



NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/nrl



CATÁSTROFES NEUROLÓGICAS

Neurocatástrofes farmacológicas

C. Taberner García

Sección de Neurología, Hospital General de Segovia, Segovia, España

PALABRAS CLAVE

Reacciones adversas a la medicación;
Enfermedades del sistema nervioso

KEYWORDS

Drug-induced adverse reactions;
Nervous system diseases

Resumen

Las reacciones adversas por medicamentos suponen un importante problema de salud en los países desarrollados. Explican un 5% de los ingresos hospitalarios y son una de las principales causas de mortalidad. Las manifestaciones neurológicas son de las más frecuentes. En este artículo se revisarán las situaciones catastróficas cerebrovasculares, los síndromes confusionales, la epilepsia por fármacos, la encefalopatía farmacológica estructural, los trastornos neuromusculares por fármacos, los trastornos del movimiento catastróficos por fármacos y las infecciones facilitadas por fármacos.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Pharmacologically-induced neurocatastrophes

Abstract

Drug-induced adverse reactions represent a significant health problem in developed countries. These events cause 5% of hospital admissions and are one of the main causes of mortality. Neurological manifestations are among the most frequent. This article reviews catastrophic cerebrovascular situations and confusional syndromes, as well as epilepsy, structural encephalopathy, neuromuscular disorders, catastrophic movement disorders and infections, all of which can be drug-induced.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Correo electrónico: ctabernerog@meditex.es

Introducción

Las reacciones adversas a medicamentos constituyen un problema de salud relevante por varios motivos. Por un lado, se trata de un problema muy frecuente; en segundo lugar, parte de ellas pueden tener un desenlace fatal o producir graves secuelas; pero, además, son producto de la acción del médico y pueden, por ello y en parte, ser evitables.

Desde el punto de vista terminológico, entendemos como efectos adversos por medicamentos (EAM) los relacionados con el uso del medicamento globalmente, incluyendo, por ejemplo, los derivados de su no uso, del mal estado de conservación o errores en la vía de administración. Las reacciones adversas por medicamentos (RAM) son un subgrupo que incluye los efectos nocivos adversos y no intencionados debidos al efecto de un fármaco en condiciones de dosis e indicación adecuadas^{1,2}. Para evitar extenderme en el tema, me limitaré a tratar las neurocatástrofes secundarias a RAM, excluyendo las intoxicaciones por el uso de fármacos en dosis supratrapéuticas o el uso de fármacos como drogas de abuso.

A pesar de las enormes dimensiones del problema, son pocos los estudios epidemiológicos, especialmente a gran escala y promovidos por los Sistemas Nacionales de Salud. Uno de los metaanálisis más recientes solamente encontró 25 estudios prospectivos que investigaran las RAM como causa de ingreso hospitalario³, con una incidencia media de RAM como causa de ingreso hospitalario del 5,3% y se observa que esta cifra se eleva cuando la metodología para detectar los casos es más exhaustiva. En cuanto a la actitud de los médicos, cabe reseñar que entre los neurólogos españoles es más fácil enviar una publicación que rellenar la tarjeta amarilla del sistema de farmacovigilancia, de modo que no fueron declarados los casos de RAM publicados en la revista *NEUROLOGÍA* entre el año 2000 y 2001⁴. Tampoco otros sistemas de información voluntaria de RAM, como el implementado por la Food and Drug Administration (FDA), son capaces de dar una dimensión real del problema⁵. Probablemente la mejor estimación se podrá conseguir desde la perspectiva de estudios con base poblacional que son más abordables en sistemas de salud centrados en la atención primaria, como los datos arrojados por el estudio holandés⁶.

Se dispone de observaciones realizadas entre hace 10 y 20 años y algunas más recientes, aunque la incidencia del problema no se ha modificado significativamente durante este período⁷. En el ámbito hospitalario, entre un 2,4 y un 6,4% de los ingresos, según diversos trabajos de metaanálisis⁸⁻¹³, se deben a las RAM.

Unos 5.700 fallecimientos anuales en el Reino Unido se deben a RAM que han implicado ingreso hospitalario⁷ y las RAM están entre las principales causas de mortalidad en Estados Unidos, estimándose cifras de 100.000 pacientes por año¹⁰. Con todas las limitaciones que conllevan estos estudios descriptivos, y recordando que no estamos haciendo el descuento correspondiente al beneficio terapéutico del fármaco, se estima que las RAM que implican ingreso hospitalario son prevenibles en un porcentaje del 35%¹⁴.

Factores de riesgo conocidos para las RAM son la polifarmacia^{10,15} y la ancianidad¹⁶⁻¹⁸. Para algunos autores, las polí-

ticas de pagos de productividad por objetivos centrados en el manejo de patologías o factores de riesgo prevalentes, como la hipertensión arterial o la dislipidemia, suponen un riesgo adicional de polifarmacia y uso de dosis elevadas de fármacos¹⁷.

De entre los trabajos referidos anteriormente, la clínica más habitual de las RAM son las manifestaciones hemorrágicas digestivas seguidas de las neurológicas, y entre éstas, las más frecuentes son la hemorragia cerebral y el síndrome confusional.

Es difícil precisar la epidemiología de las neurocatástrofes farmacológicas. Solamente encontré un estudio que aborda prospectivamente la incidencia de ingresos por RAM en un departamento de neurología¹⁹, estimando en un 2,7% los ingresos por RAM, y en un 18% de los ingresos se produjo una RAM, describiéndose como más frecuentes los movimientos anormales y la sedación. De forma indirecta, hay varios estudios referidos a RAM como causa de ingreso. Un 27,4% de los ingresos en la unidad de cuidados intensivos²⁰ se estiman debidos a RAM, y de éstos, un 35% tiene clínica neurológica. Otro trabajo sobre codificación diagnóstica en hospitales del Sistema Público de Salud inglés permite estimar en un 72% las RAM de sintomatología neurológica sobre el total de codificaciones de RAM como diagnóstico principal al alta¹⁷.

La causa de los errores médicos (y de los errores en otras profesiones que precisan de la toma continuada de decisiones) muchas veces está en el estrés laboral, jornadas excesivas y falta de tiempo para la atención. Sin embargo, y aunque las consecuencias mortales de los mismos exceden con creces a aquellas achacables, por ejemplo, a las muertes por accidentes de aviación, las medidas de detección y prevención del error son comparativamente más escasas en la medicina clínica. Lo que es peor, la percepción de la resistencia al error en condiciones de fatiga está sobrevalorada entre médicos con respecto a pilotos y personal de cabina de aviación civil²¹, que son más conscientes de la sensibilidad al cansancio en su aptitud laboral.

Concepto de neurocatástrofe farmacológica

Una proporción de RAM puede tener graves consecuencias y constituir causa de ingreso hospitalario, dar lugar a graves lesiones y producir incluso la muerte. En ocasiones el daño principal se produce en el sistema nervioso y entonces estaremos hablando de neurocatástrofes.

La definición propuesta de neurocatástrofe farmacológica incluye las RAM con clínica predominantemente neurológica que ponen en riesgo la vida o suponen un daño irreversible y severo de diversas funciones del sistema nervioso.

El riesgo vital en la neurocatástrofe viene condicionado por 3 factores principales que pueden actuar por separado o combinados:

- El compromiso ventilatorio “puro”, bien neuromuscular, bien por lesión de los centros bulbares.
- El compromiso de la vía aérea-broncoaspiración por bajo nivel de conciencia de la encefalopatía difusa o por la lesión de estructuras troncoencefálicas y centroencefálicas.

—El compromiso del ritmo cardíaco, el daño miocárdico o la disregulación de la presión arterial por la disautonomía.

El daño neurológico irreversible se debe a la muerte de tejido nervioso que puede ser por mecanismos vasculares, tóxicos, inflamatorios, infecciosos o mixtos.

La mayoría de las veces, el problema no es el de un fármaco concreto sino el de un conjunto de fármacos que actúan mediante multicausalidad. Esto sucede con frecuencia con el uso de psicofármacos. Otras veces el fármaco actúa sobre sistemas u órganos extraneurológicos cuyo fallo secundariamente daña al cerebro. Éste es el caso de los tratamientos que actúan sobre la coagulación o agregación plaquetaria, que favorecen hemorragias, las cuales a su vez pueden dañar el sistema nervioso, o el de los que dañan el riñón o hígado y el fallo de este órgano produce desarreglos metabólicos que a su vez se traducen en encefalopatía. Otro problema es el fármaco que produce un síntoma neurológico “menor” como la inestabilidad pero que es parte de la cadena causal en una caída, un traumatismo craneal y un no tan “menor” hematoma subdural. En este trabajo trataré únicamente las “neurocatástrofes directas” en el sentido de que la cadena causal es directa (p. ej., polineuropatía aguda por vincristina) o intermedia obligada, como la coagulopatía por acenocumarol y hemorragia cerebral. No consideraré el extenso número de encefalopatías metabólicas (hepáticas, renales, disglucémicas) o de síntomas neurológicos “leves” (ataxia, temblor) que pueden culminar indirectamente en neurocatástrofes. Sin embargo, considero importante recordar estos casos pues, aunque indirecto, en ellos el papel del fármaco es relevante actuando como un factor de riesgo, y además se trata de situaciones de elevadísima prevalencia en la práctica clínica diaria.

