

Síndrome Neuroléptico Maligno: un diagnóstico de exclusión. Etiologías, características y mecanismos patogénicos

Tito Humberto Barahona Espinal*

Sociedad Universitaria de Neurociencias
Universidad Nacional Autónoma de Honduras

Resumen:

El síndrome neuroléptico maligno (SNM), antes denominado en 1960 como síndrome hipertónico acinético por Jean Delay, Pichot y Denike, es una reacción idiosincrásica adversa potencialmente fatal, causada por medicamentos neurolépticos y otros con efecto antidopaminérgico, caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, disfunción autonómica y alteración de la conciencia. Actualmente se han reportado en ciertos estudios alteraciones como lesiones difusas del cerebelo, y mielínolisis central pontina manifestada por el síndrome de cautiverio posteriores al SNM. Su patogenia se puede relacionar por una parte con la disminución drástica de la dopamina o por bloqueo de receptores dopaminérgicos a nivel central, por el retiro súbito de fármacos dopaminérgicos o por el uso de fármacos con efecto antidopaminérgico respectivamente, habiendo mas susceptibilidad de SNM al presentarse una transmisión genética dominante del polimorfismo TaqI A del gen del receptor de dopamina D2 que crea los alelos A1 y A2, reduciendo la actividad dopaminérgica en regiones cerebrales con abundantes receptores D2 y por otra parte se puede relacionar con alteración de la membrana del retículo sarcoplásmico dificultando la capacidad de contracción muscular a nivel periférico. El tratamiento se basa en retirar el fármaco neuroléptico o con efecto antidopaminérgico utilizado por el paciente, reiniciar inmediatamente los medicamentos dopaminérgicos que han sido retirados abruptamente, medidas de soporte vital y medicamentos dopaminérgicos o miorrelajantes, dependiendo cual sea el factor causal.

Palabras clave: Síndrome neuroléptico maligno, neurolépticos, receptores de dopamina D2, hipertermia, rigidez muscular, disautonomía.

Introducción

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es un proceso patológico o reacción idiosincrásica adversa poco común pero potencialmente fatal, inducido por fármacos neurolépticos típicos principalmente, pero también se ha asociado a neurolépticos atípicos y otros fármacos con efecto antidopaminérgico (ver tabla 1), independiente de la dosis y duración del tratamiento.¹⁻¹¹

Algunos estudios han reportado que la incidencia de SNM en pacientes psiquiátricos tratados con antipsicóticos llego a ser de un 3%, pero datos mas recientes muestran una disminución al 0,01% - 0,02%^{5, 12} y otros estudios estiman una incidencia del 0,2% al 3,2%.¹³

Se ha observado una disminución en la mortalidad por SNM. En la década de los setenta era del 76% y en la década de los ochenta bajo al 22%.² Actualmente en estudios se reporta que la tasa de mortalidad es de 11,6%.¹³ Además datos de la U.S. Agency for Healthcare Research and Quality indican que en Estados Unidos se diagnostican alrededor de 2.000 casos de SNM, lo que implica costos de atención médica de \$ 70 millones, con una tasa de mortalidad del 10%, lo que pone de manifiesto el continuo impacto que tiene el SNM en la salud pública.^{12,14}

También se ha visto en pacientes con SNM que los antipsicóticos típicos producen una mayor mortalidad que los antipsicóticos atípicos.^{11,15}

El primer SNM fue descrito en asociación con el uso de haloperidol, en 1960, por los médicos franceses Jean Delay, Pichot y Deniker quienes lo denominaron inicialmente síndrome hipertónico acinético.^{3,8,14,17}

Tabla. 1

| Fármacos causantes de Síndrome Neuroléptico Maligno | | |
|---|-------------------------|-------------------------|
| Frecuentes | Infrecuentes | |
| Antipsicóticos Típicos | Antipsicóticos atípicos | Otros |
| Haloperidol (++) | Clozapina | Tetrabenazina |
| Clorpromazina (++) | Olanzapina | ADT |
| Flufenazina de depósito (++) | Quetiapina | ISRS |
| Flufenazina (++) | Risperidona | Litio |
| Levomopromazina (+) | Aripiprazol | Antieméticos |
| Loxapina (+) | | Antihistaminicos IMAO-B |
| Tioridazina (+) | | |

ADT: antidepresivos tricíclicos; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; IMAO-B: inhibidores de la monoamina oxidasa B.

