

SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO: Caso Clínico

Neuroleptic Malignant Syndrome : Clinical case

Dra. Cecilia Carias, Dra. Elsee Durón*

RESUMEN

El Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) descrito por primera vez hace casi cinco décadas, es una peculiar y peligrosa complicación del tratamiento con fármacos anti psicóticos, que se caracteriza por fiebre, rigidez muscular severa y cambios en el estado autonómico y mental. Es una complicación imprevisible y rara, potencialmente mortal de medicamentos antipsicóticos, presuntamente relacionada con el bloqueo dopaminérgico. Prácticamente todos los neurolépticos son capaces de inducir el síndrome, incluyendo la clozapina, risperidona y olanzapina. Estimaciones retrospectivas de incidencia varían desde 0.02 hasta 3.23% de los pacientes psiquiátricos que reciben neurolépticos, tasas de mortalidad reportados están en el rango de 10-20%; es más común en pacientes con esquizofrenia o trastornos afectivos.

Se presenta el caso clínico de una paciente que desarrollo Síndrome Neuroléptico Maligno: femenina de 18 años de edad, con diagnóstico de esquizofrenia hebefrenica, tratada con antipsicóticos por 39 días, inicia con sialorrea, rigidez generalizada y sudoración profusa. Al examen físico se encontró: ritmo cardiaco de 140 latidos por minuto, presión arterial de 130/90 mmHg, frecuencia respiratoria de 26 por minuto, temperatura de 38.6°C. Los estudios de laboratorio relevantes fueron: recuento de leucocitos de 11,170 células/ml y nivel de creatina quinasa de 2,563 UI. Se realizó el diagnóstico de SNM y se inició tratamiento con bromocriptina 5mg vía oral cada 6 horas durante 10 días; la paciente respondió de forma favorable. A continuación se revisa la incidencia, las características clínicas, los factores de riesgo, la mortalidad y el tratamiento del SNM.

Palabras clave: Síndrome neuroléptico maligno, antipsicóticos, bromocriptina.

ABSTRACT

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) first described nearly five decades ago, is a peculiar and dangerous complication of treatments with antipsychotic drugs; it is characterized by fever, severe muscle rigidity and changes in the autonomic and mental state. The complication is unpredictable and rare, but potentially lethal, caused by antipsychotic drugs, presumably related to dopaminergic blockade. Virtually all neuroleptics are capable of inducing the syndrome including clozapine, risperidone and olanzapine. Retrospective estimates of its incidence vary from 0.02 to 3.23% of psychiatric patients receiving neuroleptics, mortality rates reported are in the range of 10-20%; it is more common in patients with schizophrenia or affective disorders.

The case reported is of a patient who developed neuroleptic malignant syndrome: female, 18 years old, diagnosed with hebephrenic schizophrenia, treated with antipsychotics for 39 days, symptoms started with drooling, generalized joint stiffness and profuse sweating; physical examination reports: heart rate 140 beats per minute, blood pressure 130/90 mmHg, respiratory rate of 26 per minute, temperature 38.6 ° C. The important findings from laboratory studies were a white blood cell count of 11,170 cells \ ml and a creatine kinase level of 2, 563 IU. The diagnosis of neuroleptic malignant syndrome was made and treatment was started with oral bromocriptine 5mg every 6 hours for 10 days, the patient responded favorably. A review of the incidence, characteristics clinical, risk factors, mortality and treatment of the NMS is presented.

Keywords: neuroleptic malignant syndrome, antipsychotic agents, bromocriptine.

*Médicas Residentes de II año del Post Grado de Psiquiatría,

INTRODUCCIÓN

En 1952 se introdujo el uso clínico de los neurolepticos y en 1960 se informó por primera vez que habían causado un síndrome de enfermedad grave descrito por Delay y sus colaboradores. El término "síndrome neuroleptico maligno" deriva del francés "síndrome malin des neuroleptiques". Informes de casos de síndrome neuroleptico maligno de varios países se han publicado desde la década de 1960⁽¹⁾.

