Revista Facultad Ciencias de la Salud Universidad del Cauca

Artículo de Revisión

Síndrome neuroléptico maligno: enfoque diagnóstico y terapéutico. Revisión narrativa

Neuroleptic malignant syndrome: Diagnostic and therapeutic approach. Narrative review

Andres Felipe Dulcey-Salamanca[1], Andres Jose Dulcey-Cepeda[2], Marcelo Andres Hernandez-Yasno[3].

Historial del artículo

Fecha de recepción: 13/10/2025

Fecha de aprobación: 28/06/2026

DOI: 10.47373/rfcs.2773

Artículo Aceptado

Resumen

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es una urgencia neuropsiquiátrica infrecuente, pero potencialmente mortal, asociada principalmente al uso de

[1]. Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina, Bogotá, Colombia. ORCID: https://orcid.org/0009-0003-9007-4037

[2]. Universidad del Cauca, Facultad de Ciencias de la Salud, Popayán, Colombia. Correo: ORCID: https://orcid.org/ 0009/0000/7992/0157

[3]. Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina, Bogotá, Colombia. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0176-0792

Autor de correspondencia: Andres Felipe Dulcey-Salamanca. Correo: andres.dulcey@udea.edu.co

Cómo citar este artículo: Dulcey-Salamanca AF, Dulcey-Cepeda AJ, Hernandez-Yasno MA. Síndrome neuroléptico maligno: enfoque diagnóstico y terapéutico. Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca. 2026;28(2):e2773. https://doi.org/10.47373/rfcs. 2773

Este artículo cuenta con el debido proceso de revisión y aprobación por pares académicos. La versión aquí presentada únicamente podrá divergir de la versión final en términos de diagramación.

antipsicóticos y, con menor frecuencia, a la suspensión de fármacos dopaminérgicos. Esta revisión narrativa resume y describe la evidencia clínica disponible sobre su epidemiología, factores de riesgo, fisiopatología, diagnóstico diferencial, tratamiento y desenlaces, con un enfoque orientado a la práctica clínica.

Se revisó la literatura publicada, incluyendo reportes y series de casos, estudios observacionales, análisis de farmacovigilancia, revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica, realizando una síntesis cualitativa de los principales hallazgos. El SNM se caracteriza por la presencia de hipertermia, rigidez muscular, alteración del estado mental y disfunción autonómica, aunque su presentación clínica puede ser variable. Su desarrollo depende de la interacción entre factores relacionados con el paciente, como comorbilidades médicas, catatonía y deshidratación; factores farmacológicos, como la alta potencia antagonista dopaminérgica, el incremento rápido de dosis y el uso de antipsicóticos de liberación prolongada; y factores contextuales, entre ellos la agitación, la restricción física y las infecciones concomitantes. El tratamiento se basa en la suspensión inmediata del agente causal, medidas de soporte intensivo y, en casos seleccionados, el uso de dantroleno, agonistas dopaminérgicos y terapia electroconvulsiva bajo anestesia y relajación muscular en pacientes refractarios o con catatonía maligna concomitante. El reconocimiento temprano y la implementación de un manejo estandarizado son fundamentales para disminuir la mortalidad y las secuelas. No obstante, persisten incertidumbres respecto a la reintroducción de antipsicóticos, las diferencias de riesgo entre antipsicóticos de primera y segunda generación y el impacto de comorbilidades médicas específicas.

Palabras clave: Síndrome neuroléptico maligno, antipsicóticos, catatonía, dantroleno, farmacovigilancia.

Abstract

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is an uncommon but potentially life-threatening neuropsychiatric emergency primarily associated with antipsychotic therapy and, less frequently, with the withdrawal of dopaminergic medications. This

Artículo Aceptado

narrative review summarizes and discusses the current clinical evidence on the epidemiology, risk factors, pathophysiology, differential diagnosis, treatment, and outcomes of NMS, with a focus on its practical implications for clinical decision-making.

A comprehensive review of the published literature was conducted, including case reports, case series, observational studies, pharmacovigilance analyses, systematic reviews, and clinical practice guidelines. The available evidence was qualitatively synthesized to identify the most relevant findings. NMS is characterized by hyperthermia, severe muscle rigidity, altered mental status, and autonomic dysfunction, although its clinical presentation is often heterogeneous. Its development appears to result from the interaction of patient-related factors, such as medical comorbidities, catatonia, and dehydration; pharmacological factors, including high dopamine D2 receptor antagonism, rapid dose escalation, and the use of long-acting injectable antipsychotics; and contextual factors, such as agitation, physical restraint, and concomitant infections. Management is based on the immediate discontinuation of the offending agent, intensive supportive care, and, in selected cases, the administration of dantrolene, dopamine agonists, and electroconvulsive therapy performed under general anesthesia with neuromuscular blockade in patients with refractory NMS or concomitant malignant catatonia. Early recognition and the implementation of standardized management protocols are essential to reduce mortality and long-term sequelae. However, important knowledge gaps remain regarding the safe reintroduction of antipsychotics, differences in risk between first- and second-generation antipsychotics, and the impact of specific medical comorbidities.

Keywords: Neuroleptic malignant syndrome, antipsychotics, catatonia, dantrolene, pharmacovigilance.

Artículo Aceptado

Introducción

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es una reacción adversa idiosincrática rara pero potencialmente fatal, asociada principalmente al uso de fármacos con acción

antidopaminérgica, especialmente antipsicóticos, y con menor frecuencia a la retirada de agentes dopaminérgicos (1,2). Se trata de una urgencia médica por su rápida progresión y por el riesgo de complicaciones sistémicas graves, entre ellas rabdomiólisis, lesión renal aguda, insuficiencia respiratoria y muerte (1,2).

Aunque su frecuencia ha disminuido respecto a décadas previas, el SNM continúa presentándose en la práctica clínica contemporánea. La literatura reciente reporta incidencias variables según la población y el diseño del estudio, con estimaciones alrededor de 0,02–0,03 % en revisiones clínicas, 0,11 % en una cohorte poblacional, 0,16 por cada 1000 pacientes hospitalizados en un programa de farmacovigilancia psiquiátrica y 1,99 por cada 10000 persona-años en una cohorte nacional de pacientes con esquizofrenia (2–5).

Desde el punto de vista fisiopatológico, el modelo más aceptado integra el bloqueo central de receptores dopaminérgicos D2, especialmente en vías hipotalámicas y nigroestriadas, junto con disfunción autonómica y alteraciones musculares periféricas, en interacción con factores relacionados con el fármaco, el huésped y el contexto clínico, como la potencia antidopaminérgica, la dosis, la rapidez de titulación, la deshidratación, la agitación, la restricción física, la infección y los antecedentes de catatonía o comorbilidad médica (5).

