

Enfermedades Extrapiramidales en el Neurointensivo

Drs. Patricio Mellado y Patricio Sandoval
Departamento de Neurología
Escuela de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile.

Las emergencias de las enfermedades extrapiramidales (EEP) son definidas como aquellas enfermedades neurológicas cuya presentación clínica es dominada por un trastorno del movimiento, y en que la falla diagnóstica o terapéutica, puede producir morbilidad incluso la muerte del paciente.

En las unidades de intensivo se reconocen tres formas de presentación, la más frecuente es un paciente con una EEP que ingresa debido a una enfermedad intercurrente. Las otras dos son la descompensación grave de una EEP y el inicio de una EEP con riesgo vital.

El enfoque terapéutico está orientado a controlar la sintomatología y recuperar el estado basal del paciente. Mientras se logran estos objetivos se debe mantener un óptimo soporte ventilatorio y hemodinámico, evitando las complicaciones médicas.

Abstract

Movement disorders in the Neurointensive Care

Movement disorders emergencies (MDE) are defined as any neurological disease which its clinical picture is dominated by a movement disorder (MD) and its misdiagnosis or its treatment failure, can cause neurological morbidity or dead.

In intensive care units, three major categories are recognized. The most frequent is a patient with MDE descompensated by a intercurrent illness. The other two are : severe acute descompensation of any MD and the recently diagnosticated MD patient with life risk. .

Treatment is oriented to improve the symptoms and recover the patient's previous condition. While these objectives are reached, an optimum hemodynamic and ventilatory support should be held, preventing further systemic complications.

Palabras claves: Enfermedad de Parkinson, Sd. serotoninérgico, Sd. neuroléptico maligno, distonia laringea, hipertermia maligna

Introducción

Las emergencias de las enfermedades extrapiramidales (EEP) han sido revisadas sólo en los últimos años. Fahn y Frucht las definen como “cualquier enfermedad neurológica cuya presentación clínica es dominada por un trastorno del movimiento, y en que la falla diagnóstica o terapéutica puede producir morbilidad e incluso la muerte del paciente” (1).

Desde el punto de vista del intensivista se reconocen tres formas de presentación: **1.** Paciente con una EEP que ingresa a la unidad de tratamiento intensivo (UTI) debido a una enfermedad intercurrente. **2.** Los que presentan una descompensación grave de su EEP. **3.** Los que inician con una EEP con riesgo vital.

El enfoque terapéutico está orientado a controlar la sintomatología y recuperar el estado basal del paciente. Mientras se logran estos objetivos se debe mantener un óptimo soporte ventilatorio y hemodinámico, evitando las complicaciones médicas.

1. Paciente con una EEP con una enfermedad intercurrente

Es el cuadro más frecuente de observar en la UTI. En estos casos es fundamental intentar mantener el tratamiento de la EEP y contactarse con el neurólogo tratante. Un error frecuente es la suspensión o reducción arbitraria de los fármacos, lo que sumado a la nueva enfermedad y al estrés psicológico provoca una descompensación de la EEP de base.

Por otro lado, es importante reconocer aquellas EEP que tiene un pronóstico ominoso y que habitualmente se complican con enfermedades médicas como sepsis. Su reconocimiento

precoz puede evitar el ingreso de estos pacientes en una fase terminal a la UTI o al menos su conexión a un ventilador mecánico, lo que sólo prolongará su padecimiento sin modificar el resultado final. El paradigma de éstas EEP es la enfermedad de Parkinson avanzada (EP).

Enfermedad de Parkinson

Hasta un 50% de los pacientes con EP presentan fluctuaciones motoras después de 5 años de tratamiento con levodopa (2,3). Ambos extremos, las disquinesias intensas y la crisis aquinética, se pueden observar en pacientes hospitalizados. Las disquinesias (corea y distonías) incomodan tanto al paciente como a los médicos de la UTI; su tratamiento consiste en la reducción controlada de las dosis de levodopa (4). Estas disquinesias pueden ser intensas, provocando lesiones por golpes, fiebre, diaforesis, deshidratación y rabdomiolisis con mioglobinuria.