Otras veces el fármaco tiene una demora en producir la reacción adversa de años, lo que hace del vínculo algo difícil de conocer si no es mediante concienzudos estudios epidemiológicos como los que han encontrado un exceso de morbilidad cardiovascular (incluyendo ictus) y de segundas neoplasias (incluyendo cerebrales) entre los supervivientes de linfomas^{22,23}.

A veces se trata de una reacción adversa idiosincrásica de un principio activo correctamente dosificado, pero otras se trata de una interacción farmacocinética con otros fármacos que da lugar a toxicidad por sobredosificación secundaria o de una interacción farmacodinámica. Otras veces es la intoxicación (sobredosificación) por uso inadecuado por el paciente, indicación incorrecta del médico o problema en la comunicación. Más rara vez puede tratarse de una contaminación o degradación del fármaco (adulteraciones de fármacos en el Tercer Mundo, problemas de conservación, excipientes, etc.).

Un mecanismo importante para reducir las RAM es el uso de una adecuada historia farmacológica del paciente²⁴. No obstante, la precisión del registro de fármacos no es completa en la práctica clínica habitual, de modo que una revisión de estudios acerca de la recogida de datos de medicación al ingreso hospitalario en el 67% de los casos tenía errores, y este error, entre un 11 y un 59% de los casos, se estimó de importancia clínica²⁵.

Clasificación topográfica

Podemos clasificar, siguiendo los criterios clásicos, las reacciones adversas según la parte del sistema nervioso afectada.

1. Cerebrovasculares:

- Isquemia por simpaticomiméticos y síndrome de vasoconstricción cerebral benigno reversible.
- Isquemia por efecto procoagulante de fármacos, generalmente antineoplásicos.
- Hemorragia intracraneal por antiagregantes, anticoagulantes y fibrinolíticos.

2. Síndrome confusional por fármacos.

3. Epilépticas.

4. Encefalopatía farmacológica estructural.

5. Neuromusculares:

- Polineuropatías motoras agudas.
- Miopatías agudas.
- Miastenia agravada por fármacos y bloqueo neuromuscular prolongado.

6. Extrapiramidales: síndrome neuroléptico maligno y síndrome serotoninérgico. Disonía laríngea inducida por fármacos.

7. Infecciosas.

Manifestaciones cerebrovasculares por fármacos

Son el grupo probablemente más frecuente entre las neurocatástrofes. Hay varios mecanismos que conducen a RAM cerebrovasculares por fármacos: toxicidad directa sobre la pared vascular o sobre el miocardio, vasoespasmo, inducción de hipertensión arterial, vasculitis por hipersensibilidad o inmunoalérgica y alteración de la hemostasia²⁶.

Dentro de este grupo, las hemorragias por anticoagulantes orales son más frecuentes que los casos de isquemia cerebral inducida por fármacos. Los anticoagulantes orales tienen en la hemorragia cerebral una de las complicaciones más severas por su elevada mortalidad y morbilidad. El riesgo de hemorragia intracraneal en pacientes anticoagulados estrictamente controlados según datos derivados de ensayos clínicos está aumentando en un 0,2% año y el riesgo global de hemorragia grave se duplica cuando el objetivo INR es > 3²⁷. En un metaanálisis la asociación de aspirina a los antagonistas de la vitamina K producía un aumento del riesgo de hemorragia intracraneal de 2,4²⁸.

La hemorragia cerebral intraparenquimatosa en el anticoagulado oral está asociada a una mayor morbimortalidad^{29,30} que se produce precozmente y probablemente en relación con el mayor tamaño del hematoma en los anticoagulados³¹. Se ha observado un aumento de la incidencia de hemorragia cerebral asociada a anticoagulación oral en los últimos años que parece explicarse por el aumento anual parejo de las prescripciones de anticoagulantes orales³².

También se ha observado en los últimos años un aumento de la incidencia de hematoma subdural asociado a anticoagulación y no parece evolucionar peor con la cirugía³³; en este estudio, la suspensión temporal de la anticoagulación oral no produjo ningún efecto adverso.

El tratamiento trombolítico de la isquemia miocárdica se ha asociado a hemorragia intracraneal en aproximadamente un 0,4% de los tratamientos³⁴. El riesgo de hemorragia se ve aumentado por edad avanzada, bajo peso corporal e hipertensión arterial³⁵. En el tratamiento trombolítico del ictus, el riesgo hemorrágico, como era de esperar, es más elevado y el activador de plasminógeno tisular recombinante (rTpa) frente a placebo produce un 6% de hemorragias cerebrales³⁶. En nuestro medio, en la experiencia con el uso de fibrinolíticos en el ictus, la incidencia de hemorragia cerebral es aceptablemente baja, estimándose en el 9,2% y de éstas un 2,3% se consideran sintomáticas³⁷.

Los simpaticomiméticos son una causa de ictus isquémico y hemorrágico³⁸. De especial importancia es el papel de drogas como la cocaína, la anfetamina y similares, que no trataré aquí. Fármacos disponibles sin receta médica, como la fenilpropanolamina, se han asociado a un pequeño aumento del riesgo de hemorragia cerebral^{39,40}, especialmente en el contexto de mujeres jóvenes, y usado como anorexígeno. Esto condujo a la retirada del producto por la FDA⁴¹. En el caso de la efedrina, unos autores no la han encontrado asociada a ictus hemorrágico, al menos a dosis habituales⁴², aunque para otros tanto la fenilpropanolamina como otros descongestionantes nasales podrían ser causa de ictus isquémico y hemorrágico^{43,44}.

Se ha descrito con diversos términos un síndrome de vasoconstricción cerebral reversible⁴⁵, también conocido como síndrome de Call-Fleming⁴⁶, angiopatía del posparto o angitis o angiopatía inducida por fármacos⁴⁷⁻⁴⁹. Clínicamente, se trata de la asociación de cefalea aguda y severa o en estallido (*thunderclap*) con espasmo multifocal de arterias cerebrales reversible en semanas sin un diagnóstico alternativo (se debe excluir específicamente vasculitis aislada del sistema nervioso central [SNC] y hemorragia subaracnoidea). En su fisiopatología está implicada la compleja autorregulación del flujo sanguíneo cerebral y la presencia de abundante inervación sensorial vascular por la primera rama del trigémino y la raíz dorsal de C2. Este síndrome de vasoconstricción cerebral reversible se ha asociado al embarazo y puerperio, a traumatismo craneal y neurocirugía, así como a una serie de fármacos entre los que se incluyen simpaticomiméticos, serotoninérgicos (incluyendo ergóticos, triptanes e inhibidores de la recaptación de la serotonina [ISRS]), drogas de abuso y también otros como la ciclofosfamida, inmunoglobulinas intravenosas y tacrolimus⁴⁵.

Entre los fármacos antitumorales, algunos se han asociado a manifestaciones cerebrovasculares, aunque en el paciente oncológico son varios los mecanismos que conducen a patología cerebrovascular⁵⁰. El fármaco más relacionado con un ictus isquémico es la L-asparaginasa⁵¹, generalmente en forma de trombosis de senos venosos cerebrales y más rara vez de infarto arterial, aunque también se producen casos de hemorragia intracraneal⁵². Hay una microangiopatía trombótica tipo síndrome hemolítico/urémico descrito en pacientes oncológicos y asociado, entre otras causas, al tratamiento con mitomicina C, bleomicina y cisplatino^{53,54}. La talidomida y la lenalidomida se han asociado a trombosis de senos venosos cerebrales en el tratamiento del mieloma^{55,56}. En el tratamiento del cáncer de mama, la hormonoterapia con tamoxifeno se ha asociado a fenómenos de trombosis venosa tanto en extremidades como de senos ve-

nosos cerebrales⁵⁷⁻⁶⁰. La miocardiopatía dilatada de la adriamicina puede conducir a ictus de causa embólica⁶¹, y a largo plazo se conoce un exceso de ictus entre supervivientes de linfomas atribuido al efecto de la quimioterapia, probablemente la doxorubicina, potenciada por la radioterapia en el tórax y condicionando una miocardiopatía²². Por último, las eritropoyetinas son ampliamente utilizadas en pacientes oncológicos o enfermos renales, y debido a su capacidad de inducir eritrocitosis, también pueden producir trombosis de senos venosos cerebrales⁶².

Síndrome confusional por fármacos

Se trata de una de las RAM más frecuentes. Muchas veces no son claramente atribuibles a un solo fármaco sino a un conjunto de ellos, generalmente combinaciones de psicofármacos o de psicofármacos con analgésicos opiodes. Habitualmente no constituyen neurocatástrofes de una forma directa, excepto quizá en los síndromes por privación a fármacos, generalmente opiáceos y benzodiazepinas, y los síndromes neuroléptico y serotoninérgico malignos que pueden revestir gran gravedad e incluso mortalidad.