En el plano clínico, el SNM se caracteriza típicamente por hipertermia, rigidez muscular generalizada, alteración del estado mental y disfunción autonómica, con elevación frecuente de creatincinasa y otros hallazgos de laboratorio que apoyan el diagnóstico, aunque su presentación puede ser incompleta o heterogénea (2,6). Por ello, el diagnóstico sigue siendo fundamentalmente clínico y exige una valoración estructurada que permita distinguirlo de otros síndromes con hipertermia, rigidez o alteración neuropsiquiátrica, entre ellos el síndrome serotoninérgico, la hipertermia maligna, el síndrome parkinsoniano-hiperpirético y la catatonía maligna (2,6). En contraste con revisiones previas de orientación principalmente clínica y terapéutica (2,6), estudios más recientes han incorporado datos comparativos sobre incidencia, riesgo según molécula y formulación —incluidos los antipsicóticos inyectables de acción prolongada— y desenlaces clínicos, lo que permite una visión más

Artículo Aceptado

actualizada y aplicable a la toma de decisiones (3–5). En este contexto, la presente revisión narrativa busca integrar de manera práctica la evidencia disponible sobre carga e incidencia, factores de riesgo, manifestaciones clínicas, diagnóstico diferencial, tratamiento y consideraciones para la reexposición a antipsicóticos (6).

Definición, historia y criterios operativos

El SNM debe definirse como una urgencia neuropsiquiátrica iatrogénica, idiosincrásica y potencialmente letal, relacionada sobre todo con el bloqueo dopaminérgico —en especial D2— por antipsicóticos u otros fármacos antagonistas dopaminérgicos, y también con la retirada brusca de agonistas dopaminérgicos.

Desde el punto de vista clínico, su presentación tradicional se resume en la tétrada clásica, compuesta por: hipertermia, rigidez muscular generalizada, alteración del estado mental e inestabilidad autonómica. A estos hallazgos se añaden con frecuencia manifestaciones de apoyo como elevación de creatina quinasa (CK), leucocitosis, alteraciones hidroelectrolíticas, rabdomiólisis y lesión renal aguda. Sin embargo, su núcleo clínico no es un único signo aislado, sino un síndrome de instalación aguda o subaguda caracterizado por hipertermia, rigidez muscular generalizada, alteración del estado mental e inestabilidad autonómica, con hallazgos de apoyo frecuentes como elevación de CK, leucocitosis, alteraciones metabólicas, rabdomiólisis y lesión renal aguda (1-3,5,7,8,9). Esta definición es clínicamente más útil que una concepción restringida al “cuadro clásico”, porque el SNM puede presentarse con fenotipos incompletos o atípicos, especialmente con antipsicóticos de segunda generación (ASG), en los que la fiebre, la rigidez o la elevación de CK pueden ser menos floridas al inicio, sin que ello disminuya su gravedad potencial (3,7,10,11).

Desde una perspectiva práctica, el SNM debe entenderse como un síndrome de reconocimiento clínico temprano más que como un diagnóstico dependiente de la presencia simultánea de todos los componentes de la tétrada clásica. Esto tiene implicaciones directas para la toma de decisiones, ya que esperar la expresión completa del cuadro puede retrasar la suspensión del agente precipitante, la

Artículo Aceptado

monitorización intensiva y las medidas terapéuticas tempranas, con impacto potencial en morbimortalidad (3,5,12,13).

Antecedentes históricos y delimitación nosológica

La descripción histórica del síndrome suele rastrearse hasta el trabajo de Delay y colaboradores sobre el haloperidol en 1960, citado en revisiones posteriores como la primera observación de un cuadro "acinético-hipertónico" compatible con lo que hoy denominamos SNM (1,11). Más adelante, la literatura anglosajona y los sistemas clasificatorios consolidaron su reconocimiento como reacción adversa grave a fármacos con acción dopaminérgica. Sin embargo, la delimitación nosológica del SNM sigue siendo compleja, porque comparte manifestaciones con otros síndromes hipercatabólicos y con cuadros psiquiátricos y neurológicos graves, en particular con la catatonía maligna, el síndrome serotoninérgico, la hipertermia maligna, la sepsis y el síndrome de hipertermia-parkinsonismo por retirada dopaminérgica (1,7,8,11). Esta superposición explica por qué el SNM continúa siendo, aún hoy, un diagnóstico sindromático y de exclusión razonada, más que una entidad confirmada por un biomarcador único (3,7,8).

Tanto el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su quinta edición, texto revisado (DSM-5-TR) (7), como la Clasificación Internacional de Enfermedades, undécima revisión (CIE-11) (14), ubican el SNM dentro de los efectos adversos graves relacionados con medicamentos y favorecen un enfoque clínico-operativo basado en cuatro elementos:

1. Exposición reciente a un antagonista dopaminérgico o retirada de un agonista dopaminérgico.
2. Presencia de hipertermia y rigidez generalizada como signos cardinales.
3. Alteración del estado mental e inestabilidad autonómica como manifestaciones mayores acompañantes.
4. Exclusión razonable de otras causas infecciosas, tóxicas, metabólicas, neurológicas o anestésicas que puedan simular el cuadro (3,7,8,14).

Artículo Aceptado

En el DSM-5-TR, la hipertermia se define como >38 °C en al menos dos mediciones orales, la rigidez “en tubo de plomo” se considera un hallazgo cardinal, y la elevación de CK ≥4 veces el límite superior de normalidad constituye un hallazgo de apoyo frecuente, pero no patognomónico ni indispensable por sí solo para establecer el diagnóstico (7). Asimismo, el DSM-5-TR subraya que los cambios del estado mental suelen preceder a los signos sistémicos, cuyo inicio puede darse horas o pocos días tras la exposición, en la mayoría de casos ocurre en la primera semana y prácticamente todos estos signos aparecen dentro de los primeros 30 días (3,7).

En términos operativos, esto obliga a no reducir el diagnóstico a una lista rígida de chequeo. La utilidad real de los criterios contemporáneos radica en estructurar el juicio clínico, no en sustituirlo. Por ello, ante un cuadro sugestivo, deben integrarse de manera dinámica la cronología farmacológica, la progresión de síntomas, la exploración neurológica y autonómica, y los laboratorios seriados. La ausencia inicial de fiebre extrema, la presencia de tratamiento con antipsicóticos atípicos o una CK todavía no muy elevada no descartan el SNM, especialmente en fases precoces o en presentaciones atípicas (3,7,8,10,11). De hecho, revisiones recientes han insistido en que uno de los principales problemas clínicos no es el sobrediagnóstico, sino el reconocimiento tardío de formas incompletas, lo que limita la utilidad de la triada clásica para la toma de decisiones clínicas si el síndrome se presenta de forma atípica (3, 8,10,11).

Artículo Aceptado

Este artículo cuenta con el debido proceso de revisión y aprobación por pares académicos. La versión aquí presentada únicamente podrá divergir de la versión final en términos de diagramación.