Los medicamentos más comúnmente asociadas con el SNM son los fármacos antipsicóticos bloqueadores del receptor de la dopamina D2, entre ellos se incluye el grupo de las drogas atípicas: tiapride, sulpiride, clozapina, quetiapina, risperidona y olanzapina. Los neurolepticos más comprometidos son los de alta potencia y del grupo de dosis bajas: haloperidol y flufenazina. El haloperidol, la clorpromazina y la flufenazina de depósito encabezan la lista de drogas más implicadas⁽²⁾.

Epidemiología

Estimaciones retrospectivas de incidencia varían de 0.02 a 3.3% de los pacientes psiquiátricos que reciben neurolepticos⁽³⁾; las tasas de mortalidad reportados están en el rango de 10 a 20%⁽⁴⁾. En una revisión de 202 casos reportados, Shalev observó una tendencia decreciente de mortalidad, que ocurre en 11.6% después del año 1984, mientras que el 25% de los casos tuvieron un desenlace fatal si el diagnóstico fue antes de ese año, esto es probablemente atribuible a un mejor reconocimiento del síndrome y una intervención oportuna⁽³⁾. No se cuenta con datos estadísticos de este síndrome en este país.

Prácticamente todos los neurolepticos son capaces de inducir el síndrome, incluyendo la clozapina, risperidona y olanzapina; aunque en muchos de estos casos siguen existiendo preguntas sobre el papel de las condiciones comórbidas o medicación concomitante. Es evidente que los antipsicóticos atípicos no son totalmente libres del riesgo de SNM⁽⁴⁾.

Factores de Riesgo

Los estudios han sugerido que el SNM es más probable que se produzca en pacientes que están en un estado agitado o deshidratado, que suelen necesitar restricción o que reciben grandes dosis de medicación neu-

roléptica después de la admisión en el hospital y que continúan recibiendo dosis más altas para los próximos días. Los trastornos cerebrales orgánicos y el uso de formas de medicación de depósito contribuyen al desarrollo de este síndrome⁽⁵⁾.

Un cambio rápido de la dosis del neuroleptico es un factor de riesgo importante para el síndrome, especialmente si se produce dentro de los 5 días antes de la aparición de los síntomas, y el riesgo puede persistir durante 20 días o más después de suspender el neuroleptico. El SNM más a menudo se produce después de la iniciación o el aumento de la dosis de neurolepticos, pero raramente puede ocurrir después de la interrupción repentina de la droga. No hay ninguna relación demostrable entre la dosis real o la duración de la exposición al neuroleptico y el desarrollo o el desenlace fatal de SNM. La deshidratación con el uso concomitante de neurolepticos se ha implicado como un factor de riesgo para el síndrome, ya que el volumen de sangre disminuido induce vasoconstricción periférica y la disipación de calor causa deterioro en el paciente⁽⁶⁾.

El SNM es frecuente en pacientes con esquizofrenia o trastornos afectivos. En un estudio realizado en Turquía por Tural y Önder, (1985 al 2005) se encontraron 36 pacientes con SNM; 15 de estos fueron diagnosticados con esquizofrenia y el mismo número de trastornos afectivos, los 5 restantes fueron diagnosticados de otro trastorno psiquiátrico y 1 no tenía diagnóstico psiquiátrico⁽⁵⁾.

Una mayor incidencia de SNM se ha reportado en los consumidores de cocaína que están recibiendo neurolepticos. En otro estudio realizado en 160 pacientes tratados con neurolepticos, con o sin historia de abuso de sustancias, fueron monitoreados diariamente para establecer la incidencia de SNM; 5.1% de los pacientes que tenían historia de abuso de cocaína desarrollaron el síndrome.

En el grupo de los pacientes que no tenían historia de abuso de cocaína, ninguno presentó el síndrome. Lo anterior sustenta el argumento que los pacientes psiquiátricos con antecedentes de abuso de cocaína pueden tener un mayor riesgo de desarrollar el SNM

cuando son tratados con neurolépticos, posiblemente asociado con el bloqueo de la dopamina (receptores-D2) por neurolépticos y la activación de receptores de dopamina/5-HT inducida por la cocaína⁽²⁾.

Características clínicas

El SNM ocurre entre las 24 y las 72 horas, después de haber iniciado el tratamiento con neurolépticos, pero puede darse en otro momento. Es raro que ocurra después de dos semanas de exposición a los mismos, excepto en casos de uso de anti psicóticos de depósito que puede ocurrir hasta un mes después, debido a su mayor tiempo de eliminación.