Sin embargo, un síndrome confusional *per se* se asocia ya a una mortalidad intrahospitalaria elevada del 1-8%⁶³. Los mecanismos de aumento de mortalidad son múltiples ya que pueden predisponer a la broncoaspiración, a caídas y traumatismos diversos que conllevan una morbimortalidad indirecta. Las UCI con frecuencia tienen pacientes con síndrome confusional agudo que es un factor de riesgo para prolongar la estancia y aumentar la mortalidad^{64,65}. Los fármacos son uno de los factores de riesgo para el síndrome confusional en las UCI⁶⁶. Igualmente, la causa del síndrome confusional rara vez sigue la simple relación unívoca, de modo que el delirium intrahospitalario fue inducido por fármacos claramente en un 17% y fue de etiología múltiple, con algún papel para los fármacos, en un 47% según un estudio⁶³. En poblaciones geriátricas, el síndrome confusional tiene causa farmacológica entre un 12 y un 39% de los casos⁶⁷⁻⁶⁹.

Los fármacos pueden producir trastornos cognitivos sutiles y simular el deterioro cognitivo de una demencia o producir cuadros más subagudos con alteración de la atención y del nivel de conciencia y producir un cuadro confusional agudo o delirium⁷⁰. No los consideraré neurocatástrofe ni los trataré en detalle, pero recordaré de nuevo que pueden constituir una neurocatástrofe farmacológica indirecta.

Epilepsia por fármacos

Múltiples fármacos, incluidos los anticomiciales, pueden desencadenar crisis epilépticas e incluso un estatus epiléptico, lo que constituye una neurocatástrofe genuina. Además, es importante el papel de la supresión de antiepilépticos como causa de estatus epiléptico, siendo esto especialmente relevante para el caso del fenobarbital o las benzodiazepinas. La supresión de fármacos antiepilépticos puede desencadenar crisis en epilépticos y en personas que nunca habían sufrido ataques⁷¹.

Los fármacos antiepilépticos pueden empeorar las crisis e incluso precipitar un estatus epiléptico mediante dos me-

canismos fundamentales. Unas veces con niveles tóxicos del fármaco, lo que se ha descrito sobre todo con la fenitoína de manera repetida desde los inicios de su uso en la clínica⁷²⁻⁷⁵, aunque también con el fenobarbital⁷⁶ y la carbamazepina⁷⁷. Otras veces es el uso, adecuado en dosis, pero en un síndrome epiléptico inadecuado, como es el caso de la carbamazepina, agravando epilepsias generalizadas (ausencias, mioclónicas, atónicas y tónicas) e incluso induciendo el estatus epiléptico⁷⁸.

Los antidepresivos tricíclicos se conocen como un agravante de epilepsia en el rango terapéutico⁷⁹ y las crisis son una manifestación frecuente de la intoxicación aguda⁸⁰. Los antipsicóticos, especialmente la clozapina, tienen riesgo de inducir crisis de manera dependiente de la dosis, aunque en general no se asocian tampoco al desarrollo de un estatus epiléptico. De entre los antibióticos, los betalactámicos (especialmente las cefalosporinas y los carbapenems)^{81,82}, las fluoroquinolonas⁸³ y la isoniazida se asocian a inducción de crisis. Las cefalosporinas, especialmente la cefepima y la ceftacídima⁸⁴, producen ocasionalmente estatus epiléptico no convulsivo^{85,86}. Se trata generalmente de casos en los que se utilizan dosis elevadas en relación con un mal ajuste para la insuficiencia renal, pero también se produce en rango normal de dosis. También son frecuentes con los carbapenems, y entre éstos el imipenem es el de mayor riesgo de inducir crisis. Un ensayo clínico para el tratamiento con imipenem de la meningitis bacteriana se suspendió al encontrar un 33% de incidencia de ataques epilépticos⁸⁷. La isoniazida, además de producir otras reacciones adversas inducidas por fármacos bien conocidas (neuropatía óptica, neuropatía periférica, encefalopatía), puede desencadenar un estatus epiléptico sensible a la administración de piridoxina⁸⁸.

Los antineoplásicos pueden inducir un estatus epiléptico en el contexto de encefalopatía, como es el caso del cisplatino⁸⁹ o la ifosfamida⁹⁰.

El estatus epiléptico, de hecho, en un 10% de los casos es inducido por un fármaco⁹¹.

Encefalopatía farmacológica estructural

En algunos casos los fármacos producen un daño en el cerebro de naturaleza no vascular, en el sentido clásico de obstrucción venosa o arterial, sino por mecanismos tóxicos sobre la célula neuronal y glía o alteración de la barrera hematoencefálica. Ejemplo típico es la encefalopatía reversible posterior, un cuadro caracterizado por la presencia de cefalea, trastornos visuales, crisis y alteración del nivel de conciencia descrito inicialmente en el contexto de insuficiencia renal, hipertensión e inmunosupresión⁹², para el cual se ha encontrado posteriormente relación con multitud de fármacos incluyendo bloqueadores de las inmunofilinas⁹³⁻⁹⁵, cisplatino^{89,96}, inmunoglobulinas intravenosas⁹⁷, y una lista cada vez mayor de fármacos⁹⁸.

La ifosfamida, un análogo de la ciclofosfamida, produce con gran frecuencia (10-25%) una encefalopatía, posiblemente relacionada con el metabolito cloracetaldehído, que rara vez es mortal⁹⁹. Probablemente responda al tratamiento con azul de metileno y diazepam.

El metotrexato presenta neurotoxicidad en estadios agudo, subagudo y crónico¹⁰⁰. Un 10% de las inyecciones intra-

tecales se asocia a meningitis aséptica, y las sobredosis por esta vía pueden ser mortales. Se asume que de forma aguda la neurotoxicidad no se evidencia en la neuroimagen, pero la resonancia magnética (RM) por difusión ya detecta anomalías¹⁰¹. De forma subaguda, el metotrexato puede producir el síndrome de encefalopatía reversible posterior comentado anteriormente que a veces no es tan reversible¹⁰². La susceptibilidad a la neurotoxicidad del metotrexato podría estar relacionada con un polimorfismo del metabolismo de la metionina¹⁰³⁻¹⁰⁵.

De forma crónica, el metotrexato, especialmente si se asoció a radioterapia, da lugar a una leucoencefalopatía progresiva, generalmente en el rango de dosis utilizado en oncología pero con casos descritos a dosis bajas orales como las usadas para tratar la artritis reumatoide¹⁰⁶.

También se ha descrito con el metotrexato, el 5-fluorouracilo (5-FU) y sus análogos (capecitabina y carmofur) una leucoencefalopatía subaguda con presentación ictal o *stroke-like*¹⁰⁷. Esta encefalopatía tiene un curso parcialmente reversible, aunque en algunas secuencias de RM las lesiones son más persistentes¹⁰⁷. Clínicamente, se manifiesta en unos días o semanas de la quimioterapia con signos focales hemisféricos y de tronco, a veces bilaterales y a veces con alteración del nivel de conciencia. En general, se produce la resolución completa del cuadro entre varias horas y una semana.

Con el 5-FU y en pacientes deficitarios en dihidropirimidina deshidrogenasa¹⁰⁸ se desarrolla una encefalopatía severa con crisis que podría responder a timidina intravenosa¹⁰⁹. La capecitabina, análogo del 5-FU, también puede producir una encefalopatía con lesiones en la RM localizadas en el cuerpo calloso¹¹⁰.

Aunque ya en desuso, las dosis altas de BCNU o su uso intracarotídeo en el tratamiento de gliomas con frecuencia producían una grave encefalopatía^{111,112}.

De forma análoga a la encefalopatía por metotrexato se ha descrito para éste y para la citarabina intratecal una mielopatía subaguda que puede cursar con paraplejía incluyendo dependencia de ventilador mecánico y fallecimiento del paciente¹¹³. En estudios de RM se han descrito cambios generalmente en la sustancia blanca¹¹⁴.

Trastornos neuromusculares por fármacos

Fármacos y miastenia grave. Bloqueo neuromuscular prolongado

Hay fármacos, fundamentalmente los aminoglucósidos, capaces de bloquear la transmisión neuromuscular, aunque rara vez manifiestan su efecto aisladamente sino asociados a otros fármacos (relajantes musculares, antiarrítmicos), en el caso de enfermos miasténicos o produciendo un síndrome de Barther con hipocalcemia e hipomagnesemia a nivel renal^{115,116}, y produciéndose parálisis por los trastornos metabólicos asociados.

La lista de posibles fármacos agravantes de una miastenia grave es extensa y muchos de los fármacos incluidos lo están con escaso respaldo en la literatura médica^{117,118}. A efectos prácticos, debemos considerar a los esteroides, los aminoglucósidos, la cloroquina y los anticolinesterásicos

como los más capaces de empeorar e incluso inducir *per se* una crisis miasténica^{117,118}, y por ello son los más potencialmente neurocatástrofes. Sin embargo, exceptuando quizá el interferón alfa, la D-penicilamina y la toxina botulínica, tal vez no sea razonable privar de ningún fármaco a los pacientes miasténicos en los que claramente tenga indicación¹¹⁸.