Tabla 1. Comparación de criterios diagnósticos principales entre DSM-5-TR y CIE-11.

Dimensión	DSM-5-TR	CIE-11
Desencadenante	Exposición reciente a antagonista dopaminérgico o retiro de agonista dopaminérgico	Uso reciente de antagonista dopaminérgico o suspensión abrupta (p. e., Parkinson).
Rigidez	Obligatoria; rigidez «tubo de plomo».	Parte de la tríada central (rigidez distintiva).
Hipertermia	Obligatoria; >38 °C.	Aumento importante de la temperatura (síntoma esencial).
Estado mental	Alteración del estado mental (confusión, estupor, etc.) + ≥2 de: diaforesis, disfagia, taquicardia, labilidad PA, leucocitosis, CK elevada, incontinencia, mutismo.	Deterioro agudo del estado mental (requisito esencial).
Autonomía	Inestabilidad autonómica (≥2).	Disfunción autonómica severa asociada.
Laboratorio	CK elevada, leucocitosis: apoyo (no obligatorios).	Apoyo (no obligatorios).
Exclusiones	Descartar serotoninérgico, infecciones, tirotoxicosis, catatonía maligna, etc.	Descartar serotoninérgico, estado confusional tóxico, convulsiones, etc.

Epidemiología y carga de la enfermedad

La epidemiología del SNM debe interpretarse con cautela, porque las estimaciones varían de forma importante según la época, el tipo de antipsicótico predominante, el entorno asistencial, los criterios diagnósticos utilizados y la fuente de datos. En series históricas, la incidencia reportada entre usuarios de antipsicóticos fue considerablemente más alta; sin embargo, los estudios contemporáneos muestran una frecuencia mucho menor, lo que sugiere un descenso real relacionado con cambios en los patrones de prescripción, mayor reconocimiento precoz y un uso más amplio de SGA. Aun así, no puede asumirse que esta reducción refleja una desaparición del problema: parte de la variabilidad también obedece a la

Artículo

heterogeneidad diagnóstica del síndrome, a la inclusión o exclusión de formas abortivas o atípicas y a diferencias entre bases de farmacovigilancia, cohortes administrativas y revisiones de casos publicados (1,3,7,10,12,13,14).

Las estimaciones actuales sitúan al SNM como un evento infrecuente pero clínicamente relevante. En el programa de farmacovigilancia AMSP, que incluyó 320383 pacientes hospitalizados expuestos a antipsicóticos, la incidencia global fue de 0,16 ‰ para todos los casos y de 0,10 ‰ para los casos completos, con mayor frecuencia en hombres y en pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia. Además, los antipsicóticos de primera generación de alta potencia mostraron las incidencias más elevadas, mientras que los de segunda generación presentaron incidencias menores, aunque no nulas (6).

En una cohorte poblacional de Hong Kong con 297647 usuarios de antipsicóticos, la incidencia acumulada fue de 0,11 %, lo que confirma que, aunque raro, el SNM sigue siendo un evento observable a gran escala cuando se estudian poblaciones amplias (7). De forma concordante, en la cohorte nacional finlandesa de pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, la incidencia fue de 1,99 por 10000 persona-años en la cohorte incidente y de 3,95 por 10000 persona-años en la cohorte total, magnitud consistente con la noción de que se trata de un evento de baja frecuencia pero de alto impacto clínico (14).

Esta baja incidencia no debe trivializar su importancia. Precisamente por ser un evento raro, es improbable que los clínicos individuales acumulen experiencia suficiente para reconocer sus formas incompletas o atípicas, y esto explica por qué los datos epidemiológicos más útiles provienen de registros nacionales, bases administrativas y programas de farmacovigilancia. En términos prácticos, la rareza del síndrome no reduce su relevancia; al contrario, obliga a mantener un umbral bajo de sospecha en pacientes con exposición reciente a antagonistas dopaminérgicos, sobre todo cuando concurren cambios recientes de tratamiento, polifarmacia o comorbilidad médica aguda (3,6,7,14).

La carga del SNM tampoco puede resumirse únicamente en la mortalidad. Una revisión poblacional estadounidense de 1346 pacientes mostró que la complicación

Artículo Aceptado

más frecuente fue la rabdomiólisis (30,1 %), seguida de lesión renal aguda (17,7%), falla respiratoria aguda (16,1 %) y sepsis (6,2 %), con una mortalidad intrahospitalaria no ajustada de 5,6 % (9). Estos datos son particularmente relevantes para la toma de decisiones clínicas porque muestran que el SNM no solo compromete el sistema nervioso central, sino que rápidamente se convierte en un síndrome multisistémico capaz de requerir cuidados intensivos, ventilación mecánica, soporte renal y vigilancia estrecha de complicaciones infecciosas y tromboembólicas (9,13).

En cuanto a desenlaces tempranos, la cohorte de Hong Kong encontró una mortalidad por todas las causas a 30 días de 6,0 %, mientras que en la cohorte finlandesa la mortalidad a 30 días fue de 4,7 % y ascendió a 15,1 % al año (7,14). Este gradiente temporal es clínicamente importante porque sugiere que el impacto del SNM se extiende más allá de la fase aguda: incluso cuando el paciente sobrevive al episodio inicial, persiste una vulnerabilidad significativa asociada a comorbilidad médica, complicaciones sistémicas, rehospitalización y complejidad del reintroducción del tratamiento antipsicótico (12,13,14). Por ello, la carga del SNM debe analizarse como un continuo que incluye el episodio agudo, las complicaciones hospitalarias, el riesgo de muerte temprana y la morbimortalidad subsecuente.

Respecto a la influencia de la formulación farmacológica de antipsicóticos, los datos actuales no respaldan que las presentaciones inyectables de acción prolongada de algunos antipsicóticos impliquen peor pronóstico una vez ocurre el SNM. En la cohorte finlandesa no se observaron diferencias significativas entre antipsicóticos orales y de acción prolongada ni en la probabilidad de desarrollar SNM ni en la mortalidad posterior al evento (14). De manera consistente, el análisis agrupado a nivel de paciente tampoco encontró asociación entre la formulación antipsicótica y la mortalidad (12). Esta observación tiene implicaciones prácticas importantes: aunque persiste la preocupación intuitiva de que un fármaco de liberación prolongada pueda agravar el curso por no poder retirarse de inmediato, la evidencia disponible no demuestra un exceso claro de mortalidad atribuible a la formulación por sí misma (12,14).

