

Rigidez muscular en el servicio de urgencias. A propósito de un caso

Muscular rigidity in the emergency room. A case report

JORGE CÁRDENAS-ÁLVAREZ¹, MARIE CLAIRE BERROUET-MEJÍA²

Forma de citar: Cárdenas-Álvarez J, Berrouet-Mejía MC. Rigidez muscular en el servicio de urgencias.

A propósito de un caso. Rev CES Med 2014; 28(2): 263-271

RESUMEN

El espectro de manifestaciones neurológicas en el paciente intoxicado es amplio, entre estas tenemos los trastornos del movimiento y dentro de los mismos se encuentran la rigidez el temblor, distonía aguda, diquinesias, mioclonias, corea, etc. Sabiendo que el hallazgo de éstos obedece a diferentes etiologías, dentro de las cuales están medicamentos, toxinas, trastornos metabólicos, infecciones y lesiones estructurales cerebrales, es importante tener un enfoque diagnóstico apropiado desde urgencias. A continuación revisaremos el caso de una paciente con rigidez muscular quien consultó a un servicio de urgencias. La importancia de este caso radica en que hasta la fecha no se encuentran casos reportados en la literatura donde se evidencien simultáneamente dos causas de alteraciones del movimiento como el síndrome de Isaac's y la intoxicación por estricnina.

PALABRAS CLAVE

Rigidez muscular

Estricnina

¹ Residente de Medicina de urgencias, Universidad CES.

² Toxicóloga, docente Universidad CES. Toxicóloga Hospital General de Medellín. mcberrouet@hotmail.com

Recibido en: agosto 29 de 2013. **Revisado en:** julio 11 de 2014. **Aceptado en:** septiembre 2 de 2014.



Síndrome de persona rígida

Síndrome de Isaac's

Toxicología

ABSTRACT

The spectrum of neurological manifestations in the poisoned patient is wide. The different manifestations include movement disorders and within the same stiffness are tremor, acute dystonia, tardive dyskinesia, myoclonus, chorea, etc. These findings may be a consequence of different etiologies among which are drugs, toxins, metabolic disorders, infections, and structural brain lesions, it is important to have a proper diagnosis from the emergency approach. We review the case of a patient with muscular rigidity who consulted an emergency room. The importance of this case is that where simultaneously two causes of movement disorders as Isaac's syndrome and strychnine poisoning are evident are up to date.

KEY WORDS

Muscular rigidity

Strychnine

Stiff person syndrome

Isaac's syndrome

Toxicology

INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso central cuenta con diferentes mecanismos de defensa como la barrera hematoencefálica, transportadores específicos como el OATP (transportador de ácidos orgánicos) y glicoproteína P. A pesar de estos sistemas algunos medicamentos xenobióticos pue-

dan llegar al sistema nervioso central y causar daño (1-3).

Las intoxicaciones, por definición, comprometen dos o más sistemas y uno de los más frecuentemente comprometido es el sistema nervioso central, en el cual se puede evidenciar un amplio espectro de manifestaciones, dentro de las que están convulsiones, alteraciones del sensorio y trastornos del movimiento. Dentro de estas últimas también es posible encontrar diferentes manifestaciones como rigidez el temblor, distonía aguda, disquinesias, mioclonías, corea, etc (4,5).

Los trastornos del movimiento son procesos que pueden estar relacionados con medicamentos, toxinas, trastornos metabólicos, infecciones y lesiones estructurales cerebrales que ameritan un enfoque diagnóstico y manejo apropiado desde la sala de urgencias, pues son tratables en su mayoría (5). En los trastornos del movimiento se pueden encontrar alteraciones definidas como emergencias, que son entidades cuya aparición es en horas o días, cursan con movimientos anormales durante su evolución y de no ser manejadas apropiadamente, generan morbilidad e incluso la muerte (4,5).

A continuación revisaremos el caso de una paciente con rigidez muscular que se presenta al servicio de urgencias. La importancia de este caso es que hasta la fecha no se encuentran casos reportados en la literatura donde se evidencien simultáneamente dos causas de alteraciones del movimiento como el síndrome de Isaac's y la intoxicación por estricnina.

CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 49 años de edad de raza blanca, ama de casa, residente en área urbana del departamento de Antioquia. Consultó al servicio de urgencias relatando un cuadro clínico de pocas horas de evolución que inició con sensa-

ción de rigidez de miembros inferiores asociada a taquicardia y diaforesis. La paciente no relató episodios similares previos, causas desencadenantes ni otros síntomas asociados.

En la revisión por sistemas la paciente refirió dificultad para caminar desde hace ocho meses, por lo cual fue evaluada inicialmente por neurología con estudios imaginológicos normales. Posteriormente se le realizaron los diagnósticos de trastorno somatomorfo y ansiedad generalizada, por lo cual inició tratamiento con sertralina dos semanas previas al cuadro por el cual consulto se cambió a duloxetine.

La paciente refirió estar medicada con: duloxetine 60 mg /día, pregabalina 75 mg/día, prednisona 7,5 mg/día, clonazepam 0,5 mg/día, trazodona 50 mg/día y un medicamento homeopático que inició una semana antes del cuadro actual, que contenía *Nux vómica*, *levotiroxina*, *Fumaria officinalis*, *Equisetum himeale*, *Aranea diadema* y *Gentiana lutea*).

Al examen físico se encontró buen aspecto general, presión arterial de 150/80 mmHg, frecuencia cardiaca de 130 latidos/minuto, frecuencia respiratoria de 36 respiraciones/minuto, temperatura de 37° centígrados, saturación de oxígeno 95 % con fracción inspirada de oxígeno del 21 %. Mucosa oral seca, cuello sin ingurgitación yugular, ruidos cardiacos taquicárdicos sin soplos ni galopes; se auscultó murmullo vesicular en ambos campos pulmonares. En abdomen se auscultó aumento del peristaltismo, no se encontró dolor a la palpación. El tono muscular estaba aumentado y había dolor a la palpación en miembros inferiores, no se encontraron mioclonías ni fasciculaciones, los reflejos rotulianos estaban aumentados pero sin clonus; adicionalmente, se encontró diaforesis y rubicundez en la cara.

Los exámenes solicitados al ingreso fueron: hemoglobina 12,5 mg/dl, hematocrito 39 %, leucocitos 18 000, neutrófilos 87 %, bandas

3 % plaquetas 355 000; creatin fosfoquinasa total (CPK) de 18 648 u/litro y creatinina de 1,5 mg/dl Se le realizó un electrocardiograma que fue reportado como normal.

Con los datos de la anamnesis, examen físico y paraclínicos se hospitalizó con diagnóstico de síndrome serotoninérgico, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno somatomorfo no especificado. Se inició manejo de soporte con cristaloides y se administró una dosis única de diazepam 10 mg y biperideno 5 mg.

En la madrugada, la paciente relató dificultad respiratoria, estaba taquicárdica y con mayor rigidez, por lo cual se le administró midazolam por vía venosa. Luego de la valoración por toxicología se descartó la posibilidad de extrapiramidalismo pues no estaba siendo tratada con antipsicóticos y por lo mismo no estaba indicado el biperideno. Considerando que el fitoterapéutico tenía *nux vómica* se planteó la posibilidad de toxicidad por esticnina, adicionalmente la clínica era compatible.

Posteriormente, por la marcada rigidez y dificultad respiratoria, fue trasladada a cuidados intensivos donde fue intubada y se le dio soporte ventilatorio por 48 horas, requiriendo altas dosis de benzodiazepinas y relajantes musculares. Al quinto día de estancia a pesar de haber mejorado la dificultad respiratoria, persistía la taquicardia y algo de rigidez por lo cual se solicitó una electromiografía y se hizo diagnóstico de síndrome de Isaac's.

Este cuadro clínico se presenta como un reto en el enfoque diagnóstico, entendiendo que tenía un dictamen previo de trastorno somatomorfo, el cual implicaba que ya se habían descartado causas orgánicas. Considerando el presente caso se hará referencia a aspectos claves de algunas enfermedades que fueron consideradas en esta paciente y algunas otras que son importantes mencionar por el hecho de ser diagnósticos diferenciales en este cuadro clínico.

ABORDAJE INICIAL DEL PACIENTE CON RIGIDEZ MUSCULAR AGUDA

Los trastornos del movimiento tienen diferentes etiologías, dentro de las cuales se encuentran las infecciones, medicamentos y sustancias tóxicas. Por tanto, en el abordaje de estos pacientes es fundamental una buena anamnesis y un examen neurológico preciso.