Polineuropatías y síndrome de Guillain-Barré

Las polineuropatías por fármacos generalmente tienen una clínica de predominio sensitivo y rara vez la participación motora es lo bastante severa como para constituir una neurocatástrofe por su rapidez o irreversibilidad.

Entre los fármacos que pueden producir una polineuropatía motora severa cabe señalar la amiodarona, que generalmente produce una afectación sensitivomotora distal crónica, pero a veces puede suceder de forma sólo motora en incluso subaguda¹¹⁹. El tacrólimus produce una polineuropatía desmielinizante crónica severa^{120,121} en 5 de cada 1.000 expuestos, pero en algún caso se comporta de forma aguda¹²². La nitrofurantoína es un fármaco con reacciones adversas muy frecuentes¹²³. En el caso de la neuropatía periférica, aunque infrecuente, la nitrofurantoína produce una afectación sensitivomotora axonal que puede ser severa y, sobre todo, irreversible¹²⁴.

Se describieron varios casos de síndrome de Guillain-Barré en pacientes que recibían gangliósidos intramusculares, y esto motivó la retirada de estos fármacos. Sin embargo, no está claro si efectivamente estos fármacos tenían una asociación real¹²⁵⁻¹²⁷. Tampoco ha sido concluyente la asociación entre vacunación y síndrome de Guillain-Barré salvo en el caso de la vacunación para la gripe porcina en Estados Unidos el año 1976^{128,129}. Más recientemente, se han descrito casos de síndrome de Guillain-Barré en asociación con tratamientos con anti-factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), como el infliximab, etanercept y adalimumab, utilizados sobre todo en el tratamiento de artritis reumatoide¹³⁰.

Entre los fármacos utilizados en la quimioterapia del cáncer es frecuente la polineuropatía, pero rara vez es severa. Con el arabinósido de citosina (Ara-C) se han descrito casos aislados de polineuropatía desmielinizante severa¹³¹⁻¹³³. Los alcaloides de la vinca producen una polineuropatía sensitivomotora que a veces ha resultado severa, especialmente en pacientes con una polineuropatía previa¹³⁴⁻¹³⁸ tipo Charcot-Marie-Tooth.

Miopatías

Los fármacos pueden dañar al músculo mediante diversos mecanismos, como alteración de los electrolitos, mecanismos inmunoalérgicos, actuación sobre los microtúbulos o sobre la síntesis proteica^{139,140}. Los esteroides son la causa más frecuente de miopatía inducida por fármacos, pero excepcionalmente suponen una neurocatástrofe, acaso en el contexto de coadyuvante en la miopatía del enfermo crítico o miopatía aguda cuadripléjica¹³⁹. La colchicina puede producir, especialmente en pacientes con insuficiencia renal previa, una miopatía severa¹⁴¹. En casos excepcionales, las estatinas y la colchicina en combinación han producido mio-

patía severa con rabdomiólisis¹⁴²⁻¹⁴⁶. La hidroxiclороquina puede producir una miopatía y existen 2 casos de insuficiencia respiratoria secundaria^{147,148}. Se ha descrito en niños una rabdomiólisis grave con afectación miocárdica en relación con el propofol¹⁴⁹. Para vez las inmunofilinas ciclosporina y tacrólimus producen una miopatía necrosante¹⁴⁰.

La hipertermia maligna es una enfermedad sintomática solamente con la exposición a gases anestésicos halogenados (halotano, enflurano, isoflurano) y a relajantes musculares tipo succinilcolina. Se trata de una neurocatástrofe genuina que produce un cuadro de hipertermia, rigidez muscular, rabdomiólisis y disautonomía con taquicardia e inestabilidad hemodinámica^{150,151}. Puede ser mortal si no se identifica y trata precozmente. Generalmente se produce en la inducción anestésica o en las 24 h posteriores. Se hereda como un rasgo autosómico dominante relacionado con diversas mutaciones en el gen del receptor de la rianodina, implicada en el trasiego del calcio desde el retículo endoplásmico, aunque existen casos esporádicos y heterogeneidad genética. La enfermedad es asimismo alélica con el central *core* y diversas patologías animales¹⁵¹. Su manejo consiste en la detección precoz para detener el procedimiento anestésico y administrar, además del tratamiento sintomático, dantroleno.

Trastornos del movimiento catastróficos por fármacos

Deberemos considerar en este grupo el síndrome neuroléptico maligno y el síndrome serotoninérgico en el caso de trastornos inducidos por la administración de fármacos y el síndrome de acinesia aguda-hipertermia en el paciente parkinsoniano privado de fármacos dopaminérgicos. Se trata de cuadros que comparten la hipertermia, rigidez muscular y alteración del nivel de conciencia, además de ser inducidos por fármacos, pero difieren en otras manifestaciones clínicas. Otra situación catastrófica es la de la distonía laríngea inducida por fármacos, que puede conducir a una insuficiencia respiratoria.

Síndrome neuroléptico maligno

Su descripción coincide prácticamente con el inicio del uso del haloperidol desarrollado por Jansen en 1957 cuando en Francia Delay describe el "*syndrome malin des neuroleptiques*"¹⁵², aunque otros autores ya habían descrito cuadros similares con el uso de la clorpromacina¹⁵³. Se trata de un trastorno inducido por fármacos que se desarrolla en el transcurso de pocos días en relación con dosis elevadas, rápido escalado de dosis o asociación de un segundo fármaco en pacientes tratados con neurolépticos^{154,155}, contribuyendo a su desarrollo la deshidratación, la agitación y la fatiga física. Se estima una frecuencia del 0,2%¹⁵⁶. Su gravedad es variable, o, dicho de otra manera, se puede observar en distintos pacientes o en la evolución de un caso concreto la transición entre diferentes estadios. Con toda seguridad, la mejor fase para tratar este síndrome es antes de que siquiera cumpla los criterios diagnósticos, lo que está conduciendo a una reducción de la incidencia del mismo. La forma evolucionada del cuadro constituye una auténtica

neurocatástrofe. La mortalidad en esos casos es elevada y relacionada con neumonía y otras infecciones, coagulación intravascular diseminada, embolia pulmonar y trastornos de la función cardíaca y del control de la presión arterial. En las formas desarrolladas del cuadro se produce una intensa rigidez muscular, alteración del nivel de conciencia llegando al coma, hipertermia hasta 40 °C, aumento de la creatinasa (CK), rhabdomiólisis, acidosis metabólica y fallo renal. Existen criterios diagnósticos^{156,157} basados en la combinación de signos mayores como hipertermia, rigidez muscular y aumento de CK, y menores que incluyen alteración del nivel de conciencia, taquicardia, taquipnea o hipoxia, temblor, sialorrea, diaforesis, incontinencia, mioglobinuria, leucocitosis y acidosis metabólica. El tratamiento consiste siempre en la retirada de los neurolépticos y en medidas de sostén, fundamentalmente hidratación, enfriamiento físico y control de los trastornos metabólicos, además de la profilaxis de complicaciones (embolia pulmonar, broncoaspiración)¹⁵⁸. Adicionalmente, pueden ser eficaces medidas basadas en la fisiopatología del cuadro, como el uso de agonistas dopaminérgicos, fundamentalmente bromocriptina o amantadina, aunque algún autor considera que este último fármaco podría incluso prolongar el cuadro¹⁵⁹. También se han empleado las benzodiazepinas en formas leves. El dantroleno se ha descrito también como eficaz. Otra opción es la terapia electroconvulsiva, especialmente en los casos en que la recuperación se demora más allá de 48 h^{160,161}.

Síndrome de acinesia aguda-hipertermia en Parkinson

Se trata de un proceso bastante similar al síndrome neuroléptico maligno que sucede en enfermos de Parkinson y parkinsonismos como consecuencia de la reducción rápida de la medicación dopaminérgica (levodopa y agonistas)¹⁶². Comparte los síntomas de hipertermia, rigidez, alteración del estado mental, diaforesis y sialorrea, taquicardia, hipertensión, aumento de CK y acidosis metabólica. Tiene riesgo mortal derivado de las mismas complicaciones que el síndrome neuroléptico maligno. El tratamiento se basa igualmente en las medidas de sostén y en este caso, además, en la instauración del tratamiento con levodopa que a veces será necesario administrar por sonda nasogástrica o duodenal. Se pueden utilizar igualmente agonistas parenterales como la apomorfina. Hay algún caso aislado tratado con esteroides e igualmente puede tener algún papel el dantroleno. Igual que para el síndrome neuroléptico maligno, se ha descrito la eficacia de la terapia electroconvulsiva^{161,163}.

Síndrome serotoninérgico maligno

Guarda con los 2 anteriores cierta semejanza y comparte con ellos el diagnóstico diferencial de otros procesos que cursan con rigidez e hipertermia como la intoxicación por anticolinérgicos, el choque de calor, infección del SNC, tétanos y otros¹⁶⁴.

El desencadenante es la asociación de fármacos; generalmente un ISRS y otro fármaco con efecto serotoninérgico como los tricíclicos, el dextrometorfano, el tramadol o un IMAO. También se ha descrito con un solo fármaco en dosis

terapéuticas y con frecuencia en la intoxicación con ISRS o el uso de drogas de abuso, como MDMA.