Artículo Aceptado

Bases fisiopatológicas

La fisiopatología del SNM sigue siendo incompletamente comprendida, pero la hipótesis más consistente continúa siendo la de una hipodopaminergia aguda central inducida por antagonismo de receptores D2 o por retirada brusca de agonistas dopaminérgicos. Este modelo se apoya en varios hechos convergentes: el SNM aparece tras exposición a antipsicóticos con distinta afinidad dopaminérgica, puede precipitarse por suspensión de agonistas dopaminérgicos en enfermedad de Parkinson y, además, algunos pacientes mejoran con fármacos que restauran parcialmente la transmisión dopaminérgica (1,3,8). En términos neuroanatómicos, el bloqueo dopaminérgico en la vía nigroestriada se ha relacionado con rigidez e hipertonía; en el hipotálamo, con alteración de la termorregulación y parte de la disfunción autonómica; y en circuitos mesolímbicos, corticales y reticulares, con delirium, mutismo, estupor o coma (1,3). Este marco fisiopatológico explica de manera razonable la constelación clínica clásica, pero también sugiere que el síndrome no debe entenderse como una mera reacción extrapiramidal extrema, sino como un trastorno sistémico del control motor, autonómico y metabólico (1,3,8).

No obstante, la sola hipótesis dopaminérgica parece insuficiente para explicar toda la heterogeneidad clínica del SNM. Diversas revisiones han planteado que, además del bloqueo D2, podrían intervenir hiperactividad simpático-adrenal, desequilibrios en sistemas noradrenérgicos, gabaérgicos y serotoninérgicos, e incluso factores inflamatorios o metabólicos que modulan la severidad del cuadro (1,3,8). Esto es clínicamente importante porque ayuda a entender por qué pacientes con exposiciones farmacológicas similares desarrollan fenotipos distintos: algunos predominan con rigidez y fiebre, otros con compromiso autonómico marcado, y otros con alteraciones de conciencia y CK desproporcionadamente elevadas (1,8). Desde el punto de vista práctico, esta heterogeneidad fisiopatológica obliga a abandonar una visión reduccionista del SNM y a asumirlo como un síndrome de múltiples ejes, en el que la intensidad de la disautonomía y del hipermetabolismo puede ser tan relevante como la propia exposición al antipsicótico (3,8).

Artículo Aceptado

Un segundo componente fisiopatológico relevante es la posible vulnerabilidad muscular periférica. La similitud clínica entre SNM e hipertermia maligna, la frecuente presencia de elevación de CPK y rabdomiólisis, y la utilidad observada de dantroleno en algunos casos han sustentado la hipótesis de que, al menos en un subgrupo de pacientes, existe una alteración del músculo esquelético o del manejo intracelular del calcio que amplifica la rigidez, el hipermetabolismo y el daño muscular (1,3,8,9). En la revisión de Kruijt et al., NMS y síndrome serotoninérgico se analizan dentro de un espectro de síndromes con rabdomiólisis, y se subraya que su base molecular sigue siendo pobremente comprendida, aunque comparten rasgos con la hipertermia maligna relacionada con RYR1 (10). Por ello, una interpretación fisiopatológica robusta del SNM debe integrar al menos tres planos: disrupción dopaminérgica central, desregulación autonómica/hipermetabólica y susceptibilidad muscular periférica (1,3,8,9).

Genética del SNM

La evidencia genética es emergente y aún no justifica el cribado rutinario, pero aporta plausibilidad biológica para la susceptibilidad individual (15).

- Farmacocinética (CYP2D6). Alelos nulos y variantes de CYP2D6 (p. ej., *poor metabolizer*) se han descrito con mayor frecuencia en pacientes con SNM o episodios repetidos, sugiriendo exposiciones plasmáticas mayores bajo dosis estándar (16–18).
- Farmacodinámica (DRD2/ANKK1 – Taq1A). Variantes con potencial de modular la respuesta dopaminérgica podrían reducir el umbral de rigidez/disautonomía, aunque los datos son inconsistentes por tamaño muestral (18,19).
- Vías de calcio/miopatías. La relación conceptual con hipertermia maligna (RYR1) y miopatías por estatinas sugiere rutas compartidas de disregulación del calcio y vulnerabilidad muscular (15,20).
- Perspectiva traslacional. La interacción gen–fármaco–ambiente probablemente explique parte del riesgo; priorizar titulaciones lentas y

Artículo Aceptado

monitorización en personas con antecedentes personales/familiares compatibles (1,20).

Factores de riesgo conocidos

Los factores de riesgo del SNM pueden entenderse mejor si se agrupan en cuatro grandes categorías (Tabla 2).

Tabla 2. Factores de riesgo del síndrome neuroléptico maligno.

Categoría de factor de riesgo	**Descripción y detalles**
Factores relacionados con la prescripción del tratamiento	Son los factores con mejor respaldo clínico y los más útiles para la prevención. El riesgo aumenta cuando se utilizan dosis altas, se hacen escaladas rápidas, se realizan cambios recientes del esquema antipsicótico o se combina más de un antipsicótico. También aumenta con la polifarmacia, en especial cuando se asocian fármacos como litio, anticolinérgicos o, en algunos estudios, benzodiacepinas (5,21). En términos prácticos, esto sugiere que el riesgo no depende solo del fármaco elegido, sino también de cómo se inicia, cómo se titula y con qué otros medicamentos se combina (1,3,5,11,21).
Factores relacionados con el tipo de antipsicótico	Históricamente, el SNM se ha asociado con mayor frecuencia a antipsicóticos de primera generación de alta potencia, aunque los antipsicóticos de segunda generación también pueden producirlo (1,3,10,11). Con estos últimos, el cuadro puede ser más atípico o menos florido, lo que puede retrasar el diagnóstico (10).
Factores propios del paciente	Algunos pacientes parecen tener una mayor vulnerabilidad basal. Entre los factores más señalados están la agitación psicomotora, el agotamiento físico, la deshidratación, la malnutrición, la catatonía y los trastornos neurológicos o del neurodesarrollo (1,11,22,23). Esto es especialmente importante en pacientes con parálisis cerebral o discapacidad neurológica, porque los síntomas motores de base pueden confundir o enmascarar el inicio del SNM (22). También deben considerarse antecedentes personales de SNM y comorbilidad médica importante, sobre todo cardiovascular (5,11).
Factores relacionados con el contexto clínico	Existen situaciones que pueden precipitar el síndrome o dificultar su reconocimiento. Entre ellas están la infección aguda, el trauma, las quemaduras, el posoperatorio, la inmovilización y el contexto de unidad de cuidados intensivos (23-26). En estos escenarios, signos como fiebre, taquicardia, rigidez o alteración del estado mental pueden atribuirse inicialmente a otras causas, lo que favorece el retraso diagnóstico (24-26). La coinfección por COVID-19 también se ha descrito como posible cofactor, aunque por ahora la evidencia es limitada y principalmente descriptiva (27).