Las cuatro características que definen el SNM son:

1. Síntomas motores

La rigidez puede presentarse desde el rango de la hipertonicidad muscular hasta la rigidez severa.

La característica motora es la rigidez, descrita como "rigidez en tubo de plomo", por el incremento en el tono muscular con resistencia al movimiento pasivo, se puede acompañar de temblor, pero típicamente se presenta sola. Los hallazgos parkinsonianos son comunes, pero otros movimientos también pueden estar presentes.

La disfunción neurológica incluye temblores, reflejos anormales, bradicinesia (enlentecimiento del movimiento), corea, distonías (incluye opistótonos, trismos, blefaroespasmos u oculógiros), nistagmo, disfagia, disartria, afonía y convulsiones.

2. Alteración del estado de conciencia

Los cambios en el estado mental van en rango de la confusión, delirium y estupor a coma.

3. Hipertermia

Típicamente, se presenta una fiebre mayor de 38,5 grados centígrados y algunas veces esta excede los 41 grados. La mayoría de casos de investigaciones clínicas para el diagnóstico del SNM requieren hipertermia, sin embargo, hay pocos casos donde no se reporta fiebre.

4. Inestabilidad autonómica

Se manifiesta con hipertensión, hipotensión postural y variabilidad en la tensión arterial, taquicardia, taquipnea, sialorrea, diaforesis, palidez e incontinencia urinaria⁽⁵⁾.

Hallazgos de Laboratorio

Los dos hallazgos de laboratorio más consistentes son leucocitosis, en rango de 10.000 y 40.000 mm³ (con o sin desviación a la izquierda)⁽²⁾ y concentraciones elevadas de creatinina-fosfoquinasa (los valores de referencia en hombres son hasta 174 U/L y en mujeres hasta 140 U/L) que reflejan la rabdomiólisis secundaria a la rigidez muscular⁽⁷⁾. La leucocitosis en SNM puede explicarse por la inflamación muscular secundaria a la hipertermia⁽⁸⁾.

Es común el nivel elevado de creatinina-fosfoquinasa pero no es necesario para el diagnóstico de SNM. Durante los últimos 5 años, la creatinina-fosfoquinasa típicamente, se ha informado en niveles entre 1.000 U/L y 10.000 U/L en los casos de SNM. Un nivel de creatinina-fosfoquinasa de 800.000 U/L se informó en un paciente que estaba siendo tratado con un antipsicótico convencional, además de un caso relacionado con el uso de la clozapina y un nivel de creatinina-fosfoquinasa que superó 390.000 U/L⁽⁹⁾.

Tratamiento

El primer paso en el tratamiento de SNM es:

- Suspender inmediatamente la administración de cualquier medicamento que se ha relacionado en la causa del trastorno.
- La reducción de la fiebre (medicamentos, mantas de enfriamiento).
- Hidratación.
- Aspiración (requiere precauciones ya que la rigidez muscular puede causar la pérdida del reflejo nauseoso).
- Profilaxis de trombosis venosa profunda.
- Soporte nutricional.

En lo que se refiere a un tratamiento especial, varias opciones terapéuticas han sido establecidas como bromocriptina y otros agonistas de receptores de dopamina D2, Dantroleno sódico también ha sido recomendado predominantemente en el pasado.

Dantroleno: Es un relajante muscular periférico que inhibe la liberación de calcio intracelular desde el retículo sarcoplásmico. Se aplicó originalmente para tratar los casos de hipertermia maligna, sin embargo,

Tomado de Neuroleptic Malignant Syndrome. Am J Psychiatry 2007

el dantroleno todavía se considera el tratamiento de primera elección en los actuales libros de texto farmacológico y psiquiátrico, así como en publicaciones recientes⁽¹⁰⁾.

Dantroleno se puede utilizar para reducir la temperatura corporal y la rigidez muscular periférica. La dosificación debe ser de 2mg/kg como dosis inicial, seguido de 1 mg/kg por dosis repetidas cada 6 horas según sea necesario, con un máximo de 10 mg/kg por día⁽¹¹⁾.

