

Enfermedad de Parkinson y embarazo

L.C. Tejerizo-López, M.M. Sánchez-Sánchez, A. Tejerizo-García, M.R. García-Robles, A. Leiva, E. Morán, F. Corredera, J.A. Pérez-Escanilla y J.M. Benavente

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Virgen de La Vega. Salamanca.

SUMMARY

Parkinson's disease begins before the age of 40 in only 5% of patients. We report a case of pregnancy in a 33-year old woman with Parkinson's disease. The patient was treated by levodopa associate with benzerazid. No effect was observed on the pregnancy and the fetus. Only the symptoms were moderately worsened. A literature review is performed.

INTRODUCCIÓN

El parkinsonismo es un síndrome formado por una combinación variable de temblor, rigidez, bradicinesia y una alteración característica de la marcha y de la postura. La enfermedad de Parkinson es un trastorno crónico y progresivo que se manifiesta por un parkinsonismo idiopático, sin que existan signos de otra afección neurológica más difusa¹. La sintomatología asocia la tríada clínica acinesia, rigidez y temblor de reposo.

El síndrome idiopático o primario, denominado "enfermedad de Parkinson", fue descrito por James Parkinson en 1817². Los parkinsonismos producidos por factores etiológicos conocidos (p. ej., el parkinsonismo medicamentoso de los fármacos antipsicóticos) se clasifican como secundarios o sintomáticos. Un tercer grupo, en que los síntomas de parkinsonismo se asocian a otros síntomas de disfunción neurológica, se clasifican como "parkinsonismo plus"^{3,4} (tabla I).

Neuroanatomía

Los síntomas de la enfermedad de Parkinson están producidos por una pérdida de neuronas –degeneración neuronal– en la parte pigmentada compacta de la

TABLA I. Clasificación de los parkinsonismos²

Idiopático (primario)
Enfermedad de Parkinson
Sintomático (secundario)
Infeccioso y postinfeccioso
Postencefalítico (encefalitis letárgica)
Otras encefalitis
Toxinas: manganeso, cobalto, MPTP, cianuro
Fármacos
Neurolépticos
Bloqueadores de receptores dopaminérgicos
Reductores de la dopamina presináptica
Metilparatirosina
Metildopa
Tumores cerebrales
Traumatismo craneal
Vascular
Metabólico
Hipoparatiroidismo y calcificación de ganglios basales
Degeneración hepatocerebral crónica
Parkinsonismo plus
Parálisis supranuclear progresiva
Atrofia multisistémica
Degeneración estrionígrica
Síndrome de Shy-Drager
Atrofia olivopontocerebelosa
Síndrome de parkinsonismo-amiotrofia
Degeneración corticodentadonígrica
Síndromes asociados a demencia
Complejo parkinsonismo-demencia-esclerosis lateral
amiotrófica de Guam
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
Enfermedad de Alzheimer
Hidrocefalia normotensiva
Enfermedades hereditarias
Enfermedad de Wilson
Enfermedad de Hallervordem-Spatz
Enfermedad de Huntington
Neuroacantosis

sustancia negra y en el *locus coeruleus mesencefalicus* (*locus Níger*). Se observan unos gránulos de inclusión intraneuronales eosinófilos (cuerpos de Lewy) en los ganglios basales, el tronco del encéfalo, la médula espinal y los ganglios linfáticos, alteración que no aparece en otros trastornos parkinsonianos. Las inclusiones de Lewy, eosinófilas, están constituidas por

filamentos de 10 nm de grosor que reaccionan con anticuerpos antineurofilamentos y que, como hemos mencionado, aparecen en otros núcleos pigmentados y no pigmentados del sistema nervioso, entre los cuales destacan los siguientes: núcleos dopaminérgicos hipotalámicos, sistema noradrenérgico (neuronas cerelescorticolímbicas), sistema serotoninérgico (proyección ascendente de los núcleos de rafe) y sistema colinérgico (neuronas septohipocámpicas y de proyección del núcleo de Meynert). Los cuerpos de Lewy y la degeneración neuronal pueden localizarse también en la corteza cerebral, el asta intermediolateral simpática y los ganglios simpáticos. No hay lesiones estriatales ni palidales, es decir, se trata de un parkinsonismo presináptico. En pacientes con demencia se ha descrito en la corteza frontal y en el hipocampo una pérdida de neuronas que contienen somatostatina. Hay un hundimiento de la tasa de dopamina en el núcleo estriado^{1,2}.