Artículo Aceptado

Presentaciones clínicas y variaciones fenotípicas

Además del fenotipo clásico, se describen variantes y entidades relacionadas al SNM. Se destaca el MACKE (Massive Asymptomatic CK Elevation), que consiste en elevaciones masivas de creatincinasa (CK) en ausencia de hipertermia, rigidez o alteración del estado mental, habiéndose reportado con risperidona y paliperidona en pacientes jóvenes. Sus mecanismos propuestos incluyen la miotoxicidad periférica y factores contextuales como el ejercicio, la inmovilización y la deshidratación. La diferenciación del SNM se basa principalmente en la ausencia de la tríada clásica y de inestabilidad autonómica. En cuanto a su conducta clínica, se recomienda asegurar la hidratación y el reposo, descartar otras causas de hiperCKemia, monitorizar los niveles de CK y la función renal, y realizar ajustes del antipsicótico según la evolución, sin necesidad de administrar dantroleno o agonistas dopaminérgicos si no existen signos francos de SNM.

Por otra parte, existen otras variantes como el íleo o el abdomen agudo como presentación inicial, con casos asociados a olanzapina y paliperidona. Adicionalmente, en contextos como oncología, trauma, quemaduras, cirugía y unidades de cuidados intensivos (UCI), la presencia de polifarmacia y estrés sistémico suele dificultar el reconocimiento clínico.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del SNM exige considerar diversas entidades clínicas. El síndrome serotoninérgico se distingue por la presencia de clonus e hiperreflexia, a diferencia de la rigidez plástica severa y la elevación marcada de CK observadas en el SNM (1,25,28,29). La hipertermia maligna se diferencia principalmente por su relación con la exposición anestésica y el contexto perioperatorio (25,28,30), mientras que el síndrome parkinsoniano-hiperpirético se caracteriza por ser desencadenado tras la retirada de medicación dopaminérgica (8). Asimismo, es fundamental descartar procesos infecciosos como sepsis o neuroinfecciones, que pueden simular o coexistir con el SNM, especialmente en pacientes críticos o

Artículo Aceptado

posquirúrgicos (24,25,29,30). Finalmente, el golpe de calor debe considerarse ante una exposición ambiental clara en ausencia de rigidez típica (28,30), reservando el descarte de tirotoxicosis y estatus epiléptico para presentaciones clínicas atípicas que no se ajusten claramente al SNM (25,29,30).

Tratamiento y soporte

El manejo del SNM debe plantearse como una emergencia médica y psiquiátrica. En la práctica, puede organizarse en cuatro pasos:

1. Suspender de inmediato el agente precipitante. La primera medida, y la más importante, es la suspensión inmediata del antipsicótico o del fármaco bloqueador dopaminérgico sospechoso. Cuando el cuadro ocurre por retirada de agonistas dopaminérgicos, debe considerarse la restitución del tratamiento dopaminérgico si está indicado (6,11,31). Esta conducta no debe retrasarse esperando confirmación completa del diagnóstico, porque el retiro temprano del desencadenante forma parte central del tratamiento y se asocia a una mejor evolución clínica (1,2,11).

2. Iniciar soporte médico intensivo desde el comienzo. El segundo pilar del tratamiento es el soporte intensivo, idealmente en un entorno con monitorización estrecha cuando el cuadro es moderado o grave. Las medidas básicas incluyen: control térmico con medios físicos, hidratación vigorosa, corrección de alteraciones hidroelectrolíticas y ácido-base, y vigilancia cardiorrespiratoria continua (11,24,31). También debe mantenerse una vigilancia activa de complicaciones mayores como rabdomiólisis, lesión renal aguda, insuficiencia respiratoria, arritmias, broncoaspiración, tromboembolia venosa, coagulación intravascular diseminada e infecciones asociadas (2,13,32,30). En este contexto, la tromboprofilaxis, el soporte ventilatorio cuando se requiere y la monitorización seriada de CK, creatinina, función hepática y estado hemodinámico no son medidas accesorias, sino parte esencial del tratamiento (2,6,13,24).

3. Añadir tratamiento farmacológico en casos moderados o graves. Aunque la evidencia farmacológica proviene principalmente de series de casos, revisiones retrospectivas y experiencia clínica acumulada, existe suficiente consistencia para

Artículo Aceptado

considerar útiles dos grupos de medicamentos: agonistas dopaminérgicos y dantroleno (1,2,11,30,31). La bromocriptina es el agonista dopaminérgico más citado; suele emplearse por vía oral o por sonda nasogástrica, y puede contribuir a reducir la rigidez, la disautonomía y la hipertermia (2,11,30,31). La amantadina también se ha utilizado como alternativa o coadyuvante, especialmente cuando se busca restaurar la actividad dopaminérgica por una vía distinta (2,6,11,30,31). Por su parte, el dantroleno puede ser útil en pacientes con rigidez marcada, hipertermia importante o hipermetabolismo muscular, dado que disminuye la contracción muscular y la termogénesis (2,6,11,31,31). Sin embargo, la revisión de Pileggi y Cook (2) recuerda que la literatura disponible sigue siendo heterogénea, con información inconsistente sobre dosis, tiempos de administración y duración del tratamiento, por lo que estas intervenciones deben entenderse como apoyadas por evidencia observacional y no como terapias validadas por ensayos clínicos robustos. En la práctica, esto obliga a individualizar la indicación y a no perder de vista que el sostén intensivo sigue siendo la base del manejo (1,2,11,30).

4. Considerar benzodiacepinas y terapia electroconvulsiva (TEC) en situaciones específicas. Las benzodiacepinas pueden ser útiles, sobre todo cuando predominan agitación, síntomas catatónicos o una superposición con catatonía; algunos algoritmos las incluyen en fases iniciales o intermedias del manejo (2,6,28,30,31). Cuando existe respuesta incompleta al tratamiento farmacológico, evolución prolongada, refractariedad o sospecha de catatonía maligna, aplicar TEC es una alternativa válida (1,2,11,28). Las revisiones disponibles describen mejoría de fiebre, de rigidez y del estado mental tras varios ciclos de TEC, especialmente en casos refractarios a bromocriptina y dantroleno (2,28). Por lo anterior, en un manuscrito orientado a la toma de decisiones clínicas, la TEC no debe quedar como una medida anecdótica, sino como una opción de rescate razonable en casos graves o persistentes (1,2,11,28).

Re-exposición y prevención

La reintroducción de antipsicóticos no está absolutamente contraindicada después de un episodio de SNM, pero debe plantearse solo cuando el cuadro se haya

Artículo Aceptado

resuelto por completo y tras una valoración individual cuidadosa del riesgo-beneficio (1,2,5,18,33). Esto es especialmente importante en pacientes con psicosis persistente, recaída clínica grave o esquizofrenia resistente, en quienes suspender indefinidamente el tratamiento antipsicótico puede tener consecuencias relevantes (2,33). Por lo anterior sugerimos cinco principios o estrategias para la re-exposición.