Considerando los trastornos del movimiento inducidos por sustancias, vale la pena resaltar que estas alteraciones tienen un amplio espectro de gravedad que va desde leve hasta potencialmente letal (4). Dentro de las principales alteraciones del movimiento asociadas a medicamentos y tóxicos están la bradicinesia, tics, coreas y extrapiramidalismo; este último agrupa la acatisia, distonía aguda, parkinsonismo y discinesia tardía (2,3). Dentro de la fisiopatología de estos trastornos están involucrados diferentes sistemas de receptores y neurotransmisores como el serotoninérgico y el dopaminérgico (2,3,6).

Síndrome serotoninérgico

El síndrome serotoninérgico (SS) fue la primera emergencia que se sospechó en la paciente descrita, debido a las potenciales interacciones de medicamentos como: duloxetina, sertralina y trazodona. Dentro de sus causas hay que considerar las sobredosis de medicamentos que aumenten la serotonina, interacciones medicamentosas y, finalmente, drogas de abuso del tipo fenieltiaminas donde se incluye el éxtasis (metilendioximetanfetamina) (7-9).

El síndrome serotoninérgico fue descrito desde la década de los sesentas y dentro de los principales hallazgos asociados desde su descripción están la fiebre, alteraciones neuromusculares, aumento del peristaltismo compromiso del estado mental e hiperactividad autonómica (9). Posteriormente se definieron los criterios diag-

nósticos de Hunter, los cuales combinan clonus, temblor, hipertensión, hiperreflexia y temperatura mayor a 38 grados, en pacientes que estén en presencia de un agente serotoninérgico (8-11).

La serotonina es un neurotransmisor que modula diversas funciones a través de la unión a receptores serotoninérgicos. Esta familia de receptores es muy ubicua en el organismo y a la fecha se conocen más de siete tipos (8-11). De todos estos receptores, los 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} son los más asociados a síndrome serotoninérgico, hecho importante al considerar el tratamiento, pues algunos autores como Graudins, en los noventa, y Boyer, en el 2005, plantean el uso de antagonistas del receptor 5-HT_{2A}, como la ciproheptadina como antídoto. Es fundamental en el abordaje del síndrome serotoninérgico suspender la sustancia implicada y administrar benzodiazepinas teniendo en cuenta su acción sedante y relajante muscular (9-12).

Síndrome neuroléptico maligno

Fue descrito por primera vez en 1960 y es una alteración del movimiento, explicada por el bloqueo de receptores dopaminérgicos D₂ en la vía nigro-estriada (5,6). Aunque se ha asociado más a los antipsicóticos típicos, algunos atípicos como risperidona y quetiapina lo pueden producir o cualquier otro medicamento que bloquee receptores D₂ en esta vía, como la metoclopramida.

Otros medicamentos o situaciones pueden producir un síndrome neuroléptico como por ejemplo litio, o la suspensión abrupta de agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, cabergolina, pramixenol) u otros antiparkinsonianos.

La incidencia del síndrome es baja pero la mortalidad puede llegar hasta un 20 %. Por tal razón es importante tener un alto índice de sospecha ante la presencia de signos y síntomas como fiebre, alteraciones de la conciencia, rigidez muscular, disfunción autonómica y la presencia de

temblor, distonía y mioclonías. Las alteraciones de laboratorio más frecuentemente encontrados son la leucocitosis y el aumento de la creatin fosfoquinasa (CPK) (5-8).

Las complicaciones más comunes asociadas al síndrome neurológico maligno son rabdomiólisis y falla renal aguda, pero también falla respiratoria, neumonía por aspiración y fenómenos trombóticos. Teniendo en consideración lo anterior es fundamental para el diagnóstico oportuno un alto nivel de sospecha, correlacionar los signos, síntomas y los agentes causales. El tratamiento consiste en la suspensión del agente causal e iniciar agentes dopaminérgicos como la bromocriptina u otros agentes como levodopa/carbidopa, ropinirol o pramiprexol, además de benzodiacepinas, dentro de las cuales una de la que tiene más evidencia es lorazepam (6,8).