El diagnóstico se hace con la presentación de 3 de los siguientes síntomas: alteración del estado mental, agitación, temblor, escalofríos, mioclonus, hiperperistaltismo y diarrea, aumento de los reflejos miotáticos y clonus¹⁶⁵. El manejo consiste básicamente en eliminar el agente causal y medidas de sostén. Las benzodiazepinas son útiles para la agitación y en casos severos se pueden utilizar, además, los antagonistas 5-HT_{2a}, como la ciproheptadina¹⁶⁵.

Reacciones distónicas agudas

La distonía aguda farmacológica es un problema que frecuentemente motiva consulta en los servicios de urgencias dado su inicio abrupto, aunque rara vez constituye una neurocatástrofe¹⁶⁶. Sin embargo, la distonía laríngea farmacológica puede suponer un riesgo vital¹⁶⁷⁻¹⁷³ por el compromiso de la vía aérea. En algunos casos, la respuesta al tratamiento anticolinérgico puede evitar una traqueotomía^{168,173}.

Enfermedades infecciosas e inflamatorias por fármacos

El tratamiento con fármacos inmunosupresores conlleva un riesgo de facilitar infecciones de manera global y, en especial, las llamadas oportunistas, así como de facilitar el desarrollo de neoplasias a largo plazo y desencadenar patologías autoinmunes.

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una enfermedad de la sustancia blanca cerebral agresiva y asociada a la reactivación del virus JC en los oligodendrocitos. Se conocía como una rareza que afectaba a enfermos inmunodeprimidos por neoplasias hematológicas o en pacientes tuberculosos o sarcoidóticos. Posteriormente, la pandemia del sida aumentó llamativamente el número de casos hasta que las terapias antirretrovirales han mejorado el control de la enfermedad (aunque la LMP no ha reducido tanto su incidencia como otras infecciones oportunistas). Actualmente se están describiendo muchos casos en el contexto de terapias biológicas con anticuerpos monoclonales (AM). El rituximab en un AM que bloquea la proliferación de los linfocitos B actuando sobre el CD20. Se han descrito al menos 76 casos de LMP por rituximab fundamentalmente en pacientes oncohematológicos, pero en 5 casos en patología autoinmune¹⁷⁴. Tras indicarse en el tratamiento de la artritis reumatoide, otros 3 casos de LMP han aparecido¹⁷⁵.

El segundo AM implicado es el natalizumab, un AM dirigido contra la α -integrina que evita la emigración de linfocitos T a través de la barrera hematoencefálica. Se han descrito en los ensayos clínicos realizados en esclerosis múltiple 2 casos de LMP^{176,177} y un tercero en un paciente con enfermedad de Crohn¹⁷⁸, lo cual dio lugar a la suspensión temporal cautelar del fármaco y en la nueva comercialización se añadió la necesidad de especial control de esta complicación. Tras la reintroducción del fármaco en julio de 2006, y hasta enero de 2010, se ha informado de otros 31 casos de LMP¹⁷⁹, y se estima un riesgo de 1,3/ 1.000 para los pacientes que han recibido al menos 24 infusiones.

El efalizumab, un AM contra el CD11a implicado en la migración endotelial leucocitaria, se indicó como tratamiento en casos de psoriasis severa. Tras la aparición de 3 casos de LMP, se retiró del mercado en mayo de 2009¹⁷⁴.

En pacientes oncohematológicos y trasplantados también se conoce la relación entre inmunosupresión y LMP, probablemente en relación con el uso de antagonistas de purinas. Recientemente se ha incorporado en la ficha técnica la relación entre micofenolato y LMP¹⁸⁰.

El infliximab, otro AM contra el TNF- α utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn, se ha relacionado con la reactivación de una tuberculosis incluyendo casos de meningitis¹⁸¹. Está menos claro el papel de los corticoides en la reactivación de la tuberculosis y se sugiere el umbral de los 15 mg/ día de prednisona¹⁸².

Conclusiones

Las manifestaciones neurológicas de las RAM son muy frecuentes. Su conocimiento es fundamental tanto para llevar a cabo acciones preventivas que reduzcan su incidencia como para conseguir un diagnóstico precoz que minimice el impacto sobre la salud del paciente. Los nuevos fármacos utilizados en oncología y enfermedades autoinmunes suponen un reto dado sus novedosos y específicos mecanismos de acción, su gran eficacia y su uso en pacientes tremendamente complejos por sus enfermedades de base y por el uso habitual de politerapia.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Safety of Medicines. A Guide to Detecting and Reporting Adverse Drug Reactions - Why Health Professionals Need to Take Action. Medicines Publications and Documentations 2002. [Consulta: 28 abril 2010]. Disponible en: <http://www.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2992e/#Jh2992e>
2. Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med*. 2004;140:795-801.
3. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother*. 2008;42:1017-25.
4. Gómez-Ontañón E, Fernández-Quintana E, Requena G, García-Saiz MM, Boada JN. Ausencia de notificación al "sistema español de farmacovigilancia" de las reacciones adversas por fármacos comunicadas en la LII reunión anual de la SEN y publicadas en la revista "Neurología" entre 2000-2001. *Resumen. Neurología*. 2001;16:49.
5. Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Arch Intern Med*. 2007;167:1752-9.
6. Van der Hooft CS, Dieleman JP, Smees C, Aarnoudse AJ, Verhamme KM, Stricker BH, et al. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a population-based cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17:365-71.
7. Firmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ*. 2004;329:15-9.
8. Muehlberger N, Schneeweiss S, Hasford J. Adverse drug reaction monitoring: cost and benefit considerations. Part I: frequency of adverse drug reactions causing hospital admissions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1997;6 Suppl 3:S71-7.
9. Fughead EE, Gilbert AL, Fmrose JG, Sansom LN. Drug related hospital admissions: a review of Australian studies published 1988-1996. *Med J Aust*. 1998;168:405-8.
10. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:1200-5.
11. Beijer HJ, De Blaey CJ. Hospitalizations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*. 2002;24:46-54.
12. Schneeweiss S, Hasford J, Gottler M, Hoffmann A, Riethling AK, Avorn J. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;58:285-91.
13. Wiffen P, Gill M, Edwards J, Moore A. Adverse drug reactions in hospital patients. A systematic review of the prospective and retrospective studies. *Bandolier*. 2002. [Consulta: 29 abril 2010]. Disponible en: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/band101/b101-4.html>
14. Kanjanarat P, Winterstein AG, Johns TE, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R, Segal R. Nature of preventable adverse drug events in hospitals: a literature review. *Am J Health Syst Pharm*. 2003;60:1750-9.
15. Denham MJ. Adverse drug reactions. *Br Med Bull*. 1990;46:53-62.
16. Hanlon JT, Schmadder KE, Koronkowski MJ, Weinberger M, Landsman PB, Samsa GP, et al. Adverse drug events in high risk older outpatients. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45:945-8.
17. Patel H, Bell D, Molokhia M, Srishanmuganathan J, Patel M, Car J, et al. Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998-2005. *BMC Clin Pharmacol*. 2007;7:9.
18. Cresswell KM, Fernando B, McKinstry B, Sheikh A. Adverse drug events in the elderly. *Br Med Bull*. 2007;83:259-74.
19. Thuermann PA, Windecker R, Steffen J, Schaefer M, Tenter U, Reese E, et al. Detection of adverse drug reactions in a neurological department: comparison between intensified surveillance and a computer-assisted approach. *Drug Saf*. 2002;25:713-24.
20. Grenouillet-Delacré M, Verdoux H, Moore N, Haramburu F, Miremont-Salame G, Etienne G, et al. Life-threatening adverse drug reactions at admission to medical intensive care: a prospective study in a teaching hospital. *Intensive Care Med*. 2007;33:2150-7.
21. Sexton JB, Thomas EJ, Helmreich RL. Error, stress, and teamwork in medicine and aviation: cross sectional surveys. *BMJ*. 2000;320:745-9.
22. Moser EC, Noordijk EM, van Leeuwen FE, le CS, Baars JW, Thomas J, et al. Long-term risk of cardiovascular disease after treatment for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2006;107:2912-9.
23. Bluhm EC, Fonckers C, Hayashi RJ, Neglia JP, Mertens AC, Stovall M, et al. Cause-specific mortality and second cancer incidence after non-Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood*. 2008;111:4014-21.
24. Nester TM, Hale LS. Effectiveness of a pharmacist-acquired medication history in promoting patient safety. *Am J Health Syst Pharm*. 2002;59:2221-5.
25. Tam VC, Knowles SR, Cornish PL, Fine N, Marchesano R, Etchells EE. Frequency, type and clinical importance of medica-