Se pueden distinguir dos tipos de crisis aquinéticas en la UTI: a) aquella producto de una disminución del aporte de levodopa o de agonistas dopaminérgicos, ya sea por su disminución arbitraria o por trastornos digestivos que impiden su absorción b) aquella no asociada a condiciones anteriores pero con un estrés fisiológico intenso, como infecciones, fracturas y cirugías (5). La diferencia entre estos dos tipos es importante desde el punto de vista terapéutico y pronóstico. El primero responde en pocos días a la reinstalación de los fármacos y su pronóstico depende de la enfermedad intercurrente. El segundo tipo responde sólo después de varios días (promedio 11 días), siendo refractario a todos los fármacos dopaminérgicos, independientemente de su dosis. Además, su pronóstico es ominoso, pudiendo fallecer de complicaciones médicas o de la enfermedad intercurrente (5). En las crisis aquinéticas los pacientes pueden presentar anartria y disfagia severa, la que puede favorecer una neumonía aspirativa.

El tratamiento de las crisis aquinética se basa en la terapia de la enfermedad intercurrente, la reinstalación de los fármacos antiparkinsonianos y la prevención de las complicaciones médicas.

La apomorfina subcutánea es particularmente útil en un ambiente de UTI donde la vía oral puede no estar accesible. Este fármaco deriva de la morfina pero no presenta ninguna de las características de los opiáceos (6). Es un agonista de los receptores postsinápticos de dopamina D2 (6). Se puede utilizar en bolos aislados o en infusión continua. Sus efectos adversos más importantes son la náusea y el vómito, los cuales pueden ser eficazmente prevenidos con el uso de un antagonista dopaminérgico periférico (domperidona 20 mg c/12 h) (7). Se prueba su tolerancia con 1 mg s/c y progresivamente se incrementa la dosis hasta 7 mg/h. La dosis habitual es 4 mg/h, lo que equivale a 600 mg/día de levodopa (7). Tiene una latencia de acción de 7 a 10 minutos (6).

2. Paciente con una descompensación grave de su EEP.

En estos casos no es infrecuente que el paciente haya presentado descompensaciones previamente, y que él o su familia, indiquen al médico como proceder, consejo que habitualmente resulta exitoso.

La indicación de ingresar estos pacientes a una UTI es habitualmente la aprensión de la familia, del paciente o del médico, sin embargo en algunos casos la crisis puede tener riesgo vital y requerir de procedimientos de emergencia que protejan la vía aérea o estabilicen trastornos autonómicos.

Síndrome Parkinsonismo-Hiperpirexia

Es un síndrome infrecuente pero potencialmente mortal que pueden presentar los pacientes con EP que suspenden bruscamente sus fármacos antiparkinsonianos. Sus manifestaciones clínicas son similares al síndrome neuroléptico maligno (SNM) y comienzan horas a días después de la suspensión.

La terapia consiste en el apoyo ventilatorio y hemodinámico, el tratamiento sintomático de la hipertermia, incluso con técnicas avanzadas de hipotermia controlada y la profilaxis de complicaciones médicas. El tratamiento específico es la reinstalación de los fármacos antiparkinsonianos, muchas veces por sonda nasointestinal. Se puede utilizar bromocriptina 2.5 mg c/12 horas e incluso dantroleno 10 mg/kg/día IV dividido en 2 a 4 dosis. Los pacientes responden en horas a 7 días (8).

Persona rígida “Stiff person”

Es una enfermedad autoinmunitaria infrecuente. El mecanismo fisiopatológico postulado es la presencia de anticuerpos anti decarboxilasa del ácido glutámico, lo que disminuye la síntesis de GABA, provocando un desbalance entre los neurotransmisores excitatorios e inhibitorios a nivel de la médula espinal. Se presenta generalmente en adultos, con espasmos de los grupos musculares paraespinales en forma simétrica de tanto agonistas como antagonistas (cervicales y tóraco-lumbares). Los espasmos pueden ser intensos produciendo fracturas y subluxaciones (9,10). Un 10% de los pacientes fallece de muerte súbita, probablemente debido a una disfunción autonómica severa (11).