*Estudiante de VI de Medicina y Cirugía general, Facultad de Ciencias Médicas

Actualmente el SNM se asocia con una variedad de otros antipsicóticos, algunos agentes antieméticos (metoclopramida), antihistamínicos (prometacina) y otros fármacos con efecto antidopaminérgico en el sistema nervioso central. La asociación de litio a cualquiera de ellos y la deshidratación pueden favorecer mas la aparición del SNM.^{1,3,14,18}

El SNM es más frecuente en hombres jóvenes y durante el tratamiento de la esquizofrenia, los trastornos del humor, retraso mental, aunque puede ocurrir en ausencia de enfermedad psiquiátrica primaria.^{1,5,18}

Se han visto casos de pacientes con esquizofrenia crónica que han desarrollado SNM si hipertermia tras la adición del fármaco antituberculoso rifampicina a su tratamiento antipsicótico (ejemplo: clorpromazina, olanzapina), ya que causa la disminución de la concentración plasmática de los antipsicóticos, con la resultante hiperactividad colinérgica que puede precipitar la aparición del SNM, resultando en la reducción de la transmisión dopaminérgica; la rifampicina es un potente inductor de la enzima citocromo P450 hepática (CYP3A4)^{1,3}, por lo que aumenta el metabolismo hepático de los antipsicóticos.⁶

Manifestaciones clínicas del SNM

Se caracteriza por una tétrada clásica:

- 1) **Hipertermia:** La elevación de la temperatura por arriba de 38,5 °C, en ausencia de otra enfermedad sistémica.^{1,2} La hipertermia no responde a medicamentos antipiréticos, ya que no intervienen pirógenos endógenos o exógenos en la elevación del punto térmico hipotalámico. La hipertermia se puede explicar por el bloqueo de receptores de dopamina centrales que se produce al usar los fármacos ya mencionados, por el papel importante que tiene la dopamina en la termorregulación central.^{4,9,10,11,14,17,18,19}
- 2) **Anomalías neuromusculares:** Rigidez muscular: Que consiste en aumento del tono muscular, que puede llevar a la disminución de la pared torácica, lo cual produce hipoventilación, taquipnea, con infección pulmonar secundaria. Rabdomiólisis: Es la destrucción de las fibras musculares por la isquemia secundaria a la contractura muscular sostenida, y si es masiva se puede desarrollar insuficiencia renal aguda, por el efecto nefrotóxico de la mioglobina.^{2,4,10,11,13,14,17,18}
- 3) **Disfunción autonómica:** Sudoración, taquicardia, taquipnea y presión arterial lábil.^{1,4,5,10,11,14,17,18}
- 4) **Alteraciones del estado mental:** El delirio o confusión está presente en la mayoría de los episodios de SNM, y junto a

otros signos neurológicos a menudo preceden a signos y síntomas sistémicos como hipertermia y rigidez muscular, en más del 80% de pacientes con SNM.^{10-12,17,18} Las alteraciones en el estado de conciencia varían desde el estupor al coma.²

Otras características del SNM:

- 1) Elevación sérica de CPK (creatinina fosfoquinasa): Que refleja necrosis muscular por la rabdomiólisis, que puede llevar a falla renal aguda mioglobinúrica.^{1,5,6,13,14,18,19}
- 2) Síntomas extrapiramidales (SEP): Que incluyen discinesia, disartria y parkinsonismo.
- 3) Leucocitosis.^{2,13}
- 4) Niveles elevados de la quinasa, aldolasa, transaminasas.¹²
- 5) Pueden tener acidosis metabólica, hipoxia, disminución de las concentraciones séricas de hierro, y catecolaminas séricas elevadas.¹²

Las manifestaciones clínicas anteriores no necesariamente deben ocurrir juntas para poder diagnosticar SNM, para ello se utilizan criterios diagnósticos que se mencionan después.^{4,5,20}

El SNM puede presentarse en pocos casos sin hipertermia, que se le considera un signo esencial de este síndrome, y sin rigidez muscular grave, o disfunción autonómica, lo que puede dificultar el diagnóstico y complicar el cuadro del paciente por la demora del tratamiento, llamándose a lo anterior SNM atípico.⁵

Se han descrito hallazgos de lesiones aisladas del cerebelo demostradas por imagen de resonancia magnética (IRM) después de la hipertermia causada por este síndrome (ver figura 1). Hay dos posibles mecanismos que explican esas lesiones:

1) Lesión térmica directa a las células de Purkinje.