La reintroducción de antipsicóticos tras un SNM requiere la valoración individual cuidadosa del riesgo-beneficio una vez resuelto el episodio. Se sugieren cinco principios estratégicos:

1. **Resolución clínica completa:** Diferir la reintroducción hasta la recuperación clínica y metabólica total. Se recomienda un periodo mínimo de dos semanas libre de síntomas.
2. **Selección del fármaco:** Siempre que sea posible, utilizar un antipsicótico diferente con menor afinidad por receptores D2, iniciando con la dosis más baja posible.
3. **Titulación prudente:** Avanzar lentamente evitando: la polifarmacia, las dosis de inicio elevadas y el uso concomitante de precipitantes conocidos como litio o anticolinérgicos.
4. **Monitorización estrecha:** Realizar seguimiento clínico (signos vitales, estado mental) y biológico (CK, función renal, electrolitos) para detectar recurrencias tempranas.
5. **Medidas preventivas:** Asegurar una hidratación adecuada, reducir el estrés fisiológico y educar al paciente y familia para evitar autoadministración o aumentos no supervisados.

Reintroducción con clozapina. La clozapina merece una mención específica porque, en algunos pacientes con esquizofrenia resistente, las alternativas terapéuticas son limitadas. En este contexto, se han descrito reintroducciones exitosas de clozapina después de SNM, siempre bajo condiciones estrictas de selección, titulación muy lenta y monitorización rigurosa (18,33). El caso de Chandad et al. (33) muestra una reintroducción exitosa con aumento progresivo durante 62 días y propone reglas prácticas de seguridad: diferir el reinicio, evitar combinaciones de riesgo,

Artículo Aceptado

incrementar la dosis de forma gradual, monitorizar CPK de cerca y reforzar la hidratación. No obstante, la evidencia sigue siendo limitada y basada sobre todo en reportes de caso y revisiones narrativas, por lo que la clozapina debe reservarse para casos seleccionados en los que el beneficio esperado justifique claramente el riesgo (2,33).

Si bien existe riesgo de recurrencia de SNM, esta no es inevitable. En la cohorte nacional finlandesa, el síndrome recurrió en 5 de 119 pacientes reexpuestos a antipsicóticos (4,2 %), con una mediana de 795 días tras la reintroducción (5). Las tasas reportadas en revisiones previas son variables, lo cual probablemente obedece a diferencias metodológicas y sesgos de publicación (2). En conjunto, la evidencia sugiere que la reexposición es posible siempre que se mantenga una vigilancia prudente y sostenida, dado que la recurrencia puede presentarse de forma tardía, mucho tiempo después de la reintroducción (2,5).

Vacíos en la literatura colombiana y latinoamericana

En la literatura colombiana, incluida esta revisión, el SNM aparece documentado sobre todo a través de revisiones narrativas y reportes de caso, más que mediante cohortes, registros multicéntricos o estudios epidemiológicos nacionales. La revisión colombiana de Vargas y Gómez-Restrepo publicada en 2007 (28) sintetiza definición, fisiopatología y manejo, pero no aporta estimaciones nacionales contemporáneas de incidencia ni análisis locales de factores asociados. De manera similar, la revisión de Escobar-Córdoba y colaboradores publicada en 2011 (30), se centra en opciones terapéuticas y concluye que el tratamiento debe individualizarse según la gravedad, lo cual, si bien refleja utilidad clínica, no reporta evidencia comparativa robusta generada en el contexto colombiano. En conjunto, estos trabajos muestran que, aunque el SNM ha sido reconocido y discutido en el país desde hace años, aún hay vacíos en su estudio dentro del contexto nacional (28,30).

Esta limitación tiene implicaciones importantes para la práctica. En la revisión de bibliografía colombiana relacionada, se evidenció la ausencia de series nacionales recientes, registros de farmacovigilancia específicos o cohortes locales, por lo cual

Artículo Aceptado

es difícil estimar la verdadera carga del SNM en Colombia, identificar perfiles de riesgo propios o evaluar cómo influyen factores del sistema de salud —por ejemplo, tiempos de referencia, acceso a UCI, disponibilidad de dantroleno o experiencia con reintroducción de antipsicóticos— en los desenlaces clínicos. En consecuencia, gran parte de las decisiones clínicas siguen dependiendo de la extrapolación de datos internacionales, los cuales no reflejan por completo las particularidades del contexto asistencial colombiano (28,30).

A nivel latinoamericano, la situación es similar en los artículos incluidos. La revisión peruana de Huarcaya-Victoria de 2023 (31), ofrece una actualización útil sobre epidemiología, factores de riesgo, presentación clínica y tratamiento, con el objetivo explícito de mejorar el reconocimiento temprano y el manejo del SNM en el contexto peruano; sin embargo, el propio artículo se construye como una revisión de literatura y no como un estudio epidemiológico regional, lo que confirma que en la región persiste una base empírica limitada y predominantemente secundaria (31).

El vacío también es normativo. En la guía colombiana de práctica clínica para esquizofrenia, el SNM es reconocido entre los efectos adversos a tener en cuenta durante el tratamiento antipsicótico, pero no se desarrolla una sección específica con algoritmos de prevención, diagnóstico diferencial o manejo del SNM (34). Además, la propia guía delimita su alcance al manejo de la esquizofrenia y no cubre varias comorbilidades médicas ni escenarios especiales, de modo que el SNM queda señalado como evento adverso grave, pero sin una ruta clínica detallada para su abordaje (34).

Conclusiones

El Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) es una urgencia infrecuente pero potencialmente fatal, cuyo pronóstico depende críticamente de la precocidad en el reconocimiento y la suspensión del agente causal. Aunque la evidencia sugiere que el riesgo de mortalidad depende principalmente de factores como la carga farmacológica, la polifarmacia y la susceptibilidad individual —sin que la formulación inyectable de acción prolongada suponga un exceso de riesgo por sí misma—, es

Artículo Aceptado

esencial diferenciar el SNM de otras entidades como el MACKE para evitar intervenciones innecesarias. Asimismo, si bien la evidencia genética emergente respalda la existencia de vulnerabilidad individual relacionada con polimorfismos como CYP2D6, esta aún no justifica el cribado rutinario, aunque refuerza la necesidad de prudencia clínica en pacientes con antecedentes sugestivos.

La reexposición a antipsicóticos es posible en pacientes seleccionados mediante estrategias escalonadas que incluyen titulación lenta, hidratación adecuada, evitación de polifarmacia y monitorización estrecha, considerando la terapia electroconvulsiva como alternativa en casos refractarios o con catatonía concomitante. No obstante, se requiere cerrar las brechas de evidencia existentes en Colombia y Latinoamérica mediante el desarrollo de registros regionales, el fortalecimiento de la farmacovigilancia y la creación de algoritmos clínicos adaptados que optimicen la prevención, el diagnóstico y el manejo del SNM en nuestro entorno asistencial.