Intoxicación por estricnina

La estricnina es un alcaloide encontrado en las semillas de *Strychnos nux vómica*, un árbol nativo de la India que fue utilizado como rodenticida desde el siglo XVI y aun es usado en algunas partes del mundo para este fin (13,14). La *nux vómica* puede ser utilizada en el manejo de náuseas y vómito, sirve también en el manejo de la constipación, sinusitis y como coadyuvante en el manejo de la ansiedad e irritabilidad de las personas. Hoy en día la estricnina se utiliza como parte de algunos medicamentos homeopáticos, fundamentalmente para el manejo de la ansiedad y ha sido reportado como contaminante de algunas sustancias de abuso como la cocaína (14-17).

En Colombia, el artículo 5 del Decreto 2266 de 2004, establece que el Ministerio de la Protección Social es responsable de la producción del vademécum de plantas, un documento técnico que contiene la información de las plantas aceptadas en Colombia y según éste el *Strychnos nux vómica* no está aceptado en el país (18).

La estricnina es bien absorbida por todas las vías. Por vía oral el inicio de los síntomas puede ser tan temprano como 15 minutos, una vez

absorbida se distribuye rápidamente a tejidos y tiene una vida media ente 10 y 16 horas (14-17).

La estricnina actúa produciendo un imbalance entre neurotransmisores excitatorios e inhibitorios al bloquear la captación post sináptica de glicina, un neurotransmisor inhibitorio en el cordón de neuronas motoras medulares y en menor medida el tallo y otros núcleos cerebrales (15-17). Por esto finalmente se produce un impulso excitatorio incontrolable hacia los centros cerebrales superiores y nervios motores periféricos (15-17). Algunos plantean también el antagonismo de receptores GABA y el agonismo de los receptores NMDA (15-17).

Como su principal efecto es a nivel medular es característico que durante las convulsiones el paciente esté despierto. Dentro de otras manifestaciones asociadas a la toxicidad se encuentran: agitación, hiperreflexia, rigidez y a medida que se va empeorando la intoxicación, se evidencian otras como: trismos, opistótonos y espasmos musculares semejando crisis convulsivas (15-17). La toxicidad cursa con hipertensión arterial y taquicardia; los episodios convulsivos son breves, dolorosos y se pueden desencadenar por estímulos sensitivos leves (15-17). Las convulsiones pueden autolimitarse entre 12 a 24 horas, lo cual es explicado por la vida media del tóxico (15-17).

El evento que desencadena la muerte es un paro respiratorio por rigidez y espasmo de los músculos respiratorios; adicionalmente, es importante resaltar que dentro de las complicaciones asociadas están la hipertermia, rabdomiólisis y acidosis láctica que aumentan morbilidad al cuadro y pueden contribuir a la mortalidad (15-17). En nuestro medio no hay disponibilidad para medir niveles séricos de estricnina y la urgencia del tratamiento hace que su diagnóstico sea clínico (15-17).

Con respecto al manejo, como en cualquier paciente urgente, es necesario hacer una estabilización inicial, asegurando la vía aérea, ga-

rantizando una fuente de oxígeno y realizando el manejo de complicaciones asociadas como acidosis metabólica y rabdomiolisis. El paciente debe ser ubicado en un lugar tranquilo donde se eviten estímulos excesivos. Para el control de la actividad muscular se recomienda benzodiacepinas de acción prolongada como el diazepam a dosis altas, también se han descrito otras opciones como barbitúricos, propofol y baclofeno (18,19). Para el manejo del dolor asociado a los espasmos musculares se puede utilizar Fentanyl y dentro de los relajantes musculares disponibles en nuestro medio en caso de necesitar intubación se encuentran el rocuronio y el vecuronio (18,19).

Síndrome de Isaac's

También conocido como neuromiotonía o miocimia. Se caracteriza por una actividad excesiva y espontánea de la fibra nerviosa motora terminal parcialmente dañada y la actividad compensatoria de neuronas sobrevivientes (20-22). Inicialmente se evidencian espasmos localizados y contracciones de propagación serpigina que evolucionan hacia una rigidez generalizada, sensación de debilidad y dolor muscular (20-22). En casos extremos el paciente está rígido aun cuando duerme y no responde bien a las benzodiacepinas. Los hallazgos electromiográficos característicos de las miocimias consisten en descargas de una unidad motora con episodios de descanso y nuevas descargas (21). Dentro de las etiologías de este síndrome se encuentran: enfermedades desmielinizantes esclerosis múltiple, canalopatías (principalmente de canales de potasio) o síndromes paraneoplásicos, donde se infiere un mecanismo autoinmune (20-22).