El tratamiento consiste en utilizar fármacos gabaérgicos, siendo muy eficaces las benzodiazepinas (diazepam y clonazepam). La inmunomodulación con inmunoglobulina intravenosa hiperinmune ha sido demostrada eficaz y es considerada en la actualidad una terapia de elección (10,12). La suspensión brusca de las benzodiazepinas puede provocar espasmos musculares intensos, incluso con riesgo vital, en estos casos se puede utilizar

baclofeno intratecal o dantroleno (10,13). En casos refractarios puede ser necesario el uso de relajantes musculares asociado a sedación e intubación con ventilación invasiva.

Status distónico

El status distónico o tormenta distónica es una complicación infrecuente de pacientes con distonías primarias o secundarias y se puede desencadenar frente a una enfermedad intercurrente, cambios en la dosis de los medicamentos o sin una razón clara. Se caracteriza por presentar espasmos distónicos generalizados y severos que pueden tener riesgo vital debido a compromiso respiratorio, neumonía por aspiración o insuficiencia renal aguda debido a rabdomiolisis (14,15). Los fármacos orales e intravenosos no son eficaces, debiendo recurrirse precozmente a la sedación y relajación del paciente con conexión a ventilación mecánica invasiva (14,15). Baclofeno intratecal ha sido utilizado con respuesta variable (16). Casos extremos deben ser sometidos a cirugía funcional como palidotomía unilateral, talamotomía ventrolateral bilateral o estimulación palidal bilateral (8).

¿difenhidramina iv?

Privación de baclofeno intratecal

La infusión continua por vía intratecal de baclofeno es utilizado para el tratamiento de las formas más severas de espasticidad y distonía. La suspensión brusca de esta infusión produce un síndrome clínicamente similar al SNM, con temperaturas mayores a 40°C, síndrome confusional, rigidez muscular y rabdomiolisis con mioglobinuaria e insuficiencia renal aguda. Este síndrome se observa fundamentalmente con el retiro accidental del catéter intratecal (17). El tratamiento es el aporte por vía oral de dosis elevadas de baclofeno (sobre 120 mg/día). Dantroleno intravenoso puede también ser utilizado (18).

Distonía laríngea en pacientes con atrofia multisistémica.

La atrofia multisistémica es una enfermedad neurodegenerativa no hereditaria e infrecuente que se caracteriza por la presencia de un síndrome parkinsoniano que no responde a levodopa asociado a un síndrome cerebeloso y falla autonómica (19). La distonía laríngea se observa en hasta un 39% de estos pacientes (20,21). Se manifiesta clínicamente como un estridor nocturno que en meses se hace constante, su mecanismo fisiopatológico es la incapacidad de abducir la cuerdas vocales debido a una distonía de los aductores de las cuerdas vocales (21). El pronóstico es ominoso, sin traqueostomía los pacientes viven en promedio menos de 1 año (22). El tratamiento de urgencia se basa en el apoyo ventilatorio no invasivo con presión positiva continua (BiPAP), es infrecuente que requieran de ventilación invasiva. El uso de toxina botulínica en los músculos aductores de la laringe puede ser eficaz transitoriamente. El tratamiento definitivo es la traqueostomía (22).

3. Paciente que inicia con un síndrome extrapiramidal

No todos estos pacientes presentan riesgo vital, sin embargo, son ingresados a una UTI debido a lo dramático que resultan sus manifestaciones clínicas.

Síndrome neuroléptico maligno

El SNM corresponde a una respuesta idiosincrática e infrecuente a los neurolépticos (0.2%) (23). El neuroléptico más frecuentemente asociado al síndrome es el haloperidol, pero ha sido descrito con todos los otros. Habitualmente comienza pocos días después de iniciado el fármaco (3-9 días) pero puede aparecer semanas a meses después (23,24). El mecanismo fisiopatológico es desconocido, se ha postulado un bloqueo de los receptores dopaminérgicos en los ganglios basales e hipotálamo (24).

Este síndrome se puede presentar en pacientes que están en sus domicilios u hospitalizados en clínicas psiquiátricas, o más frecuentemente durante la estadía en un hospital, en este

último caso, es clásica la historia del uso de neurolépticos para intentar controlar un síndrome confusional agitado.

