, ordenando muestras para hemocultivos. En la ronda por toxicología clínica se encuentra paciente con mejoría del cuadro clínico con adecuada respuesta al tratamiento, se disminuye dosis de bromocriptinatabl 2.5 mg cada 12 h (vo).

Al sexto día se encuentra la paciente muy somnolienta por lo cual se decide disminuir la dosis del lorazepam a 2mg cada 12 horas.

Se suspende la bromocriptina, se inicia salbutamol inhalado 4 aspersiones cada 8 horas. Se inicia nueva dosis de alcalinización con infusión de bicarbonato, enoxaparina 40 mg cada día subcutánea, e infusión de potasio.

Al séptimo se encuentra paciente con resolución del SNM y del cuadro neumónico, presentado una adecuada respuesta a la terapia farmacológica intrahospitalaria. Los análisis de control evidencian una disminución en la CPK total con un valor para ese día de 360 U/Lya en rango de seguridad y sin requerir intervenciones adicionales para rabdomiólisis. El hemoleucograma muestra persistencia de leucopenia (2942 cell/mm3) con anemia y trombocitopenia (en rango de seguridad), la alteración hematológica corresponderá muy posiblemente a una alteración asociada al uso crónico de antipsicóticos y moduladores del ánimo, se suspende antibiótico y se ordena remisión a psiquiatría para que continúe el manejo de su enfermedad mental descompensada. La paciente se da de alta por toxicología clínica.

Discusión

El SNM es una complicación neurológica infrecuente, pero muy grave(Giroud Benítez, Velázquez Velázquez, Silva Laureido, & González Torres, 2001).Con una elevada mortalidad, que alcanza un 10-20% en los casos no tratados de manera precoz(Colón Núñez, López Santacruz, & Brito Hernández, 2017; Escobar Córdoba et al., 2011). Aunque en el año 2005,Ming-Che Tu et al, reporta una disminución de esta mortalidad que décadas anteriores era hasta del 76%(Tu & Hsiao, 2011).Existen reportes como el de Tse et al en el cual por medio de una revisión que analizó los datos epidemiológicos disponible en la literatura arrojó una estimación global de 0.991 casos por cada mil personas(Tse, Barr, Scarapicchia, & Vila-Rodriguez, 2015).En la actualidad la terapia con neurolépticos sigue siendo necesaria para el control de algunas patologías psiquiátricas, por esta razón se debe tener una alta sospecha en los pacientes que están tomando esta clase de psicofármacos y a su vez cursando con la sintomatología del SNM.

Martino BelvederiMurriet al realizaron una revisión sistemática sobre la asociación de antipsicóticos típicos y atípicos asociados a SNM en PubMed hasta el año de 2013, encontrando que los antipsicóticos típicos causan una mayor severidad en la sintomatología comparados con los atípicos(Belvederi Murri et al., 2015). Esto confirma lo evidenciado en la presentación de este caso clínico en el cual la paciente cursó con todas las complicaciones descritas en la literatura de SNM. Hay reportes de SNM como el de Ananth J et al, donde describen la incidencia de SNM con antipsicóticos atípicos que va de 0,02% a 2,44%, siendo descrito en relación a clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina y amisulpirida(Ananth, Parameswaran, Gunatilake, Burgoyne, & Sidhom, 2004). La mortalidad del síndrome en relación con estas drogas es menor que el producido por antipsicóticos clásicos como el haloperidol, medicamento utilizado en la paciente de este caso clínico.Karagianis et al revisaron en Medline todos los casos descritos entre 1966 y 1998, y encontraron que las características clínicas más frecuentes del SNM atípico son taquicardia, confusión, y diaforesis. La fiebre, rigidez y aumento de CPK son menos prominentes que en el SNM producido por antipsicóticos típicos como el haloperidol(Karagianis, Phillips, Hogan, & Ledrew, 1999).

Una vez se sospecha el diagnóstico se debe suspender inmediatamente el medicamento causante e iniciar las medidas generales del tratamiento(Denis, Vera, Recalde, Paats, & Esteche, 2017; Saritas, Cankaya, & Yosunkaya, 2014). Dentro del manejo de las manifestaciones clínicas se debe administrar un fármaco dopaminérgico como lo es la bromocriptina a dosis de 7,5 a 15 mg/día y dantroleno para la relajación muscular con una dosis inicial de 2 mg/kg(Saritas et al., 2014). Arango reporta que no hay evidencia de

gran peso en la literatura, ya que, por la baja frecuencia de este síndrome, no hay grandes ensayos clínicos, pero los reportes han logrado mostrar la utilidad de éstas(Arango, 2002).La indicación con los dopaminérgicos es repetir las dosis hasta que los síntomas cedan, en el tratamiento de la paciente del presente caso clínico se le instauró un solo medicamento con una respuesta muy satisfactoria de la resolución de las complicaciones que desarrollo durante los días de hospitalización. Aun así corroborando con la literatura no hay estudios que avalen la eficacia de ambos(Arango, 2002; Mazhar, Akram, Haider, & Ahmed, 2016; Sachdev et al., 1997).