Algoritmo práctico de evaluación y manejo del SNM

Objetivo: guiar, en pasos, la confirmación diagnóstica inicial, el descarte de miméticos y el tratamiento precoz.

A. Sospecha y triage (min 0–15)

- Criterios de alerta: exposición reciente a antipsicótico o retiro de agonista dopaminérgico + hipertermia (>38 °C) + rigidez + alteración mental ± disautonomía (taquicardia, labilidad PA, diaforesis) (3–5).

- Acciones inmediatas: ABC, oxígeno, control térmico activo, hidratación IV, corrección electrolítica, tromboprofilaxis; monitorización continua (1,11,24).

B. Confirmación clínica y estudios (min 0–60)

- Laboratorio inicial/seriación: CPK, hemograma, electrolitos, función renal/hepática, gases; EGO/mioglobinuria; PCR/cultivos si se sospecha infección (1,11,24).

Artículo Aceptado

- Diferencial rápido: síndrome serotoninérgico, hipertermia maligna, síndrome parkinsoniano-hiperpirético, sepsis/golpe de calor/tirotoxicosis/estatus epiléptico (3–5,11,24).

- Estratificar gravedad: T ≥39 °C, disautonomía severa, insuficiencia respiratoria/renal, CK muy elevada → UCI (12,11,24).

C. Tratamiento específico (hora 1–6)

- Suspender antipsicótico/implicados; evitar anticolinérgicos innecesarios (1,10).

- Dantroleno IV (carga 1–2,5 mg/kg; luego 1 mg/kg cada 6–12 h según respuesta) (1,11).

- Bromocriptina 2,5–10 mg VO/NG cada 6–8 h y/o amantadina 100–200 mg VO cada 12 h. (1,11).

- Benzodiacepinas (BZD) si hay catatonía/síntomas extrapiramidales prominentes; considerar ECT en refractarios o catatonía maligna (11,22).

D. Complicaciones y vigilancia (día 1–3)

- Prevenir y tratar rabdomiolisis/lesión renal aguda, neumonía por aspiración, coagulopatías; monitorizar CK/función renal y parámetros hemodinámicos (12,13,23,24).

- Si CK masiva sin tríada (MACKE) en jóvenes con risperidona/paliperidona → hidratación, reposo, reevaluar antipsicótico, evitar dantroleno/agonistas dopaminérgicos salvo que emerjan signos francos de SNM (11,35).

E. Re-exposición (tras resolución completa)

- Evaluar indicación; seleccionar agente con menor riesgo previo, titulación lenta, hidratación, evitar polifarmacia y reforzar educación a paciente/familia; plan de monitorización (T/CK/estado mental) (1,10,33,36).

Artículo Aceptado

Contribución de los autores

AFD. Planificación del estudio, búsqueda bibliográfica, interpretación de los resultados y redacción del manuscrito.

AJD. Revisión de bibliografía y ajustes de redacción.

MAH. Revisión de bibliografía y ajustes de redacción.

Financiamiento y conflictos de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés al momento de redactar y enviar este manuscrito y sus anexos.

Los autores declaran que la fuente de financiación para el desarrollo del proyecto fue personal, ya que no hubo institución o ente que contribuyera económicamente para el desarrollo del estudio.

Declaración sobre el uso de Inteligencia Artificial

Los autores informan que se utilizó la herramienta de inteligencia artificial ChatGPT para la revisión de estilo, incluyendo ajustes gramaticales y mejoras en la redacción.

La herramienta no generó contenido científico original, ni intervino en la formulación de conceptos, el análisis de información, la interpretación de los resultados o la redacción conceptual del manuscrito. Todo el contenido académico fue desarrollado, revisado y validado por el autor, quien asumen plena responsabilidad por la precisión, integridad y validez del manuscrito, de acuerdo con las directrices del Committee on Publication Ethics (COPE).

Artículo Aceptado

Referencias

1. Tse L, Barr AM, Scarapicchia V, Vila-Rodriguez F. Neuroleptic malignant syndrome: a review from a clinically oriented perspective. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13(3):395-406. https://doi.org/10.2174/1570159X13999150424113345

2. Pileggi DJ, Cook AM. Neuroleptic Malignant Syndrome. *Ann Pharmacother.* 2016;50(11):973-981. https://doi.org/10.1177/1060028016657553

3. Schneider M, Regente J, Greiner T, Lensky S, Bleich S, Toto S, et al. Neuroleptic malignant syndrome: evaluation of drug safety data from the AMSP program during 1993-2015. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2020;270(1):23-33. https://doi.org/10.1007/s00406-018-0959-2

4. Lao KSJ, Zhao J, Blais JE, Lam L, Wong ICK, Besag FMC, et al. Antipsychotics and Risk of Neuroleptic Malignant Syndrome: A Population-Based Cohort and Case-Crossover Study. *CNS Drugs*. 2020;34(11):1165-1175. https://doi.org/10.1007/s40263-020-00767-9

5. Guinart D, Taipale H, Rubio JM, Tanskanen A, Correll CU, Tiihonen J, et al. Risk Factors, Incidence, and Outcomes of Neuroleptic Malignant Syndrome on Long-Acting Injectable vs Oral Antipsychotics in a Nationwide Schizophrenia Cohort. *Schizophr Bull*. 2021;47(6):1621-1630. https://doi.org/10.1093/schbul/sbab062

6. Ortega Chavarría María José, Díaz Greene Enrique, Rodríguez Weber Federico. Síndrome neuroléptico maligno. *Acta méd. Grupo Ángeles*. 2019 Sep [citado 2026 Mar 23]; 17(3): 282-286. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-72032019000300282&lng=es.

Artículo Aceptado

7. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5-TR. 5th ed, text rev. Washington (DC): American Psychiatric Association Publishing; 2022. https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787

8. Tao M, Li J, Wang X, Tian X. Malignant syndromes: current advances. *Expert Opin Drug Saf*. 2021;20(9):1075–1085. https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1919622

9. Kruijt N, van den Bersselaar LR, Wijma J, Verbeeck W, Coenen MJH, Neville J, et al. HyperCKemia and rhabdomyolysis in the neuroleptic malignant and serotonin syndromes: a literature review. *Neuromuscul Disord*. 2020;30(12):949-958. https://doi.org/10.1016/j.nmd.2020.10.010

10. Belvederi Murri M, Guaglianone A, Bugliani M, Calcagno P, Respino M, Serafini G, et al. Second-generation antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: Systematic review and case report analysis. *Drugs R D.* 2015;15(1):45–62. https://doi.org/10.1007/s40268-014-0078-0

11. Velamoor R. Neuroleptic malignant syndrome: A neuro-psychiatric emergency: Recognition, prevention, and management. *Asian J Psychiatr.* 2017;29:106–109. https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.05.004