- tion history errors at admission to hospital: a systematic review. *CMAJ*. 2005;173:510-5.
26. Gállego J, Delgado G, Soriano G, Villanueva JA. Fármacos y patología cerebrovascular. En: Martí Masso JF, Anciones B, editores. *Alteraciones neurológicas inducidas por fármacos*. Madrid: Ediciones Ergón; 1993. p. 61-75.
 27. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133 Suppl 6:S257-98.
 28. Hart RG, Benavente O, Pearce LA. Increased risk of intracranial hemorrhage when aspirin is combined with warfarin: A meta-analysis and hypothesis. *Cerebrovasc Dis*. 1999;9:215-7.
 29. Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P, Kissela B, Kleindorfer D, Moomaw CJ, et al. Long-term mortality after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2006;66:1182-6.
 30. Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P, Kissela BM, Kleindorfer D, Moomaw CJ, et al. Location and outcome of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2006;5:197-201.
 31. Flaherty ML, Tao H, Haverbusch M, Sekar P, Kleindorfer D, Kissela B, et al. Warfarin use leads to larger intracerebral hematomas. *Neurology*. 2008;71:1084-9.
 32. Flaherty ML, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwell K, Sekar P, et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2007;68:116-21.
 33. Gonugunta V, Buxton N. Warfarin and chronic subdural haematomas. *Br J Neurosurg*. 2001;15:514-7.
 34. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet*. 1994;343:311-22.
 35. Smoons ML, Maggioni AP, Knatterud G, Leimberger JD, De JP, Van DR, et al. Individual risk assessment for intracranial haemorrhage during thrombolytic therapy. *Lancet*. 1993;342:1523-8.
 36. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, Von KR, Broderick JP, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004;363:768-74.
 37. Martí-Fàbregas J, Bravo Y, Cocho D, Martí-Vilalta JL, Az-Manera J, San RL, et al. Frequency and predictors of symptomatic intracerebral hemorrhage in patients with ischemic stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator outside clinical trials. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23:85-90.
 38. Rey A, Martí-Vilalta JL. Enfermedad cerebrovascular iatrogénica. *Rev Neurol*. 1995;23:S131-46.
 39. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Broderick JP, Brott T, Feldmann E, et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med*. 2000;343:1826-32.
 40. Lake CR, Gallant S, Masson E, Miller P. Adverse drug effects attributed to phenylpropanolamine: a review of 142 case reports. *Am J Med*. 1990;89:195-208.
 41. Phenylpropanolamine Advisory. Food and Drug Administration 2000 November 6. [Consulta: 16 noviembre 2009]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PublicHealthAdvisories/ucm052239.htm>
 42. Morgenstern LB, Viscoli CM, Kernan WN, Brass LM, Broderick JP, Feldmann E, et al. Use of Ephedra-containing products and risk for hemorrhagic stroke. *Neurology*. 2003;60:132-5.
 43. Cantu C, Arauz A, Murillo-Bonilla LM, López M, Barinagarrementeria F. Stroke associated with sympathomimetics contained in over-the-counter cough and cold drugs. *Stroke*. 2003;34:1667-72.
 44. Chen C, Biller J, Willing SJ, López AM. Ischemic stroke after using over the counter products containing ephedra. *J Neurol Sci*. 2004;217:55-60.
 45. Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, Singhal AB. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med*. 2007;146:34-44.
 46. Call GK, Fleming MC, Sealton S, Levine H, Kistler JP, Fisher CM. Reversible cerebral segmental vasoconstriction. *Stroke*. 1988;19:1159-70.
 47. Henry PY, Larre P, Aupy M, Lafforgue JL, Orgogozo JM. Reversible cerebral arteriopathy associated with the administration of ergot derivatives. *Cephalalgia*. 1984;4:171-8.
 48. Le CP, Woimant F, Rbugemont D, Sanson M, Laplane D, Hagenau M, et al. Angiopathies cérébrales bénignes et phenylpropanolamine. *Rev Neurol (Paris)*. 1988;144:295-300.
 49. Paroque HG, Jr., Tesfa G, Purdy P. Postpartum cerebral angiopathy. Is there a role for sympathomimetic drugs? *Stroke*. 1993;24:2108-10.
 50. Rogers LR. Cerebrovascular complications in cancer patients. *Neurol Clin*. 2003;21:167-92.
 51. Gugliotta L, Mazzucconi MG, Leone G, Mattioli-Belmonte M, Defazio D, Annino L, et al. Incidence of thrombotic complications in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia receiving L-asparaginase during induction therapy: a retrospective study. The GIMEMA Group. *Eur J Haematol*. 1992;49:63-6.
 52. Urban C, Sager WD. Intracranial bleeding during therapy with L-asparaginase in childhood acute lymphocytic leukemia. *Eur J Pediatr*. 1981;137:323-7.
 53. Gordon LI, Kwaan HC. Thrombotic microangiopathy manifesting as thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome in the cancer patient. *Semin Thromb Hemost*. 1999;25:217-21.
 54. Kwaan HC, Gordon LI. Thrombotic microangiopathy in the cancer patient. *Acta Haematol*. 2001;106:52-6.
 55. Lenz RA, Saver J. Venous sinus thrombosis in a patient taking thalidomide. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18:175-7.
 56. Hazarika M, Böck E, Williams G, Dagher R, Sridhara R, Booth B, et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone for the treatment of multiple myeloma after one prior therapy. *Oncologist*. 2008;13:1120-7.
 57. Masjuan J, Pardo J, Callejo JM, Andrés MT, Alwell K, et al. Tamoxifen: a new risk factor for cerebral sinus thrombosis. *Neurology*. 2004;62:334-5.
 58. Akdal G, Donmez B, Cakmakci H, Yener GG. A case with cerebral thrombosis receiving tamoxifen treatment. *Eur J Neurol*. 2001;8:723-4.
 59. Meyer MA. Cerebral sinus thrombosis with tamoxifen. *Neurology*. 2001;57:2150.
 60. Finelli PF, Schauer PK. Cerebral sinus thrombosis with tamoxifen. *Neurology*. 2001;56:1113-4.
 61. Schachter S, Freeman R. Transient ischemic attack and adriamycin cardiomyopathy. *Neurology*. 1982;32:1380-1.
 62. Finelli PF, Carley MD. Cerebral venous thrombosis associated with epoetin alpha therapy. *Arch Neurol*. 2000;57:260-2.
 63. Francis J, Martin D, Kapoor WN. A prospective study of delirium in hospitalized elderly. *JAMA*. 1990;263:1097-101.
 64. Ely EW, Gautam S, Margolin R, Francis J, May L, Speroff T, et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med*. 2001;27:1892-900.
 65. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, Jr., et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*. 2004;291:1753-62.
 66. Quimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med*. 2007;33:66-73.