La reducción de la temperatura corporal debe ser evidente a los 10-20 minutos después de la administración de dantroleno. El uso de dantroleno requiere precaución ya que puede producir hepatotoxicidad, tiene interacciones potencialmente peligrosas con verapamilo, producir hiperpotasemia grave, bloqueo cardíaco y/o muerte⁽¹²⁾.

Bromocriptina: Un agonista de la dopamina, se ha utilizado como un tratamiento potencial para el SNM.

La bromocriptina se dosifica desde 2.5mg a 10mg cada 6 horas, los efectos secundarios potenciales incluyen la hipotensión.

Benzodiazepinas: El diazepam, clonazepam o lorazepam son beneficiosas para el tratamiento de rigidez muscular extrema y presentaciones catatónicas, deben usarse con cuidado y vigilado, ya que pueden inducir o empeorar cambios en el estado mental y provocar hipotensión posterior.

Terapia electro convulsiva (TEC): Administrado con el uso de un agente anestésico no despolarizante, se ha demostrado también ser un tratamiento eficaz, en particular en los casos de SNM asociados con características catatónicas graves⁽³⁾.

Se presenta una propuesta de algoritmo de tratamiento para SNM, incluidas la presentación clínica de la enfermedad o la etapa de gravedad, la cual incluye 5 etapas, con sus manifestaciones clínicas y respectivos manejos de primera y segunda línea. (Cuadro N° 1).

Cuadro N° 1 Algoritmo de tratamiento para Síndrome Neuroléptico Maligno

Estadio Woodbury	Presentación clínica	Cuidados de apoyo	Intervención de primera línea	Intervención de segunda línea
Etapa I: inducido por fármacos	Parkinsonismo, rigidez, temblor	Reducir o cambiar los antipsicóticos	Los agentes anticolinérgicos	
Etapa II: inducido por fármacos catatonía	La rigidez, mutismo; estupor	Suspender, reducir o cambiar antipsicótico	El lorazepam (1-2 mg intramuscular o vía intravenosa cada 4-6 hrs)	
Etapa III: leve principios de SNM	Rigidez leve; catatonía o confusión, temperatura $\leq 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F), latidos cardíacos ≤ 100 lpm	Suspender los antipsicóticos, vigilar la progresión, corregir los factores de riesgo	lorazepam (1-2 mg intramuscular o por vía intravenosa cada 4-6 horas)	
Etapa IV: Moderado SNM moderada	rigidez; catatonía o confusión; temperatura de $38-40^{\circ}\text{C}$ (100.4 a 104°F); latidos cardíacos 100-120 lpm	Suspender antipsicóticos, administrar líquidos, iniciar medidas de enfriamiento, factores de riesgo adecuados, proporcionar cuidados intensivos	El lorazepam (1-2 mg IM o IV cada 4-6 horas), bromocriptina (2,5-5 mg vía oral por sonda nasogástrica cada 8 horas) amantadina (100 mg por vía oral o por sonda nasogástrica cada 8 hrs)	Considere terapia electro convulsiva (6-10 tratamientos bilaterales)
Etapa V: severa SNM grave	rigidez, catatonía o coma; temperatura $\geq 40^{\circ}\text{C}$ (104°F), la frecuencia cardíaca ≥ 120 lpm	Suspender antipsicóticos, administrar líquidos, iniciar medidas de enfriamiento, corregir factores de riesgo	Dantroleno (1-2,5 mg / kg de peso corporal por vía intravenosa cada 6 horas durante 48 horas bromocriptina (2,5-5 mg por sonda nasogástrica o por vía oral cada 8 h), amantadina (100 mg por vía oral o por sonda nasogástrica cada 8 hrs)	Considere la posibilidad de terapia electro convulsiva (6-10 tratamientos bilaterales)

Tratamiento Psiquiátrico Posterior a SNM

No se recomienda la utilización de los neurolépticos, por el riesgo elevado de reaparición del cuadro clínico, sin embargo, el reinicio de los antipsicóticos con una droga de clase diferente y baja potencia puede ser considerado, si es necesario, después de la resolución completa del SNM y por lo menos dos semanas después. No se descarta que pueda ocurrir una recaída⁽¹¹⁾.