Las manifestaciones clínicas dependen del compromiso del sistema nervioso central, del sistema nervioso autonómico y del sistema neuromuscular. Se observa compromiso de conciencia (confusión hasta coma), mutismo, taquicardia, fiebre, diaforesis, hipertensión arterial, hipertonía muscular, rabdomiolisis, mioglobulinuria e insuficiencia renal secundaria. Dentro de los exámenes de laboratorio destacan la leucocitosis, elevación de la creatinquinasa y de la proteína C reactiva y alteraciones de los parámetros de la función renal. Estos mismos exámenes son útiles en el seguimiento del paciente (23,25).

El tratamiento consiste en la suspensión inmediata del neuroléptico, el apoyo con medidas generales, poniendo especial énfasis en una hidratación intravenosa abundante y evitar las complicaciones médicas, el enfriamiento con medidas físicas y químicas y el tratamiento específico con fármacos como bromocriptina y dantroleno.

La bromocriptina se utiliza en dosis de 2,5 a 5 mg c/8horas (hasta 20 mg c/12 h). El dantroleno se usa en dosis de 10 mg/kg/día por vía intravenosa cada 4 a 6 horas (23,26). El uso de estos fármacos, juntos o separados, han mostrado que aumentan la posibilidad de mejorar y disminuyen la recaída y la mortalidad (27).

El pronóstico depende fundamentalmente de su reconocimiento precoz y tratamiento agresivo. La mortalidad alcanza un 15 a 30% en los casos tratados tardíamente (23).

Catatonía letal o maligna.

Este síndrome es difícil de caracterizar, su definición ha sido modificada en múltiples oportunidades y no es aceptada universalmente (28,29). Desde el punto de vista patogénico existen dos formas: aquella relacionada a una esquizofrenia que no ha sido tratada con neurolépticos, desde el uso de estos fármacos muy infrecuente, y aquella que tiene como

base una enfermedad neurológica severa, como encefalitis, meningitis, trauma encéfalo craneano y encefalopatía hipóxico-isquémica (8,25).

Las manifestaciones clínicas son similares a las del SNM. El paciente se presenta rígido y mutista con períodos intermitentes de agitación, con movimientos repetitivos y posturas continuas e incómodas (catatonía). En los pacientes con esquizofrenia, las alteraciones conductuales son más intensas al inicio del cuadro (8). Existen reportes en que el paciente presenta crisis autonómicas severas que duran minutos (25).

El tratamiento general es similar al del SNM. El tratamiento específico de primera línea debe ser la terapia electroconvulsiva, la cual puede repetirse diariamente hasta observar la resolución del cuadro, habitualmente se asocia lorazepam iv. (8,25).

Síndrome serotoninérgico (SS)

Corresponde a un síndrome recientemente descrito y probablemente subdiagnosticado debido a que sus manifestaciones clínicas son similares a las del SNM, con quien habitualmente se confunde (30).

Su mecanismo fisiopatológico es la sobreestimulación de receptores serotoninérgicos (5HT-1a) en el encéfalo y la médula espinal por fármacos que aumentan la síntesis de serotonina (L-triptofano), aumentan su liberación (anfetaminas), disminuyen su catabolismo (inhibidores de la monoaminoxidasa) o inhiben su recaptura (inhibidores de la recaptura de la serotonina y antidepresivos tricíclicos). La asociación entre estos fármacos es frecuente en este síndrome (30,31).

El cuadro clínico comienza de horas a 2 días después de recibir el fármaco y se manifiesta por encefalopatía (confusión, agitación y alucinaciones), hiperactividad motora (hipertonía, hiperreflexia, temblor y mioclonías), náuseas, vómito e hiperactividad autonómica (fiebre, taquicardia, taquipnea, diaforesis, diarrea, fluctuaciones de la presión arterial y

anormalidades de la pupila). Así, no es difícil de confundir con el SNM, las claves diagnósticas son la anamnesis farmacológica y la evolución, la que habitualmente es rápidamente reversible en el SS (< de 3 días) y no así en el SNM.

El SS es habitualmente de una gravedad moderada a leve y autolimitada al suspender el fármaco serotoninérgico. Infrecuentemente puede tener un curso fulminante con una gran hiperactividad neuromuscular, coma, rabdomiolisis, hipercalemia, insuficiencia renal aguda, arritmias cardíacas, convulsiones y coagulación intravascular diseminada.