12. Guinart D, Misawa F, Rubio JM, Pereira J, de Filippis R, Gastaldon C, Kane JM, Correll CU. A systematic review and pooled, patient-level analysis of predictors of mortality in neuroleptic malignant syndrome. *Acta Psychiatr Scand*. 2021;144(4):329–341. https://doi.org/10.1111/acps.13359

13. Modi S, Dharaiya D, Schultz L, Varelas P. Neuroleptic Malignant Syndrome: Complications, Outcomes, and Mortality. *Neurocrit Care*. 2016;24(1):97–103. https://doi.org/10.1007/s12028-015-0162-5

Artículo Aceptado

14. World Health Organization. ICD-11 for mortality and morbidity statistics. 11th revision. Geneva: World Health Organization; 2019 [citado 2026 Mar 23];. Disponible en: https://icd.who.int/en/

15. Ortiz JF, Wirth M, Eskander N, et al. The Genetic Foundations of Serotonin Syndrome, Neuroleptic Malignant Syndrome, and Malignant Hyperthermia: Is There a Genetic Association Between These Disorders? *Cureus*. 2020;12(9):e10635. https://doi.org/10.7759/cureus.10635

16. Kato D, Kawanishi C, Kishida I, Furuno T, Matsumura T, Hasegawa H, et al. CYP2D6 gene deletion allele in patients with neuroleptic malignant syndrome: preliminary report. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;59(4):504–507. https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2005.01405.x

17. Kato D, Kawanishi C, Kishida I, Furuno T, Suzuki K, Onishi H, Hirayasu Y. Effects of CYP2D6 polymorphisms on neuroleptic malignant syndrome. Eur *J Clin Pharmacol*. 2007;63(11):991–996. https://doi.org/10.1007/s00228-007-0355-8

18. Zivković M, Jovanović V, Ilić Z, et al. The role of CYP2D6 and TaqI A polymorphisms in malignant neuroleptic syndrome: two case reports with three episodes. *Psychiatr Danub*. 2010;22(1):112–116. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20305604/

19. Ferentinos P, Dikeos D. Genetic correlates of medical comorbidity associated with schizophrenia and treatment with antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry*. 2012;25(5):381–390. https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3283568537

20. Pothen N, Kansal P, Rais A, Doumas M, Solhkhah R. A look at genetic linkage between clozapine-induced agranulocytosis, malignant hyperthermia, neuroleptic malignant syndrome, and statin-induced myopathy. *Innov Clin Neurosci*. 2019;16(11-12):28-31. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32082940/

Artículo Aceptado

21. Bačar Bole C, Kregar Velikonja N, Kores Plesničar B. Potential drug–drug interactions among patients with schizophrenia spectrum disorders: prevalence and association with risk factors. Medicina (Kaunas). 2023;59(2):284. https://doi.org/10.3390/medicina59020284

22. Barnett BS, Balaji D, Weleff J, Carroll BT. Catatonia and neuroleptic malignant syndrome in patients with cerebral palsy: Two case reports and a systematic review of the literature. *J Acad Consult Liaison Psychiatry*. 2023;64(3):277–293. https://doi.org/10.1016/j.jaclp.2022.12.008

23. Gragnani A, Cezillo MVB, Oliveira AF, Ferreira LM. Neuroleptic malignant syndrome in trauma patient. *Burns*. 2015;41(6):1148–1156. https://doi.org/10.1016/j.burns.2015.01.015

24. Niven DJ, Laupland KB. Pyrexia: aetiology in the ICU. Crit Care. 2016;20:381. https://doi.org/10.1186/s13054-016-1406-2

25. Fervienza A, López-Baamonde M, Jacas A, Muñoz G, Ibáñez C, Del Río ME. Neuroleptic malignant syndrome in a postoperative patient: A case report. *Rev Esp Anestesiol Reanim (Engl Ed)*. 2022;69(6):364–367. https://doi.org/10.1016/j.redare.2022.06.004

26. Laughon SL, Shahin S, Tuggle SC. Complexities of diagnosing neuroleptic malignant syndrome in a patient with burn injury: Could stimulant abuse be a risk factor? *Psychosomatics*. 2016;57(5):534–539. https://doi.org/10.1016/j.psym.2016.05.002

27. Gökçen O, Akkuş M. Neuroleptic Malignant Syndrome Concurrent with COVID-19 Infection: A Case Report. *Turk Psikiyatri Derg*. 2024;35(1):75–77. https://doi.org/10.5080/u27125

Artículo Aceptado

28. Vargas A, Gómez-Restrepo C. Síndrome neuroléptico maligno. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2007;36(Supl 1):101-125. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74502007000500010

29. Montoya-Jaramillo ME, Almanza-Hurtado AJ, Mondol-Almeida ZM, Martínez-Ávila MC, Blanquicett-Diaz AJ. Síndrome neuroléptico maligno: reporte de un caso con desenlace fatal y revisión de la literatura. *Acta Colomb Cuid Intensivo.* 2021;21(3):266–271. https://doi.org/10.1016/j.acci.2021.02.007

30. Escobar-Córdoba F. Tratamiento del síndrome neuroléptico maligno. *Salud Uninorte*. 2011;27(2):247–258. Disponible en: https://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/salud/article/view/1390

31. Huarcaya-Victoria J. Síndrome neuroléptico maligno. *An Fac Med (Lima).* 2023;84(3):344–352. https://doi.org/10.15381/anales.v84i3.25424

32. Chime C, John A, Offor E, Mbadiwe I, Nwankwo N, Chime E. Acute abdomen with ileus: A heralding presentation of neuroleptic malignant syndrome. *Case Rep Gastroenterol*. 2018;12:566–569. https://doi.org/10.1159/000492460

33. Chandad M, El Khoury S, Hajj A, et al. Reintroduction of clozapine following neuroleptic malignant syndrome in a young patient with resistant schizophrenia. Case Rep Psychiatry. 2024;2024:9936663. https://doi.org/10.1155/2024/9936663

34. Ministerio de Salud y Protección Social; Pontificia Universidad Javeriana. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento e inicio de la rehabilitación psicosocial de los adultos con esquizofrenia (Guía No. 29). Bogotá, Colombia; 2014. Disponible en: https://homeris.gov.co/wp-content/uploads/GPC_Esquizofrenia_Profesionales.pdf

Artículo Aceptado

35. Grandioso A, Tirelli P, Forcina G, Frattolillo V, De Biasio D, Cesaro FG, et al. Paliperidone-Induced Massive Asymptomatic Creatine Kinase Elevation in Youth: From a Case Report to Literature Review. *Pediatr Rep.* 2025;17(1):18. https://doi.org/10.3390/pediatric17010018

36. Imazu S, Hata T, Toyoda K, Kubo Y, Yamauchi S, Kinoshita S, et al. Safety profile of clozapine: Analysis using national registry data in Japan. *J Psychiatr Res*. 2021;141:116–123. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.06.041

Artículo Aceptado