Si es necesario usar un neuroléptico, en algunos casos se ha reiniciado un anti psicótico atípico como la clozapina, aunque de esta también hay reportes de casos de pacientes que presentaron SNM con su uso. El riesgo de recurrencia del SNM puede ser del 30% con anti psicóticos típicos, y del 0.2% con atípicos. El psiquiatra debe reevaluar el trastorno mental del paciente e iniciar el tratamiento indicado, considerando alternativas como carbamazepina, ácido valproico, litio, TEC, antipsicóticos tipo levomepromazina y clorpromazina a dosis bajas.

Los pacientes deben ser identificados como individuos de alto riesgo, se recomienda ser cuidadoso en iniciar tratamientos agresivos con neurolépticos, los signos vitales deben ser monitoreados por lo menos diariamente, la taquicardia, la elevación de la presión arterial y la fiebre deben ser evaluadas, y no pensar que se trata únicamente de episodios de agitación psicomotora⁽¹³⁾.

El objetivo de esta revisión es reportar un caso de SNM, con la finalidad de alertar a los médicos que atienden pacientes con esta complicación, que de no diagnosticarse y tratarse oportunamente puede traer graves consecuencias.

CASO CLÍNICO

Femenina de 18 años de edad la cual es llevada por primera vez a emergencia de psiquiatría, quien desde hace cuatro años presenta cambios conductuales: inicia abandonando sus estudios académicos, descuidó su cuidado personal, permanecía triste, retraída, con anhedonia (incapacidad para experimentar placer), mutismo y labilidad emocional, realizaba manierismos, posturamientos, conducta inadecuada, (se tira al piso y se golpea contra este y contra las paredes), ade-

más presenta agresividad verbal y física, alucinaciones auditivas, visuales, táctiles, ideas delirantes de daño, ideas místicas religiosas y soliloquios.

Al evaluarla paciente, esta se encontraba: consciente, inatenta, con actitud pasiva, se sentó en el suelo, apoyada contra la pared con las piernas flexionadas, con movimientos del tronco hacia adelante y hacia atrás, la cabeza inclinada hacia abajo con la mirada fija hacia el suelo, sin flexibilidad cérea, permanece con la misma conducta durante toda la entrevista, no obedece órdenes, permanece con la boca entreabierta, no reaccionó a estímulos, no hace esfuerzos para hablar, mover los labios o la cabeza, al ofrecer papel y lápiz no reaccionó, permanece con los ojos abiertos, pestañea lentamente. Se diagnostica como esquizofrenia hebefrenica y se inicia tratamiento antipsicótico disponible en el Hospital, risperidona 3mg vía oral, durante 16 días.

Presentó una tórpida evolución clínica, por lo que se decide omitir la risperidona y se aplica decanoato de flufenazina dosis única, (se desconoce el motivo por el cual se aplicó este medicamento) e inició manejo con clozapina 100 mg vía oral dos veces al día durante 15 días, la cual es necesario omitir debido a presentar alteración en el hemograma, (descenso del porcentaje de glóbulos blancos 3,900/mm³), por lo que se reinició risperidona 3mg vía oral 2 veces al día, durante 8 días más.

Al cumplir los 39 días de hospitalización, inicia con sialorrea, gritos guturales, y sudoración profusa. Al examen físico: ritmo cardiaco de 140 latidos por minuto, presión arterial de 130/90mmHg, frecuencia respiratoria de 26 respiraciones por minuto, temperatura de 38.6°C, presenta además rigidez generalizada. Los estudios de laboratorio fueron notables para un recuento de leucocitos de 11,170 células/ml, nivel de creatina quinasa de 2,563 UI. Niveles de electrolitos, nitrógeno de urea en sangre y creatinina se encontraron dentro de límites normales. Los resultados de electroencefalograma, electrocardiograma y radiografía de tórax sin alteraciones.

Se realiza el diagnóstico de SNM e inicia tratamiento con bromocriptina 5mg vía oral cada 6 horas, durante 10 días, evolucionando satisfactoriamente.

DISCUSIÓN

Aunque originalmente se pensó que el SNM podría ser poco frecuente, una proliferación de informes de casos ha creado una impresión diferente⁽³⁾. Este caso refleja que los antipsicóticos atípicos usados en la paciente (risperidona y clozapina) no están ajenos a las complicaciones de los antipsicóticos típicos y si bien el riesgo de desarrollarlas es menor, hay que tener un importante grado de sospecha frente a situaciones que se puedan presentar en pacientes bajo tratamiento con estas drogas.