El tratamiento del SS leve a moderado se basa en un apoyo general y la suspensión del fármaco serotoninérgico. En los casos severos se debe hospitalizar en una UTI optimizando una sedación adecuada, hidratación abundante, protección de la vía aérea y mantención de la normotermia. Además de la suspensión del fármaco, se puede intentar un tratamiento específico con antagonistas serotoninérgicos (metisergida y difenhidramina) (24,25,31). Algunos estudios han sugerido que el dantroleno puede aumentar la actividad serotoninérgica por lo que su uso debe evitarse (32).

Hipertermia Maligna

Es una enfermedad hereditaria, de tipo autosómica dominante. Su incidencia estimada es 1:50.000 habitantes. Se presenta habitualmente durante el acto anestésico, gatillado por anestésicos inhalatorios (halotano, enflurano, isoflurano, sevoflurano y desflurano) o relajantes musculares depolarizantes como la succinilcolina. Recientemente se ha descrito una mutación del gen RYR1 de canal de calcio rianodina, el que se localiza en la membrana del retículo sarcoplasmático (33). Este receptor contiene en su componente mioplasmático receptores para: anestésicos volátiles, rianodina y dantroleno (34). Su activación permite el paso de calcio desde el sarcoplasma al citoplasma, permitiendo la contracción muscular. Las manifestaciones clínicas en los casos denominados fulminantes es característica y

estereotipada: rigidez muscular con trismus, fiebre sobre 41°C y arritmias cardíacas. Los exámenes de laboratorio muestran acidosis mixta, hipercalcemia severa, elevación de la creatinquinasa sobre 20.000 u/l, mioglobinuria, hipercalcemia y coagulación intravascular diseminada. Existen casos menos graves, son aquellos en que el anestesta hace un diagnóstico precoz y suspende el aporte de los fármacos gatillantes (25).

El tratamiento se basa tres pilares fundamentales: reconocimiento precoz (alto grado de sospecha, conocer historia familiar y el antecedente de una miopatía), suspender los fármacos gatillantes y utilizar dantroleno. La mortalidad de este cuadro ha disminuido de un 80 a un 10% con el uso de dantroleno (34). Otras terapias son el uso de bicarbonato de sodio en casos severos de acidosis, glucosa e insulina en casos severos de hipercalcemia y favorecer la normotermia con medidas farmacológicas y mecánicas.

El dantroleno debe ser administrado tan pronto sea posible, la dosis inicial es de 2,5 mg/kg. El dantroleno es un derivado de hidantoína que bloquea la liberación de calcio del retículo endoplasmático al citoplasma celular al unirse a sus ligandos en el receptor de rianodina. En dosis terapéuticas no compromete las fibras musculares cardíacas ni la musculatura lisa. Tiene una vida media de 12 horas y mantiene niveles plasmáticos eficaces por 5 horas después de la inyección iv. (35). Tiene metabolismo hepático. Los efectos adversos son infrecuentes, transitorios y banales. Los de mayor incidencia son la flebitis y la debilidad muscular leve. La extravasación de dantroleno al subcutáneo provoca una severa necrosis tisular (35).

El intensivista habitualmente recibe estos pacientes desde el pabellón, muchas veces sin haber concluido la cirugía, ya diagnosticados y con el tratamiento suministrándose.

Distonía laríngea aductora (Síndrome de Gerhardt)

Es una distonía focal infrecuente pero potencialmente mortal (8). Se debe a un espasmo de las cuerdas vocales durante la inspiración, Así difiere de la disfonía espasmódica, en la cual el espasmo de las cuerdas vocales ocurre sólo durante la fonación. La causa más frecuente es la inducida por fármacos, clínicamente se presenta con un estridor severo y puede producir una obstrucción respiratoria. Sólo un 50% de los casos se asocia a otros tipos de distonía. El tratamiento consiste en asegurar la vía aérea, incluso puede ser necesario la intubación endotraqueal. El tratamiento específico consiste en la administración de toxina botulínica en los músculos tiroaritenoides (8,36).