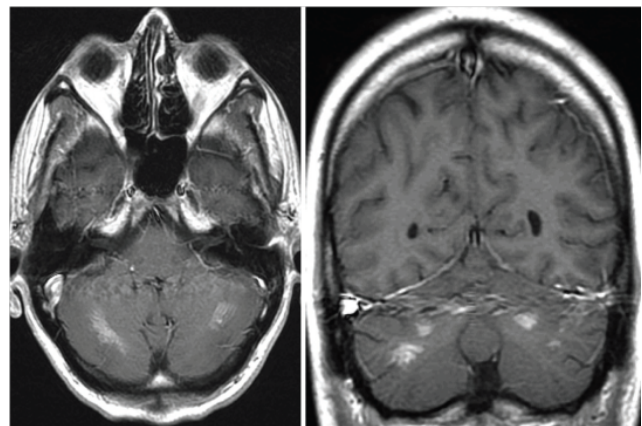


Figura 1. IRM (axial y coronal) con realce de contraste simétrico en el cerebelo (manchas blancas). (Tomado de: Storm C, Gebker R, et al. A rare case of neuroleptic malignant syndrome presenting with serious hyperthermia treated with a non-invasive cooling device: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2009;3(6170):1-5. **Con autorización**).⁴

Síndrome Neuroleptico Maligno un diagnóstico de exclusión: Etiologías, características y mecanismos patogénicos

2) **Isquemia cerebelosa:** causada por aumento de la presión intracraneal junto a la disfunción autonómica⁴

Se ha reportado tras SNM progresión a síndrome de cautiverio (enclaustramiento), observándose mielinolisis central pontina (MCP) en resonancia magnética nuclear con afectación de los ganglios basales, lo que causa síntomas extrapiramidales.²¹

También se han documentado sangrados gastrointestinales en pacientes con SNM sin tener antecedentes de enfermedades gastrointestinales, causados probablemente por algunos medicamentos utilizados en el tratamiento del SNM.²⁰

Las manifestaciones del SNM se desarrollan con frecuencia en los primeros 20 días (rango desde 1 hasta 44 días) del tratamiento con dosis estándar de neurolepticos.^{2,20}

Estadísticas del tiempo que tardan en aparecer los primeros síntomas del SNM muestran que el 16% aparecen en las primeras 24 horas, 66% en la primera semana y prácticamente todos los casos al mes. La progresión inicial de los síntomas suele ser insidioso durante días, pero pocas veces puede tener un comienzo rápido pocas horas después de la administración de neurolepticos. Cuando se diagnostica el SNM y se suspenden los neurolepticos, el SNM se autolimita en la mayoría de los casos, y el tiempo de recuperación puede ser corto o prolongado dependiendo el metabolismo y el antipsicótico utilizado por el paciente.^{12,15}

Criterios para el diagnóstico de SNM:

Los más utilizados son los Criterios de Levenson, quien propuso criterios mayores y menores (ver tabla 2).⁹

Tabla.2

| Criterios de Levenson | |
|-----------------------|------------------------------------|
| Mayores | Menores |
| -Hipertermia | -Taquicardia |
| -Rigidez muscular | -Taquipnea |
| -Elevación de la CPK | -Diaforesis |
| | -Presión arterial anormal |
| | -Alteraciones del estado de alerta |
| | -Leucocitosis |

SNM: El paciente debe presentar 3 criterios mayores o 2 mayores y 4 menores.

Otros criterios son los del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR) (American Psychiatric Association, 1994):

1) La presencia de rigidez muscular grave y temperatura elevada (> 39 ° C) después de la administración de un antipsicótico reciente.