Síndrome de la persona rígida o *stiff person syndrome*

Otro diagnóstico a considerar en esta paciente por la presencia de rigidez y dolor, es el síndrome de la persona rígida. Este síndrome, de presentación aguda o sub aguda, se caracteriza

por espasmos y rigidez muscular que clásicamente comprometen extremidades inferiores y músculos paraespinales lumbares, ocasionando episodios dolorosos por la contracción intensa muscular y dando una apariencia de rigidez en tabla (22,23). Los espasmos pueden desencadenarse por estímulos sensitivos, auditivos o por emociones del paciente; estos pueden ser continuos, tener un patrón paroxístico o presentarse con hipertonía basal con incrementos en la intensidad (22,23). En este síndrome el paciente tiene una exagerada lordosis lumbar como un hallazgo muy típico y se asocia a hiperreflexia generalizada, el compromiso de músculos abdominales y faciales es de forma sutil (23,24,25). Secundario a la rigidez, el paciente se cae fácilmente.

Una de las etiologías de este síndrome es la presencia de anticuerpos contra la descarboxilasa de ácido glutámico, la cual es necesaria para la síntesis de ácido gamma amino butírico (GABA) un neurotransmisor fundamental en las sinapsis inhibitorias (22,23).

Tétanos

En este caso también es importante considerar causas infecciosas. En países en vías de desarrollo la presentación de esta grave enfermedad no es infrecuente y aporta alrededor de un millón de casos a nivel mundial cada año (24,25). La enfermedad es causada por el *Clostridium tetani*, un bacilo gramnegativo anaerobio obligado, formador de esporas. La toxina más importante es la tétano-espasmina, la cual produce un imbalance entre estímulos inhibitorios y excitatorios causando espasmos (24,25).

El diagnóstico del tétanos es clínico, aunque existen varias presentaciones como el tétanos neonatal, cefálico y localizado; la forma generalizada es la más común (24,25). Esta última comienza como un cuadro local con flacidez inicial por el compromiso de neurona motora inferior, progresando rápidamente a un cuadro generalizado consistente en opistótonos, com-

promiso de los músculos faciales, inestabilidad hemodinámica y dificultad respiratoria severa por compromiso de los músculos respiratorios y laríngeos (24,25).

Hipocalcemia

Es una anormalidad electrolítica asociada a un amplio espectro de manifestaciones, donde se incluyen alteraciones neurológicas y musculares (25). Se debe sospechar en pacientes con antecedentes quirúrgicos de tiroidectomía por el riesgo de daño de las paratiroides, infusiones con alto contenido de citrato o fosfato, enfermedad renal o hepática terminal con pobre aporte de vitamina D y por uso de medicamentos como bifosfonatos, diuréticos y cisplatino, entre otros (26).

DISCUSIÓN DEL CASO

El caso anterior muestra cómo una paciente con rigidez muscular se convierte en un reto diagnóstico y con el ánimo de presentar una aproximación juiciosa iremos excluyendo diagnósticos hasta llegar a la impresión diagnóstica más probable.

Para comenzar, la paciente no tenía antecedentes de enfermedad de Párkinson, tampoco refería el uso de medicamentos agonistas dopaminérgicos que se hubieran suspendido o el uso de antipsicóticos. Adicionalmente, el estado de conciencia de la paciente y sus funciones cognitivas estaban preservadas y no se reportó hipertermia durante el cuadro. Lo anterior hace que se descarten un síndrome neuroléptico maligno u otros tipos de extrapiramidalismo (4,27,28).

El diagnóstico de parkinsonismo agudo no solo es descartado por la ausencia de temblor, sino que la alteración en la marcha no demostraba ataxia sino un patrón antálgico, además de la rigidez de miembros inferiores.

Con respecto a la utilidad del biperideno, cabe resaltar que considerando la clínica encontrada

y descartando los diagnósticos de extrapiramidalismo y síndrome neurológico maligno dejan al biperideno sin utilidad. Vale la pena mencionar en este punto el metanálisis de Rathbone y Soares-Weiser, en el año 2006, en Cochrane, donde no se encontró evidencia suficiente que respaldara su uso como primera línea en el manejo del extrapiramidalismo (29).