Corea agudo

El corea es una manifestación de hiperactividad del sistema extrapiramidal y sus causas se presentan en la tabla. La más frecuente de observar en la UTI es la secundaria a drogas, con una enfermedad intercurrente causante de la hospitalización (disquinesia tardía en pacientes con patología psiquiátrica y uso crónico de neurolépticos o pacientes con enfermedad de Parkinson y uso prolongado de levodopa). El corea generalizado puede ser intenso e intratable, agotando física y psicológicamente a los pacientes (37).

El tratamiento en la UTI es dual: sintomático y específico, este último dependerá de la etiología del corea (tabla). Dentro de los fármacos con efecto sintomático existen 4 grupos: los neurolépticos, los fármacos depletores de dopamina, los agentes gabaérgicos y las benzodiazepinas. En nuestra experiencia, el uso de clonazepan por vía intravenosa, titulando la dosis para cada paciente y comenzando con 1 mg c/8 horas es una alternativa eficaz y con casi nulas complicaciones.

Tabla

Clasificación de Corea

Corea Primaria

Enfermedad de Huntington
Atrofia Dentatorubropalidoluisiana
Neuroacantosis
Corea hereditaria benigna

Corea Secundaria

Corea de Sydenham
Corea inmunomediada (SAF, LES, SPN, etc.)
Hipertiroidismo
Corea por drogas
Lesiones encefálicas (infecciosas, TEC, ECV, etc.)
Corea por hormonas femeninas (gravídica y por ACO)

SAF: Síndrome antifosfolípido

LES: Lupus eritematoso sistémico

SPN: Síndrome paraneoplásico

TEC: Trauma encefalocraneano

ECV: Enfermedad cerebrovascular

ACO: Anticonceptivos orales

Referencias:

1. Fahn S, Frucht S. Movement disorders emergencies. American Academy of Neurology. 54th Annual Meeting, 2002: Syllabus 2002.
2. Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease: a community-based study. *Brain* 2000; 123: 2297-2305.
3. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al. A five-year study of the incidence of dyskinesias in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1484-1491.
4. Jankovic JJ. Therapeutic strategies in Parkinson's disease. En: Jankovic JJ, Tolosa E. (eds). *Parkinson's Disease and Movement Disorders.* Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. 2002: 116-151.
5. Onofrj M, Thomas A. Acute akinesia in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 1162-1169.
6. LeWitt PA. Subcutaneously administered apomorphine. Pharmacokinetics and metabolism. *Neurology* 2004; 62(S4): S8-S11.
7. Bowron A. Practical considerations in the use of apomorphine injectable. *Neurology* 2004; 62(S4): S32-S36.
8. Kipps CM, Fung VSC, Gratta-Smith P, Moore GM, Morris JGL. Movements disorders emergencies. *Mov Disord.* 2005; 20: 322-334.
9. Meinck HM, Thompson PD. Stiff man syndrome and related conditions. *Mov Disord.* 2002; 17: 853-866
10. Murinson BB. Stiff-Person Syndrome. *The Neurologist* 2004; 10: 131-137.
11. Mitsumoto H, Schwartzman MJ, Estes ML, Chou SM, La Franchise EF, et al. Sudden death and paroxysmal autonomic dysfunction in Stiff-man syndrome. *J Neurol.* 1991; 238: 91-96.
12. Dalakas MC, Fujii M, Li M, Lutfi B, Kyhos J, McElroy B. High-dose intravenous immune globuline for stiff-person syndrome. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1870-1876.
13. Silbert PL, Matsumoto JY, McManis PG, Stolp-Smith KA, Elliot BA, McEvory KM. Intrathecal baclofen therapy in stiff-man syndrome: a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1893-1897.
14. Jankovic JJ, Fahn S. Dystonic disorders. En: Jankovic JJ, Tolosa E. (eds). *Parkinson's Disease and Movement Disorders.* Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. 2002: 331-357.
15. Manji H, Howard RS, Miller DH, Hirsch NP, Carr L, et al. Status dystonicus: the syndrome and its management. *Brain* 1998; 121: 243-252.
16. Dalvi A, Fahn S, Ford B. Intrathecal baclofen in the treatment of dystonic storm. *Mov Disord.* 1998; 13: 611-612.
17. Coffey RJ, Edgar TS, Francisco GE, Graziani V, Meythaler JM, et al. Abrupt withdrawal from intrathecal baclofen: recognition and management of a potentially life-threatening syndrome. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002; 83: 735-741.
18. Khorasani A, Peruzzi WT. Dantrolene treatment for abrupt intrathecal baclofen withdrawal. *Anesth Analg.* 1995; 80: 1054-1056.