En este caso se inició manejo con hidratación, medidas para disminuir la temperatura, se instauro la bromocriptina a una dosis de 5 mg cada 8 horas (vo), y se hizo suspensión del haloperidol que fue el fármaco causante, presentándose una evidente mejoría de los síntomas, con una marcada disminución del CPK en comparación con la del ingreso.

Las complicaciones presentadas fueron la rabdomiólisis, la insuficiencia respiratoria, sepsis, complicaciones frecuentes que pueden llevar la paciente a un estado crítico incluso la muerte si no son tratadas de la manera adecuada(Neuhut, Lindenmayer, & Silva, 2009; Patil et al., 2016). Se registran varios reportes de casos clínicos similares, Salinas et al manejaron varios diagnósticos diferenciales antes de plantear el SNM, por lo que al momento de la instalación de la terapia correcta el cuadro estaba ya muy avanzado(Salinas S, Laso F, & Vargas C, 2014). Ventura et al concluye que el SNM es una urgencia que de no tenerse en cuenta y tratarse precoz y adecuadamente lleva al paciente a la muerte (Salinas S et al., 2014). En otro reporte de caso clínico el cual tuvo la misma evolución clínica que el caso clínico expuesto en este trabajo, Barrios etal, asocia el desarrollo del SNM al uso de un neuroléptico oral de baja potencia, donde la paciente falleció de una complicación frecuente (Barrios & Molino, 2003; Tse et al., 2015). El factor común es la mala evolución de la enfermedad y la alta letalidad por no realizarse a tiempo el diagnóstico, por lo tanto, es de suma importancia mantener una alta sospecha clínica ante la presencia de la triada clásica que sugiera cuadro clínico compatible con SNM e instaurar rápidamente su manejo.

Conclusiones

Se determinó que la paciente presento el SNM tras la administración del neuroléptico en este caso haloperidol. El abordaje y la intervención farmacológica con bromocriptina como agonista dopaminérgico D2 el manejo rápido de la sintomatología fue determinante para la resolución del SNM, evitando complicaciones graves que pudiesen comprometer la vida de la paciente.

Bibliografía

1. *Ananth, J., Parameswaran, S., Gunatilake, S., Burgoyne, K., & Sidhom, T.* (). Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. J Clin Psychiatry, 2004; 65(4), 464–470.
2. *Arango, G.* Síndrome neuroléptico maligno. En Guía neurológica,6a ed. Bogotá: Asociación Colombiana de Neurología;2002. pp. 197–201
3. *Arslankoylu, A. E., Kutuk, M. O., Okuyaz, C., & Toros, F.*Neuroleptic malignant syndrome due to risperidone misdiagnosed as status epilepticus. Pediatric Reports. 2011; 3(3), 19. https://doi.org/10.4081/pr.2011.e19
4. *Barahona, T. H.* (). Síndrome Neuroléptico Maligno: un diagnóstico de exclusión. Etiologías, características y mecanismos patogénicos. BUN Synapsis. 2011; 3(2), 28–33.
5. *Barrios, J. D., & Molino, R.* Síndrome neuroléptico maligno: presentación de dos casos y revisión del tema. Rev méd cient. 2003; 16(2), 86–89.
6. *Belvederi Murri, M., Guaglianone, A., Bugliani, M., Calcagno, P., Respino, M., Serafini, G.,Amore, M.* Second-Generation Antipsychotics and Neuroleptic Malignant Syndrome: Systematic Review and Case Report Analysis. Drugs in R&D. 2015; 15(1), 45–62. https://doi.org/10.1007/s40268-014-0078-0
7. *Colón Núñez, S., López Santacruz, Y. A., & Brito Hernández, A.* Síndrome neuroléptico maligno. Presentación de un caso y revisión de la literatura. Qhalikay. Revista de ciencias de la salud.2017; 1, 13–18.
8. *Delgado, S. R., Tornes, L., Maldonado, J., Hernandez, J., Campos, Y., & Rammohan, K.* Neuroleptic Malignant Syndrome Associated with Refractory Acute Disseminated Encephalomyelitis. Case Rep Neurol. 2016; 8(1), 92–96. https://doi.org/10.1159/000446106
9. *Denis, A., Vera, R., Recalde, A., Paats, A., & Esteche, A.* Síndrome neuroléptico maligno like. Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int.. 2017; 4(2), 49–53. https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2017.04(02)49-053
10. *Dixit, D., Shrestha, P., & Adelman, M.* Neuroleptic malignant syndrome associated with haloperidol use in critical care setting: should haloperidol still be considered the drug of choice for the management of delirium in the critical care setting? BMJ Case Reports.2013; 2013(jul12 1), bcr2013010133-bcr2013010133. https://doi.org/10.1136/bcr-2013-010133
11. *Escobar Córdoba, F., Polanía-Dussán, I. G., & Toro-Herrera, S. M.* Tratamiento del síndrome neuroléptico maligno. Salud Uninorte. 2011; 27(2), 247–258.
12. *Giroud Benítez, J. L., Velázquez Velázquez, M., Silva Laureido, S., & González Torres, R.* Síndrome neuroléptico maligno. Rev Cubana Med Milit. 2001; 30(3), 206–211.
13. *González-Blanco, L., García Prada, H., Santamarina Montila, S., Jiménez-Treviño, L., & Bobes García, J.* Recidiva de un síndrome neuroléptico maligno. Actas Esp Psiquiatr 2013; 41(5), 314–318.
14. *Greil, W., Häberle, A., Schuhmann, T., Grohmann, R., & Baumann,* P.Age and adverse drug reactions from psychopharmacological treatment: Data from the AMSP drug surveillance programme in Switzerland. Swiss Med Wkly. 2013; 143(July), 1–13. https://doi.org/10.4414/smw.2013.13772
15. *Karagianis, J. L., Phillips, L. C., Hogan, K. P., & Ledrew, K. K..* Clozapine-Associated Neuroleptic Malignant Syndrome: Two New Cases and a Review of the Literature. Ann Pharmacother. 1999; 33(9), 623–630. https://doi.org/10.1177/106002809903300902
16. *Kishimoto, S., Nakamura, K., Arai, T., Yukimasa, O., & Fukami, N.* Postoperative neuroleptic malignant syndrome-like symptoms improved with intravenous diazepam: a case report. Journal of Anesthesia. 2013; 27(5), 768–770. https://doi.org/10.1007/s00540-013-1602-z
17. *Langan, J., Martin, D., Shajahan, P., & Smith, D. J.* Antipsychotic dose escalation as a trigger for Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS): literature review and case series report. BMC Psychiatry. 2012; 12(1), 214. https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-214
18. *Mazhar, F., Akram, S., Haider, N., & Ahmed, R.* Overlapping of Serotonin Syndrome with Neuroleptic Malignant Syndrome due to Linezolid-Fluoxetine and Olanzapine-Metoclopramide Interactions: A Case Report of Two Serious Adverse Drug Effects Caused by Medication Reconciliation Failure on Hospital Admissi. Case Reports in Medicine.2016; 2016, 1–4. https://doi.org/10.1155/2016/7128909
19. *Neuhut, R., Lindenmayer, J.-P., & Silva, R.* Neuroleptic Malignant Syndrome in Children and Adolescents on Atypical Antipsychotic Medication: A Review. Journal of Child and Adolescent