Con respecto al síndrome serotoninérgico tenía a favor el cambio abrupto de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina como sertralina a un antidepresivo dual y adicionalmente se evidencio la interacción con trazodone. La presencia de Hiperreflexia apoyaba el mismo pero en su contra estaba el hecho de no encontrar clonus, temblor, hipertermia, diarrea o disautonomía por lo que no cumplía criterios de Hunter para síndrome serotoninérgico (9,11). Se descartó hipocalcemia pues la paciente tenía rigidez muscular generalizada pero no estaba espástica, no tenía antecedentes de uso de medicamentos que disminuyeran el calcio o alteraran el metabolismo de la vitamina D.

La evolución podría hacer pensar en el síndrome de la persona rígida, pero la paciente tenía diaforesis, rubicundez facial, hipertensión y rigidez sostenida, por lo cual era necesario considerar otra etiología (23).

La toxicidad asociada a *nux vómica* está justificada por la presentación clínica y la presencia de rigidez generalizada, hipertensión arterial, ausencia de compromiso del estado de conciencia y respuesta adecuada a benzodiazepinas (16, 17,30).

Uno de los hallazgos interesantes en la paciente fue el de la enfermedad neuromuscular de varios meses sin diagnóstico, para la cual venía recibiendo pregabalina y clonazepam, que indirectamente enmascaraban el efecto de la es-tricnina por su acción gabaérgica, pero una vez se suspenden estos medicamentos la paciente sufre una brusca recaída que ameritan el ingreso

a cuidados intensivos para soporte ventilatorio. En Colombia no se hacen niveles de estircina por lo cual el diagnóstico se hizo con los hallazgos clínicos.

Es importante resaltar que por mucho tiempo la clínica de la paciente fue relacionada a un trastorno somatomorfo, lo que nos lleva a concluir que el síndrome somatomorfo, es siempre un diagnóstico de exclusión (31), debiendo buscar exhaustivamente causas orgánicas antes de catalogar a un paciente en esta enfermedad. Desde urgencias la presencia de signos y síntomas como la hipertensión, taquicardia y diaforesis, indican alteraciones fisiológicas agudas y en conjunto con la elevación de enzimas musculares instaban a tomar medidas clínicas y terapéuticas urgentes a pesar de tener el diagnóstico de trastorno somatomorfo.

Queremos dejar como conclusiones del caso, en primer lugar, que haber diagnosticado esta paciente con un trastorno somatomorfo retrasó el diagnóstico del síndrome de Isaac's. El uso de medicamentos naturales u homeopáticos puede tener un riesgo y este se menosprecia por desconocimiento médico. Existe la creencia popular de que todo lo natural es libre de efectos adversos, por tanto es importante preguntar por la ingesta de fitoterapéuticos (32). Ciertos factores como edad, sexo herencia, comorbilidades pueden aumentar la susceptibilidad a la presencia de efectos adversos o tóxicos asociados a diferentes xenobióticos. Este hecho permite plantear la posibilidad de que a pesar de ser diluciones muy bajas como las que están en presentaciones homeopáticas pudieran cursar con signos y síntomas de esta magnitud.

BIBLIOGRAFÍA

1. Howland MA. Pharmacokinetic and toxicokinetic principles. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. Goldfrank's Toxicologic Emer-

gencies. Chapter 8. McGraw-Hill, 8th Edition. New York, 2006.