19. Gilman S. Multiple system atrophy. En: Jankovic JJ, Tolosa E. (eds). *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. 2002: 170-184.
20. Yamaguchi M, Arai K, Asahina M, Hattori T. Laryngeal stridor in multiple system atrophy. *Eur Neurol*. 2003; 49: 154-159.
21. Merlo IM, Occhini A, Pacchetti C, Alfonsi E. Not parálisis, but distonía causes stridor in multiple system atrophy. *Neurology* 2002; 58: 649-652.
22. Silber MH, Levine S. Stridor and death in multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2000; 15: 699-704.
23. Ropper AH, Brown RH. Disorders of the Nervous System due to Drugs, Toxins, and other chemical agents. En: Ropper AH, Brown RH. (eds). *Adams and Victor's Principles of Neurology*. New York. McGrawHill. 2005: 1016-1045.
24. Buczec M, Suárez JI, Chelimsky TC. Treatment of autonomic disorders requiring intensive care management. En: Suárez JI. (ed). *Critical Care Neurology and Neurosurgery*. Humana Press. Totowa. 2004: 167-192.
25. Wijdicks EFM. Neurologic manifestations of pharmacological agents commonly used in the intensive care unit. En: Wijdicks EFM (ed). *Neurologic complications of critical illness*. Oxford University Press. Oxford. 2002: 28-45.
26. Ropper AH, Gress DR, Diringer MN, Green DM, Mayer S, Bleck TP. Fever and infections in the Neurological Intensive Care Unit. En: Ropper AH, Gress DR, Diringer MN, Green DM, Mayer S, Bleck TP (eds). *Neurological and Neurosurgical Intensive Care*. Philadelphia. Lippincott, Williams and Wilkins. 2004: 113-128.
27. Sakkas P, Davis JM, Hua J, Wang Z. Pharmacotherapy of neuroleptic malignant syndrome. *Psichiatr Ann*. 1991; 21: 157-164.
28. Lerche VH, Lehmann-Horn F. Krankheitsbilder mit der leitsymptom der generalisierten muskeltonussteigerung. En: Stöhr M, Brandt T, Einhäupl KM (eds). *Neurologische syndrome in der intensivmedizin*. Stuttgart. Kohlhammer. 1998: 264-277.
29. Friedman JH. Sterotypy and Catatonia. En: Jankovic JJ, Tolosa E. (eds). *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. 2002: 438-450.
30. Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review. *CMAJ*. 2003; 168: 1439-1442.
31. Bitsch A. Metabolische Syndrome. En: Prange H, Bitsch A. (eds). *Neurologische Intensivmedizin: Praxisleitfaden für Neurologische Intensivstationen und Stroke Units*. Thieme. Stuttgart. 2004: 196-214.
32. Mason PJ, Morris VA, Balcezak TJ. Serotonin syndrome. Presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine* 2000; 79: 201-209.
33. Brandt A, Schleithoff L, Jurkat-Rott K, Klinger W, Baur C, Lehmann-Horn F. Screening of the ryanodine receptor gene in 105 malignant hyperthermia families: novel mutations and concordance with the in vitro contracture test. *Hum Mol Genet*. 1999; 8: 2055-2062.
34. Wappler F. Malignant hyperthermia. *Eur J Anaesthesiol*. 2001, 18, 632-652.
35. Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M, Weißhorn R, Wappler F. Dantrolene-A review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. *Anaesthesia* 2004; 59: 364-373.

36. Marion MH, Klap P, Perrin A, Cohen M. Stridor and focal laryngeal dystonia. *Lancet* 1992; 339: 457-458.
- 37.- Goetz CG, Horn S. Chorea. En: Jankovic JJ, Tolosa E. (eds). *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. 2002: 228-233.