Es raro que el SNM ocurra después de dos semanas de la exposición al neuroléptico⁽⁵⁾, como se dio en este caso, pero debido que a la paciente se le aplicó decaonato de flufenazina un antipsicótico de depósito, el riesgo de presentar SNM puede ocurrir hasta un mes después por su mayor tiempo de eliminación.

En la bibliografía se describe el SNM, como un cuadro caracterizado por los siguientes signos y síntomas principales: fiebre, rigidez muscular, alteraciones del sistema nervioso autónomo (hipertensión arterial, taquipnea, diaforesis), alteraciones mentales, así como incremento de leucocitos y creatinina fosfoquinasa^(4-5,7). En esta paciente se encontraron casi todos los elementos que se pueden ver en el SNM, así como los antecedentes de trastorno psiquiátrico y el consumo de neurolépticos, el diagnóstico se completó al registrar cifras elevadas de creatinina fosfoquinasa y leucocitos.

Con respecto al tratamiento lo más ampliamente difundido en la literatura es el empleo de la bromocriptina y el dantroleno, también se ha empleado con éxito el diazepam y el lorazepam, pero la principal medida terapéutica más consensuada es la suspensión inmediata de los neurolépticos junto con las medidas clásicas de hidratación, alimentación y control de la hipertermia^(10,3), en el caso descrito se realizó la suspensión inmediata del neuroléptico y el resto de medidas de sostén y se inició tratamiento farmacológico con bromocriptina, con evolución satisfactoria.

El SNM es una complicación neurológica muy grave, con una elevada mortalidad en los casos no tratados de

manera precoz⁽³⁾. La terapia con neurolépticos sigue siendo necesaria para el control de los síntomas psiquiátricos, es por ello que destacamos la importancia sobre el conocimiento de esta enfermedad, para realizar un diagnóstico precoz y tratamiento adecuado para reducir la mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pelonero A, Levenson J, Pandurangi A. Neuroleptic malignant syndrome: a review. *Psychiatric service*. 1998 ;49(9).
2. Ananth J, Aduri K, Parameswaran S, Gunatilake S. Neuroleptic malignant syndrome: risk factors, pathophysiology, and treatment. *Acta Neuropsychiatrica*. 2004;16(4):219–228.
3. Khaldi, Kornreich C, Choubani Z, Gourevitch R. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotics: a brief review. *Encephale*. 2008;34(6):618-24.
4. Sarkar P, Natarajan C, Gode N. Prevalence of neuroleptic malignant syndrome in 672 consecutive male in-patients. *Indian J Psychiatry*. 2009;51(3):202-205.
5. Tural U, Önder E. Clinical and pharmacologic risk factors for neuroleptic malignant syndrome and their association with death, *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2010; 64(1): 79–87.
6. Chandran G, Mikler J, Keegan D. Neuroleptic malignant syndrome: case report and discussion. *CMAJ*. 2003;169(5): 439-442.
7. Gurrera RJ. Sympathoadrenal hyperactivity and the etiology of Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 1999;156(2):169-80.
8. Vargas A. Restrepo C. Síndrome neuroléptico maligno. *Rev Colomb Psiquiat*. 2007; 36(Supl 1).
9. Extreme elevation of creatinine phosphokinase levels in neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2009; 166:114-115.

10. Reulbach U, Dütsch C, Biermann T, Sperling W, Thuerauf N, Kornhuber J, et al. Managing an effective treatment for neuroleptic malignant syndrome. *Critical Care*. 2007; 11(1):1-6.
11. Hall R, Chapman M. Neuroleptic malignant syndrome in the elderly: diagnostic criteria, Incidence, risk factors, pathophysiology, and treatment. *Clinical Geriatrics*. 2006;14(5):39-46.
12. Hall R, Appleby B. Atypical neuroleptic malignant syndrome presenting as fever of unknown origin in the elderly. *South Med J*. 2005; 98(1):114-117.
13. Strawn J, Keck P, Caroff S. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 2007; 164:870-876.