2. Saunders NR, Knott GW, Dziegielewska KM. Barriers in the immature brain. *Cell Mol Neurobiol.* 2000; 20:29-40.
3. Robottom B, Shulman L. Drug-induced movement disorders: Emergencies and Management. *Neurol Clin.* 2012; 30: 309-320.
4. Frucht SJ, Fahn S. Movement disorder emergencies: diagnosis and treatment. Totowa (NJ): Humana Press; 2005. p.1.
5. Erro ME, Gastón I, Navarro MC. Los trastornos del movimiento en urgencias. *An Sist Sanit Navar.* 2008; 31 (Supl. 1): 127-140.
6. Rosebush P, Anglin R, Richards C, Mazurek MF. Neuroleptic malignant syndrome and acute phase response. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28: 459-61.
7. Taberner C. Neurocatstrofes farmacológicas. *Neurología.* 2010; 25(Supl 1):68-79.
8. Berman BD. Neuroleptic malignant syndrome: a review for neurohospitalists. *The Neurohospitalist.* 2011; 1(1): 41-7.
9. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med.* 2005; 352:1112.
10. Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review. *CMAJ.* 2003; 168:1439.
11. Ganetsky, M, Brush, E. Serotonin syndrome-what have we learned? *Clin Ped Emerg Med.* 2005; 6:103.
12. Graudins A, Stearman A, Chan B. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. *J Emerg Med.* 1998;16:615-9.
13. David Rakel. Book of Integrative Medicine 3ed. ISBN: 978-1-4377-1793-8 Bradley J.

14. A J Parker, J B Lee, J Redman, L Jolliffe. Strychnine poisoning: gone but not forgotten. *Emerg Med. J* 2011; 28: 84.
15. Robottom, William J. Weiner, Stewart A. Movement disorders emergencies part 1 hypokinetic disorders. *Arch Neurol.* 2011; 68(5):567-572.
16. Makarovsky I, Markel G, Hoffman A, Schein O, Brosh-Nissimov T, Tashma Z, *et al.* Dushnitsky and Arik Eisenkraft. Strychnine – A Killer from the Past. *IMAJ.* 2008; 10:142-145.
17. Teske J, Weller JP, Albrecht UV, Fieguth A. Fatal intoxication due to brucine. *J Anal Toxicol.* 2011; 35 (4): 248-253.
18. Ferguson MB, Vance MA. Payment deferred: strychnine poisoning in Nicaragua 65 years ago. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38:71.
19. Maron BJ, Krupp JR, Tune B. Strychnine poisoning successfully treated with diazepam. *J Pediatr* 1971; 78:697.
20. Thomas B, Toothaker, Rubin M. Paraneoplastic neurological syndromes: a review. *The Neurologist.* 2009; 15: 21–33.
21. Sandeep S, Ramnath R, Ramanathan S. Paraneoplastic Isaacs' Syndrome: A case series and review of the literature. *J Clin Neuromusc Dis.* 2012; 13: 228–233.
22. Ropper A, Samuels M. Disorders of muscle characterized by cramp, spasm, pain, and localized masses. *Adams and Victor's Principles of Neurology, Ninth Edition.* Chap 55. Copyright © 2009 by The McGraw-Hill Companies Inc. All rights reserved ISBN 978-0-07-149992-7.
23. Ciccotto G, Blaya M, Kelley RE. Stiff person syndrome. *Neurol Clin* 2013; 31: 319–328.
24. Hassel B. Tetanus. Pathophysiology, treatment, and the possibility of using botulinum toxin against tetanus-induced rigidity and spasms. *Toxins* 2013; 5: 73-83.
25. Ataro P, Mushatt D, Ahsan S Tetanus: A Review. *Southern Medical Journal* 2011; 104(8):613-617.
26. Fong J, Khan A. Hypocalcemia updates in diagnosis and management for primary care. *Can Fam Physician.* 2012;58:158-62.
27. Munhoz RP, Moscovich M, Dare-Araujo P, Teive H. Movement disorders emergencies: a review. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012; 70(6): 453-461.
28. Margetić B, Aukst-Margetić B. Neuroleptic malignant syndrome and its controversies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19:429.
29. Rathbone J, Soares-Weiser K. Anticholinergics for neuroleptic-induced acute akathisia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4.
30. Posadzki P, Alotaibi A, Ernst E. Adverse effects of homeopathy: a systematic review of published case reports and case series. *Int J Clin Pract.* 2012;66(12):1178-1188.
31. Ghanizadeh A, Firoozabadi A. A review of somatoform disorders and somatic symptom disorders in proposed DSM-IV. *Psychiatria Danubina.* 2012; Vol. 24, No. 4: 353-358.
32. Patenković A, Stamenković-Radak M, Nikolić D, Marković T, Anđelković M. Synergistic effect of *Gentiana lutea* L. on methyl methanesulfonate genotoxicity in the *Drosophila* wing spot test. *J Ethnopharmacol.* 2013 Mar 27;146(2):632-6.