2) Junto a 2 o mas signos, síntomas o hallazgos de laboratorio como: taquicardia, alteraciones en la presión arterial, sudoración, disfagia, temblor, incontinencia, cambios en el nivel de conciencia desde la confusión al coma, mutismo, leucocitosis (> 10 000/ml) y elevaciones de la CPK (> 1000 U/L).^{12,13,20,22}

Patogenia del SNM

Existen dos teorías para explicar la alteración:

1. Mecanismo central:

Por una alteración en la neuroregulación central de la dopamina que es un importante termorregulador, ya sea por una drástica disminución de la dopamina o por bloqueo de receptores dopaminérgicos en el cuerpo estriado originando la rigidez muscular y en el hipotálamo disminuyendo la disipación del calor (causando los síntomas disautonómicos) inducida por antipsicóticos y otros medicamentos antidopaminérgicos.

Además se ha visto tras el retiro súbito de fármacos dopaminérgicos como los utilizados en la enfermedad de Parkinson como la L-dopa, al cambiar a un agonista dopaminérgico diferente o por la variación abrupta de la dosis de estos medicamentos, lo que hace que se pierda la inhibición sobre la producción de calor generada por la serotonina y que se produzca la hipertermia; todo esto podría jugar un papel fundamental en el desencadenamiento del SNM.^{2,3,5,8-10,12,13,15,16,17,20,22}

En varios estudios se ha reportado SNM tras el retiro de antipsicóticos utilizados a largo plazo, que lleva a la hiperactividad colinérgica que puede ser un punto importante en la precipitación de SNM, resultando en un estado relativamente reducido de la transmisión dopaminérgica.^{6,13}

También se ha sugerido que el desarrollo del SNM puede partir de la transmisión genética dominante del polimorfismo TaqI A del gen del receptor D2 de dopamina que crea los alelos A1 y A2, disminuyendo la actividad de los receptores D2 de la dopamina en regiones cerebrales con abundantes receptores dopaminérgicos.^{2,23}

Según estudios realizados, personas con el alelo A1 que se asocia a reducción de la actividad dopaminérgica en regiones con muchos receptores D2, como el cuerpo estriado (núcleo caudado y putamen)²³, son más susceptibles a desarrollar SNM al utilizar fármacos antidopaminérgicos, encontrándose en pacientes con SNM que el 93.3% eran portadores de estos alelos, estimando un riesgo aproximado de 10 veces mas de desarrollar SNM en estos pacientes.²

2. Mecanismo periférico:

Una reacción anormal de músculo esquelético predispuesto, por alteración de la capacidad de contracción de la fibra muscular

debido a una alteración de la membrana del retículo sarcoplásmico, sugiere que los neurolépticos podrían inducir alteraciones en la disponibilidad normal del calcio, en las células musculares de individuos susceptibles, que llevaría a rigidez muscular, rabdomiólisis e hipertermia por una mayor actividad metabólica del miocito esquelético.^{1,2,3,15}

Factores de riesgo de SNM

Entre los factores de riesgo más importantes mencionados en la bibliografía revisada son:

La administración de neurolépticos, la deshidratación, agotamiento, la agitación psicomotora, trastornos cerebrales orgánicos, alteraciones febriles, trastornos neurológicos crónicos con retraso mental, la hiperactividad simpaticoadrenal, y anormalidades del metabolismo muscular en alcohólicos que sensibiliza al músculo a la acción de los neurolépticos.^{2,5,6,8,9,13}

Diagnóstico diferencial de SNM

Es muy importante porque el SNM es un diagnóstico de exclusión de otros trastornos que pueden presentar características clínicas similares (ver tabla 3), por ello el médico debe utilizar los criterios diagnósticos mencionados antes para poder eliminar las otras posibles causas de los síntomas y signos que manifiesta el paciente.^(2,3,4,8,11,12,15,24,25,26)

Tabla. 3

Diagnósticos diferenciales de SNM

| |
|--|
| Hipertermia maligna |
| Golpe de calor |
| Síndrome serotoninérgico |
| Sepsis |
| Catatonía letal aguda |
| Rabdomiólisis por otra causa |
| Infecciones del sistema nervioso central |
| Encefalopatía tóxica |
| Tétanos |
| Intoxicación por litio |
| Tirotoxicosis |
| Porfiria aguda intermitente |
| Cetoacidosis diabética |

Tratamiento del SNM

El tratamiento médico del SNM es el siguiente:

1. La pronta interrupción del medicamento desencadenante.^{3,5}
2. Cuando el SNM se da por la suspensión abrupta de agentes dopaminérgicos, estos deben ser reiniciados de inmediato.³
3. Medidas generales de apoyo: Hidratación, nutrición, reducción de la temperatura con medios físicos y monitorear al funcionamiento renal.^{2,5,10,11,26}