67. Rudberg MA, Pompei P, Foreman MD, Ross RE, Cassel CK. The natural history of delirium in older hospitalized patients: a syndrome of heterogeneity. *Age Ageing*. 1997;26:169-74.
68. Inouye SK. The dilemma of delirium: clinical and research controversies regarding diagnosis and evaluation of delirium in hospitalized elderly medical patients. *Am J Med*. 1994;97:278-88.
69. Moore AR, O'Keeffe ST. Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs Aging*. 1999;15:15-28.
70. Meador KJ. Cognitive side effects of medications. *Neurol Clin*. 1998;16:141-55.
71. Perucca E. Seizures provoked by antiepileptic drugs and by other medications. *Neurologia*. 2001;16 Suppl 2:S43-51.
72. Osorio I, Reed RC. Treatment of refractory generalized tonic-clonic status epilepticus with pentobarbital anesthesia after high-dose phenytoin. *Epilepsia*. 1989;30:464-71.
73. Levy LL, Fenichel GM. Diphenylhydantoin activated seizures. *Neurology*. 1965;15:716-22.
74. Patel H, Orichton JU. The neurologic hazards of diphenylhydantoin in childhood. *J Pediatr*. 1968;73:676-84.
75. Stilman N, Masdeu JC. Incidence of seizures with phenytoin toxicity. *Neurology*. 1985;35:1769-72.
76. Marioni P, Galletti F, Brinciotti M, Pelliccia A. Stato di male non-convulsivo in rapporto a intossicazione da fenobarbital. *Minerva Pediatr*. 1987;39:865-8.
77. Weaver DF, Camfield P, Fraser A. Massive carbamazepine overdose: clinical and pharmacologic observations in five episodes. *Neurology*. 1988;38:755-9.
78. Thomas P, Valton L, Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*. 2006;129 Pt 5:1281-92.
79. Jick H, Dinan BJ, Hunter JR, Stergachis A, Ronning A, Perera DR, et al. Tricyclic antidepressants and convulsions. *J Clin Psychopharmacol*. 1983;3:182-5.
80. Crome P. Tricyclic antidepressant poisoning. *Br Med J*. 1979;1:1080-1.
81. Calandra G, Lydick E, Carrigan J, Weiss L, Guess H. Factors predisposing to seizures in seriously ill infected patients receiving antibiotics: experience with imipenem/cilastatin. *Am J Med*. 1988;84:911-8.
82. Eng RH, Munsif AN, Yangco BG, Smith SM, Chmel H. Seizure propensity with imipenem. *Arch Intern Med*. 1989;149:1881-3.
83. Owens RC, Jr., Ambrose PG. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis*. 2005;41:S144-57.
84. Chow KM, Szeto CC, Hui AC, Wong TY, Li PK. Retrospective review of neurotoxicity induced by cefepime and ceftazidime. *Pharmacotherapy*. 2003;23:369-73.
85. Saurina A, Vera M, Pou M, López PJ, Darnell A, Campistol JM, et al. Estatus epiléptico no convulsivo secundario a cefepima a dosis ajustadas en enfermos con insuficiencia renal crónica. *Nefrología*. 2000;20:554-8.
86. Klon AD, Kallsen J, Cowl CT, Nauseef WM. Ceftazidime-related nonconvulsive status epilepticus. *Arch Intern Med*. 1994;154:586-9.
87. Wong VK, Wright HT, Jr., Ross LA, Mason WH, Inderlied CB, Kim KS. Imipenem/cilastatin treatment of bacterial meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1991;10:122-5.
88. Tajender V, Saluja J. INH induced status epilepticus: response to pyridoxine. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2006;48:205-6.
89. Steeghs N, de Jongh FE, Sillevs Smitt PA, van den Bent MJ. Cisplatin-induced encephalopathy and seizures. *Anticancer Drugs*. 2003;14:443-6.
90. Kilickap S, Cakar M, Onal IK, Tufan A, Akoglu H, Aksoy S, et al. Nonconvulsive status epilepticus due to ifosfamide. *Ann Pharmacother*. 2006;40:332-5.
91. Lowenstein DH. Status epilepticus: an overview of the clinical problem. *Epilepsia*. 1999;40:S3-8.
92. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med*. 1996;334:494-500.
93. Bechstein WO. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transpl Int*. 2000;13:313-26.
94. Wijdicks EF. Neurotoxicity of immunosuppressive drugs. *Liver Transpl*. 2001;7:937-42.
95. Marinas AA, Gutiérrez-Gutiérrez G, Carrera GN. Encefalopatía posterior reversible producida por tacrólimus. *Neurología*. 2005;20:379.
96. Poman LM, de RP, Ioli P, García-Saiz E. Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible por cisplatino: presentación de un caso. *Rev Neurol*. 2005;41:573-4.
97. Mathy I, Gille M, Van RF, Delbecq J, Depre A. Neurological complications of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy: an illustrative case of acute encephalopathy following IVIg therapy and a review of the literature. *Acta Neurol Belg*. 1998;98:347-51.
98. Alaña M, Navarro M, Pascual J. Leucoencefalopatía posterior reversible: la lista de culpables aumenta. *Neurología*. 2008;23:137-8.
99. Merimsky O, Inbar M, Feider-Growwasser I, Scharf M, Chaitchik S. Ifosfamide-related acute encephalopathy: clinical and radiological aspects. *Eur J Cancer*. 1991;27:1188-9.
100. Plotkin SR, Wen PY. Neurologic complications of cancer therapy. *Neurol Clin*. 2003;21:279-318.
101. Kuker W, Bader P, Herrlinger U, Heekel S, Nagele T. Transient encephalopathy after intrathecal methotrexate chemotherapy: diffusion-weighted MRI. *J Neurooncol*. 2005;73:47-9.
102. Yim YS, Mahoney DH, Jr., Oshman DG. Hemiparesis and ischemic changes of the white matter after intrathecal therapy for children with acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1991;67:2058-61.
103. Linnebank M, Moskau S, Jurgens A, Simon M, Semmler A, Orlopp K, et al. Association of genetic variants of methionine metabolism with MTX-induced CNS white matter changes in patients with primary central nervous system lymphoma. *Neuro Oncol*. 2009;11:2-8.
104. Linnebank M, Malessa S, Moskau S, Semmler A, Pels H, Klockgether T, et al. Acute methotrexate-induced encephalopathy: causal relation to homozygous allelic state for MTRc.2756A>G (D919G)? *J Chemother*. 2007;19:455-7.
105. Linnebank M, Pels H, Kleczar N, Farmand S, Fließbach K, Urbach H, et al. MTX-induced white matter changes are associated with polymorphisms of methionine metabolism. *Neurology*. 2005;64:912-3.
106. Worthley SG, McNeil JD. Leukoencephalopathy in a patient taking low dose oral methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1995;22:335-7.
107. Baehring JM, Fulbright RK. Delayed leukoencephalopathy with stroke-like presentation in chemotherapy recipients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:535-9.
108. Diasio RB, Beavers TL, Carpenter JT. Familial deficiency of dihydropyrimidine dehydrogenase. Biochemical basis for familial pyrimidinemia and severe 5-fluorouracil-induced toxicity. *J Clin Invest*. 1988;81:47-51.
109. Takimoto CH, Lu ZH, Zhang R, Liang MD, Larson LV, Cantilena LR, Jr., et al. Severe neurotoxicity following 5-fluorouracil-based chemotherapy in a patient with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Clin Cancer Res*. 1996;2:477-81.
110. Niemann B, Rochlitz C, Herrmann R, Pless M. Toxic encephalopathy induced by capecitabine. *Oncology*. 2004;66:331-5.
111. Shapiro WR, Green SB, Burger PC, Selker RG, VanGilder JC, Robertson JT, et al. A randomized comparison of intra-arterial versus intravenous BCNU, with or without intravenous 5-fluorouracil, for newly diagnosed patients with malignant glioma. *J Neurosurg*. 1992;76:772-81.