Psychopharmacology. 2009; 19(4), 415–422. https://doi.org/10.1089/cap.2008.0130

20. *Patil, V., Gupta, R., Verma, R., & Singh Balhara, Y. P.*Neuroleptic Malignant Syndrome Associated with Lithium Toxicity. Oman Medical Journal. 2016; 31(4), 309–311. https://doi.org/10.5001/omj.2016.59

21. *Reyes Calderón, N. P.* Síndrome neuroléptico maligno (SNM): otras posibilidades diagnósticas. Rev. Colomb. Psiquiat.2005; XXXIV(1), 125–136.

22. *Sachdev, P., Mason, C., & Hadzi-Pavlovic, D.* Case-control study of neuroleptic malignant syndrome. American Journal of Psychiatry. 1997; 154(8), 1156–1158. https://doi.org/10.1176/ajp.154.8.1156

23. *Salinas S, C., Laso F, A., & Vargas C, A.*Síndrome neuroléptico maligno-like como complicación en enfermedad de Parkinson: Desenlace fatal. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Revista chilena de neuro-psiquiatría. 2014; 52(2), 89–92. https://doi.org/10.4067/S0717-92272014000200004

24. *Saritas, T. B., Cankaya, B., & Yosunkaya, A.* Olanzapine-Induced Malignant Neuroleptic Syndrome. Turkish Journal of Anesthesia and Reanimation. 2014; 42(5), 288–291. https://doi.org/10.5152/TJAR.2014.46704

25. *Tse, L., Barr, A., Scarapicchia, V., & Vila-Rodriguez, F.*Neuroleptic Malignant Syndrome: A Review from a Clinically Oriented Perspective. Current Neuropharmacology. 2015 13(3), 395–406. https://doi.org/10.2174/1570159X13999150424113345

26. *Tu, M.-C., & Hsiao, C.-C.* Amisulpride and neuroleptic malignant syndrome. Chang Gung medical journal. 2011; 34(5), 536–40.

27. *Vargas, A., & Gómez-Restrepo, C.* Síndrome neuroléptico maligno. Rev. Colomb. Psiquiat.2006; 36(Supl. 1), 101–125.

28. *Verma, R., Junewar, V., & Rathaur, B. P. S.* (). An atypical case of neuroleptic malignant syndrome precipitated by valproate. Case Reports. 2014; 2014(mar06 1). https://doi.org/10.1136/bcr-2013-202578.