4. Terapias específicas: Medicamentos de acción dopaminérgica (bromocriptina), fármacos miorrelajantes (dantrolene sódico), también se han reportado como efectivas la amantadina y la levodopa-carbidopa.^{1,2,9-11,19, 20,26}
5. Terapia electroconvulsiva (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 catatonía letal aguda,^{1,2,3,19} aunque se requiere precaución para las personas con condiciones médicas agudas.⁵

Sin tratamiento se estima que la mortalidad asciende al 20%, y las causas más comunes de muerte son:

- a) Tromboembolismo pulmonar
- b) Neumonía por aspiración
- c) Insuficiencia renal debido a rabdomiolisis.
- d) Acidosis láctica/respiratoria y la sepsis.^{1,2,4,9,11,15,18,20,26}

Conclusiones

El SNM a pesar de tener actualmente una baja incidencia, cuando se presenta tiene una alta mortalidad si no se diagnostica y toman las medidas terapéuticas adecuadas, por lo que su detección precoz utilizando los criterios diagnósticos ya establecidos es el primer paso para mejorar el pronóstico del paciente y evitar así complicaciones mortales.

El médico debe utilizar con buen criterio los fármacos neurolépticos en determinadas enfermedades y monitorear la suspensión súbita de fármacos dopaminérgicos y prevenir de esta manera el desencadenamiento del SNM.

La manera de decidir el manejo terapéutico adecuado del SNM consiste en analizar por separado a cada paciente, tomando en consideración cual fue el desencadenante, ya sea por uso de fármacos neurolépticos y otros con efectos antidopaminérgicos, o por el retiro súbito de fármacos dopaminérgicos.

Bibliografía

1. Erro ME, Gastón I, Navarro MC. Los trastornos del movimiento en urgencias. An. Sist. Sanit. Navar. 2008; 31 (1): 127-140. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v31s1/original10.pdf>
2. Reyes Calderón N. Síndrome neuroléptico maligno (SNM): otras posibilidades diagnósticas. Rev. Colomb. Psiquiat. 2005; 34 (1): 125-136. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcp/v34n1/v34n1a09.pdf>
3. Vargas A, Gómez Restrepo C. Síndrome neuroléptico maligno. Rev. Colomb. Psiquiat. 2007; 36(1):101-125. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcp/v36s1/v36s1a10.pdf>

Síndrome Neuroléptico Maligno un diagnóstico de exclusión: Etiologías, características y mecanismos patogénicos