112. Shapiro WR, Green SB. Reevaluating the efficacy of intra-arterial BCNU. *J Neurosurg.* 1987;66:313-5.
113. Watterson J, Toogood I, Nieder M, Morse M, Friedrich S, Lee Y, et al. Excessive spinal cord toxicity from intensive central nervous system-directed therapies. *Cancer.* 1994;74:3034-41.
114. Counsel P, Khangure M. Myelopathy due to intrathecal chemotherapy: magnetic resonance imaging findings. *Clin Radiol.* 2007;62:172-6.
115. Chou CL, Chen YH, Chau T, Lin SH. Acquired bartter-like syndrome associated with gentamicin administration. *Am J Med Sci.* 2005;329:144-9.
116. Shiah CJ, Tsai DM, Liao ST, Sauw CP, Lee LS. Acute muscular paralysis in an adult with subclinical Bartter's syndrome associated with gentamicin administration. *Am J Kidney Dis.* 1994;24:932-5.
117. Gutiérrez-Rivas E. Medicación concomitante en la Miastenia Gravis. Mito y realidad. 2003. Comunicación personal.
118. Howard J. Toxic Neuromuscular Transmission Disorders. En: Kaminski H, editor. *Myasthenia Gravis and Related Disorders.* Totowa, New Jersey: Humana Press; 2003. p. 327-54.
119. Martínez-Arizala A, Sobol SM, McCarty GE, Nichols BR, Rakita L. Amiodarone neuropathy. *Neurology.* 1983;33:643-5.
120. Wilson JR, Conwit RA, Edelman BH, Starzl T, Abu-Elmagd K. Sensorimotor neuropathy resembling CIDP in patients receiving FK506. *Muscle Nerve.* 1994;17:528-32.
121. Rodríguez-Gómez D, Rodríguez-Rodríguez A, Pérez-Carral O, Lustres-Pérez M, Cid-Rodríguez MC. Polineuropatía desmielinizante crónica secundaria al tratamiento con tacrólimus. *Rev Neurol.* 2008;46:189-90.
122. Laham G, Vilches A, Jost L, Jost L, Nogues M. Polineuropatía desmielinizante periférica aguda e insuficiencia renal aguda secundaria a la administración de FK 506. *Medicina (B. Aires).* 2001;61:445-6.
123. Holmberg L, Boman G, Bottiger LE, Eriksson B, Spross R, Wessling A. Adverse reactions to nitrofurantoin. Analysis of 921 reports. *Am J Med.* 1980;69:733-8.
124. Toole JF, Parrish ML. Nitrofurantoin polyneuropathy. *Neurology.* 1973;23:554-9.
125. Raschetti R, Maggini M, Popoli P, Caffari B, Da CR, Menniti-Ippolito F, et al. Gangliosides and Guillain-Barré syndrome. *J Clin Epidemiol.* 1995;48:1399-405.
126. Díez-Tejedor E, Gutiérrez-Rivas E, Gil-Peralta A. Gangliosides and Guillain-Barré syndrome: the Spanish data. *Neuroepidemiology.* 1993;12:251-6.
127. Granieri E, Casetta I, Govoni V, Tola MR, Paolino E, Rocca WA. Ganglioside therapy and Guillain-Barré syndrome. A historical cohort study in Ferrara, Italy, fails to demonstrate an association. *Neuroepidemiology.* 1991;10:161-9.
128. Haber P, DeStefano F, Angulo FJ, Iskander J, Shadomy SV, Weintraub E, et al. Guillain-Barré syndrome following influenza vaccination. *JAMA.* 2004;292:2478-81.
129. Haber P, Sejvar J, Mikaeloff Y, DeStefano F. Vaccines and Guillain-Barré syndrome. *Drug Saf.* 2009;32:309-23.
130. Silburn S, McIvor E, McEntegart A, Wilson H. Guillain-Barré syndrome in a patient receiving anti-tumour necrosis factor alpha for rheumatoid arthritis: a case report and discussion of literature. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:575-6.
131. Johnson NT, Crawford SW, Sargur M. Acute acquired demyelinating polyneuropathy with respiratory failure following high-dose systemic cytosine arabinoside and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1987;2:203-7.
132. Openshaw H, Satkin NE, Stein AS, Hinton DR, Forman SJ. Acute polyneuropathy after high dose cytosine arabinoside in patients with leukemia. *Cancer.* 1996;78:1899-905.
133. Osborne WL, Holyoake TL, McQuaker IG, Parker AN. Fatal peripheral neuropathy following FLA chemotherapy. *Clin Lab Haematol.* 2004;26:295-6.
134. Moudgil SS, Riggs JE. Fulminant peripheral neuropathy with severe quadriplegia associated with vincristine therapy. *Ann Pharmacother.* 2000;34:1136-8.
135. Graf WD, Chance PF, Lensch MW, Eng LJ, Lipe HP, Bird TD. Severe vincristine neuropathy in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cancer.* 1996;77:1356-62.
136. Bakshi N, Maselli RA, Gospe SM, Jr., Ellis WG, McDonald C, Mandler FN. Fulminant demyelinating neuropathy mimicking cerebral death. *Muscle Nerve.* 1997;20:1595-7.
137. Orejana-García AM, Pascual-Huerta J, Pérez-Melero A. Charcot-Marie-Tooth disease and vincristine. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2003;93:229-33.
138. Hildebrandt G, Holler E, Woenkhaus M, Quarch G, Reichle A, Schalke B, et al. Acute deterioration of Charcot-Marie-Tooth disease 1A (CMT 1A) following 2 mg of vincristine chemotherapy. *Ann Oncol.* 2000;11:743-7.
139. Amato AA. Endocrine Myopathies and Toxic Myopathies. En: Brown WF, Bolton CF, Aminoff MJ, editores. *Neuromuscular Function and Disease.* Filadelfia: W.B. Saunders Co.; 2002. p. 1399-427.
140. Walsh RJ, Amato AA. Toxic myopathies. *Neurol Clin.* 2005;23:397-428.
141. Wilbur K, Makowsky M. Colchicine myotoxicity: case reports and literature review. *Pharmacotherapy.* 2004;24:1784-92.
142. Justiniano M, Dold S, Espinoza LR. Rapid onset of muscle weakness (rhabdomyolysis) associated with the combined use of simvastatin and colchicine. *J Clin Rheumatol.* 2007;13:266-8.
143. Hsu WC, Chen WH, Chang MT, Chiu HC. Colchicine-induced acute myopathy in a patient with concomitant use of simvastatin. *Clin Neuropharmacol.* 2002;25:266-8.
144. Alayli G, Cengiz K, Canturk F, Durmus D, Akyol Y, Menekse EB. Acute myopathy in a patient with concomitant use of pravastatin and colchicine. *Ann Pharmacother.* 2005;39:1358-61.
145. Lee AJ, Maddix DS. Rhabdomyolysis secondary to a drug interaction between simvastatin and clarithromycin. *Ann Pharmacother.* 2001;35:26-31.
146. Francis L, Bonilla E, Soforo E, Neupane H, Nakhla H, Fuller C, et al. Fatal toxic myopathy attributed to propofol, methylprednisolone, and cyclosporine after prior exposure to colchicine and simvastatin. *Clin Rheumatol.* 2008;27:129-31.
147. Siddiqui AK, Huberfeld SL, Weidenheim KM, Enberg KR, Efferen LS. Hydroxychloroquine-induced toxic myopathy causing respiratory failure. *Chest.* 2007;131:588-90.
148. Seguin P, Camus C, Leroy JP, Le TY, Jouannic I, Thomas R. Respiratory failure associated with hydroxychloroquine neuromyopathy. *Eur Neurol.* 1995;35:236-7.
149. Hanna JP, Ramundo ML. Rhabdomyolysis and hypoxia associated with prolonged propofol infusion in children. *Neurology.* 1998;50:301-3.
150. Tein I, Dimauro S, Rowland LP. Myoglobinuria. En: Rowland LP, Dimauro S, editores. *Myopathies.* París: Elsevier Science; 1992. p. 553-93.
151. Pestronk A. Malignant Hyperthermia Syndromes. *Neuromuscular Disease Center.* [Consulta: 28 abril 2010]. Disponible en: <http://neuromuscular.wustl.edu/msys/myoglob.html#mhgeneral>
152. Delay J, Fichot P, Lemperiere T, Bissalde B, Peigne F. Un neuroleptique majeur non phénothiazinique et non reserpinique l'haloperidol dans le traitement des psychoses. *Ann Med Psychol (Paris).* 1959;118:145-52.
153. Ayd FJ, Jr. Fatal hyperpyrexia during chlorpromazine therapy. *J Clin Exp Psychopathol.* 1956;17:189-92.
154. Keck PE, Jr., Pope HG, Jr., Cohen BM, McElroy SL, Nierenberg AA. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. A case-control study. *Arch Gen Psychiatry.* 1989;46:914-8.
155. Rosebush PI, Stewart TD, Gelenberg AJ. Twenty neuroleptic rechallenges after neuroleptic malignant syndrome in 15 patients. *J Clin Psychiatry.* 1989;50:295-8.

156. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am.* 1993;77:185-202.
157. Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry.* 1985;142:1137-45.
158. Rosebush PI, Stewart T, Mazurek MF. The treatment of neuroleptic malignant syndrome. Are dantrolene and bromocriptine useful adjuncts to supportive care? *Br J Psychiatry.* 1991;159:709-12.
159. Rosebush PI, Mazurek MF. Bromocriptine and neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry.* 1991;52:41-2.
160. Fink M. Convulsive therapy: a review of the first 55 years. *J Affect Disord.* 2001;63:1-15.
161. Ozer F, Meral H, Aydin B, Hanoglu L, Aydemir T, Oral T. Electroconvulsive therapy in drug-induced psychiatric states and neuroleptic malignant syndrome. *J ECT.* 2005;21:125-7.
162. Mizuno Y, Takubo H, Mizuta E, Kuno S. Malignant syndrome in Parkinson's disease: concept and review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord.* 2003;9:S3-9.
163. Meagher LJ, McKay D, Herkes GK, Needham M. Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome: the role of electroconvulsive therapy. *J Clin Neurosci.* 2006;13:857-9.
164. Hadad E, Weinbroum AA, Ben-Abraham R. Drug-induced hyperthermia and muscle rigidity: a practical approach. *Eur J Emerg Med.* 2003;10:149-54.
165. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352:1112-20.
166. Grandas F, Contreras A. Urgencias en distonía. *Neurología.* 2007;3(Supl 3):35-9.
167. Flaherty JA, Lahmeyer HW. Laryngeal-pharyngeal dystonia as a possible cause of asphyxia with haloperidol treatment. *Am J Psychiatry.* 1978;135:1414-5.
168. Newton-John H. Acute upper airway obstruction due to supraglottic dystonia induced by a neuroleptic. *BMJ.* 1988;297:964-5.
169. Pinczower E, Rice DH. Drug-induced dystonia and airway obstruction in a patient with nasal packing. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990;103:658-9.
170. Barclay GA, Giridharan W, Guntis E, Karagama Y, Williams RS. Upper airway obstruction resulting from an antiemetic. *Int J Clin Pract.* 2002;56:814-5.
171. Barach E, Dubin LM, Tomlanovich MC, Kottamasu S. Dystonia presenting as upper airway obstruction. *J Emerg Med.* 1989;7:237-40.
172. Thompson AC, McClymont LG. Acute upper airway obstruction due to supraglottic dystonia. *BMJ.* 1988;297:1469-70.
173. Lydon AM, Boylan JF. Reversibility of parkinsonism-induced acute upper airway obstruction by benztropine therapy. *Anesth Analg.* 1998;87:975-6.
174. Carson KR, Focosi D, Major EO, Petrini M, Richey EA, West DP, et al. Monoclonal antibody-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with rituximab, natalizumab, and efalizumab: a Review from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *Lancet Oncol.* 2009;10:816-24.
175. Rituxan (rituximab) - PML. US Food and Drug Administration. [Consulta: 29 abril 2010]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm187791.htm>
176. Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2005;353:369-74.
177. Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, Bollen AW, Pelletier D. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med.* 2005;353:375-81.
178. Van AG, Van RM, Sciot R, Dubois B, Vermeire S, Noman M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2005;353:362-8.
179. Information on Natalizumab (marketed as Tysabri). Food and Drug Administration 2010 February 5. [Consulta: 28 abril 2010]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm199872.htm>
180. Ficha técnica micofenolato mofetilo. Agencia Europea del medicamento 2009. [Consulta: 28 abril 2010]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Cellcept/emea-combined-h82es.pdf>
181. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001;345:1098-104.
182. Bateman ED. Is tuberculosis chemoprophylaxis necessary for patients receiving corticosteroids for respiratory disease? *Respir Med.* 1993;87:485-7.