4. Storm C, Gebker R, Krüger A, Nibbe L, Schefold J, Martens F, Hasper D. A rare case of neuroleptic malignant syndrome presenting with serious hyperthermia treated with a non-invasive cooling device: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2009;3(6170): 1-5. Disponible en: <http://www.mendeley.com/research/a-rare-case-of-neuroleptic-malignant-syndrome-presenting-with-serious-hyperthermia-treated-with-a-noninvasive-cooling-device-a-case-report/#page-1>
5. Seitz D, Gill S. Neuroleptic Malignant Syndrome Complicating Antipsychotic Treatment of Delirium or Agitation in Medical and Surgical Patients: Case Reports and A Review of the Literature. *Psychosomatics* 2009; 50:8-15.
6. Shim G, Hyung Kang D, Soo Kwon J. Probable Case of Neuroleptic Malignant Syndrome Following Administration of Antituberculous Drugs in a Chlorpromazine-Treated Patient. *J Korean Med Sci* 2008; 23: 734-736.
7. Campero Encinas D, Campos Lagrava H, Campero encinas M. Esquizofrenia: La complejidad de una enfermedad desoladora. *Rev Cient Cienc Med* 2009;12(2):32-37. Disponible en: <http://www.revccm.umss.edu.bo/index.php/rccm/article/view/60/60>
8. López Salazar F, Espinosa Rodríguez N. Características de los pacientes que desarrollaron el Síndrome Neuroléptico Maligno en un Hospital Psiquiátrico. *Alcmeon, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica* 2008;14(3):55-65. Disponible en: http://alcmeon.com.ar/14/55/10_zalazar.pdf
9. Cardeño Castro C, Restrepo Bernal D. Complicaciones médicas de tratamientos psiquiátricos. *Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia*: 4-17. Disponible en: http://www.psiquiatria.org.co/BancoMedios/Documentos%20PDF/cpe_no46_artrev1.pdf
10. Calderón de Cabrera L. Hipertermia maligna versus hipertermia severa. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría* 2000; 63 (1) : 15 - 19. Disponible en: <http://www.dynabizvenezuela.com/images/dynabiz/ID3749/siteinfo/Calder%F3n.pdf>
11. Caballol N, Martí MJ. Trastornos agudos del movimiento secundarios a fármacos. *JANO* 2006;605(1):34-36. Disponible en: <http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1605/34/1v0n1605a13087769pdf001.pdf>
12. Strawn J, Keck P, Caroff S. Neuroleptic Malignant Syndrome. *Am J Psychiatry* 2007;164(6):870-876. Disponible en: <http://ajp.psychiatryonline.org/cgi/reprint/164/6/870>
13. Vurucu S, Congologlu A, Altun D, Unay B, Akin R. Neuroleptic Malignant Syndrome Due to Risperidone Treatment in a Child With Joubert Syndrome. *Journal of the National Medical Association* 2009;101(3):273-275.
14. Casamassima F, Lattanzi L, Perlis R, Litta A, Fui E, Bonuccelli U, et al. Neuroleptic Malignant Syndrome: Further Lessons From a Case Report. *Psychosomatics* 2010;51(4):349-354.
15. Eymin G, Andresen M, Godoy J, Rada G. Síndrome neuroléptico maligno y poliserositis en paciente usuaria de clozapina: una asociación infrecuente. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 1225-1228.
16. Rosa R, Ballesteros S, Martínez-Arrieta R. Intoxicaciones por neurolépticos. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2006;8(31): 439-452. Disponible en: <http://www.pap.es/files/1116-568-pdf/593.pdf>
17. Ken Gillman P. Neuroleptic Malignant Syndrome: Mechanisms, Interactions, and Causality. *Movement Disorders* 2010;00(00):1-11. Disponible en: https://ssl47.pair.com/mds/education/journalcme/journalcme_25-12.pdf
18. López Cuenca S, Recarte García-Andrade C. Trastornos de la temperatura corporal. *JANO* 2004;16(1523):2133-2136. Disponible en: <http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/66/1523/47/1v66n1523a13062769pdf001.pdf>
19. Casarotti H, Pardo V, Labarthe A, Labraga P, Valiño G, Fernández M, et al. Pautas actuales del tratamiento de los trastornos psicóticos. *Revista de Psiquiatría del Uruguay* 2003;67(1):76-110. Disponible en: http://www.mednet.org.uy/~spu/revista/ago2003/06_pautas.pdf
20. Mannaioni G, Baronti R, Moroni F. Gastrointestinal bleeding and massive liver damage in neuroleptic malignant syndrome. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2005;1(3) 225-229.
21. González Robledo J, Ballesteros Herráeza J, Chamorro Fernández A, Polo M. Mielinolisis central pontina tras síndrome neuroléptico maligno. *Med Intensiva*. 2007; 31 (6) : 342 - 343. Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13108555&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=64&ty=37&accion=L&origen=elsevier&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=64v31n06a13108555pdf001.pdf
22. Neuhut R, Pierre Lindenmayer J, 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.
23. Kishid I, Kawanishi C, Furuno T, Kato D, Ishigami T, Kosaka K. Association in Japanese patients between neuroleptic malignant syndrome and functional polymorphisms of the dopamine D2 receptor gene. *Molecular Psychiatry* 2004; 9, 293-298.
24. Young P, Finn B, Álvarez F, Verdaguer M, Bottaro F, Bruetman J. Síndrome serotoninérgico. Presentación de cuatro casos y revisión de la literatura. *An. Med. Interna*

- (Madrid) 2008;25(3):125-130.
25. Ortiz Gómez J. Anestesia en la hipertermia maligna. Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim. 2008; 55(3):165-174. Disponible en: http://www.sedar.es/restringido/2008/n3_2008/7.pdf
26. Mathieu S, Hutchings S, Craig G. Hyperthermia treated with endovascular cooling. The Intensive Care Society. 2010; 11(3):187-189. Disponible en : <http://journal.ics.ac.uk/pdf/1103187.pdf>