Las neuronas de la parte compacta de la sustancia negra envían impulsos dopaminérgicos hacia el estriado, que forma parte de los ganglios basales³ (fig. 1A). Estas neuronas dopaminérgicas, así como las interneuronas colinérgicas del estriado, modulan una vía inhibitoria monosináptica gabaérgica –que utiliza el ácido gammaaminobutírico como transmisor– hacia la porción interna del globo pálido y la parte reticular de la sustancia negra, que a su vez emiten proyecciones inhibitorias gabaérgicas hacia los núcleos ventral anterior y ventrolateral del tálamo. La estimulación en el estriado de esta vía “directa” produce la desinhibición de estos núcleos talámicos, aumentando así su acción excitadora sobre la región motora de la corteza cerebral. Una vía alternativa, polisináptica (“indirecta”), procedente del estriado disminuye los estímulos excitadores que estos núcleos talámicos envían hacia la corteza motora, como se aprecia en la figura 1A³. En esta última vía intervienen las neuronas inhibitorias gabaérgicas del estriado que se proyectan hacia la porción externa del globo pálido, que a su vez ejerce una acción inhibitoria sobre el núcleo subtalámico. Este núcleo establece conexiones glutamaérgicas excitadoras con la porción interna del globo pálido y la parte reticular de la sustancia negra¹⁻⁶.

Como se observa en la fig. 1B³, el trastorno fundamental de la enfermedad de Parkinson es una pérdida de neuronas dopaminérgicas en la parte compacta de la sustancia negra o, dicho de otra forma, en la enfermedad de Parkinson, la pérdida de células dopaminérgicas en la sustancia negra produce una depleción de dopamina en el estriado¹. Como la dopamina activa los receptores excitadores de D1 en la vía directa y reprime los receptores D2 en la vía indirecta, su desfon-

damiento (depleción) tiene como consecuencia una disminución de la actividad de la vía directa y un aumento de la actividad de la vía indirecta, con la consiguiente disminución de la excitación que el tálamo produce en la corteza motora^{1,3} (fig. 1B). La combinación de alteraciones referida (pérdida de la excitación de las neuronas D1 del estriado en la vía indirecta) aumenta el flujo de salida desde la parte reticular de la sustancia negra y el segmento interno del pálido, lo cual aumenta la inhibición de las proyecciones talamocorticales y determina una pérdida de la facilitación de los movimientos iniciados en la corteza^{1,6}.

En la enfermedad de Parkinson, otros neurotransmisores, como la noradrenalina, también sufren depleción, originando unas consecuencias clínicas aún no bien conocidas y definidas, pero que podrían contribuir a la aparición de depresión¹.

Epidemiología

La enfermedad de Parkinson suele tener un inicio en las etapas medias o avanzadas de la vida y conduce, con el tiempo, a una incapacidad progresiva. Afecta a todos los grupos étnicos, sin preferencias raciales, a los sexos por igual, aunque algunos autores² señalan que afecta al varón (50,60%) más que a la mujer. Aunque tiene una distribución mundial, se observa una alta incidencia en las islas del Pacífico (en concreto en la isla de Guam)⁷⁻⁹. Es frecuente, con una prevalencia del 1-2%, en la población general, y del 1% en las personas mayores de 65 años. Los signos y síntomas del parkinsonismo, como síndrome, son muy frecuentes en las personas mayores: un 15% de las personas con edades entre 65 y 74 años, y más del 50% de todos los mayores de 85 años^{1,10-13}. Routiot et al¹⁴ apuntan que la enfermedad de Parkinson sólo es diagnosticada en el 2% de los casos antes de los 50 años, sobre una frecuencia de 5 por 1.000 en la población general. Tolosa Sarró² comenta que no es rara su aparición entre los 30 y los 40 años.

Patogenia

En los primates puede inducirse un parkinsonismo si son expuestos a la 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), que es convertida por la monoaminoxidasa B a N-metil-4-fenil-piridium (MPP⁺), que constituye una toxina activa. Las neuronas dopaminérgicas *nigricans* captan el MPP⁺ mediante un sistema de transporte activo que interviene habitualmente en la recaptación de dopamina, produciendo entonces la toxina una inhibición de la fosforilización oxidativa, probablemente en el complejo I de la cade-

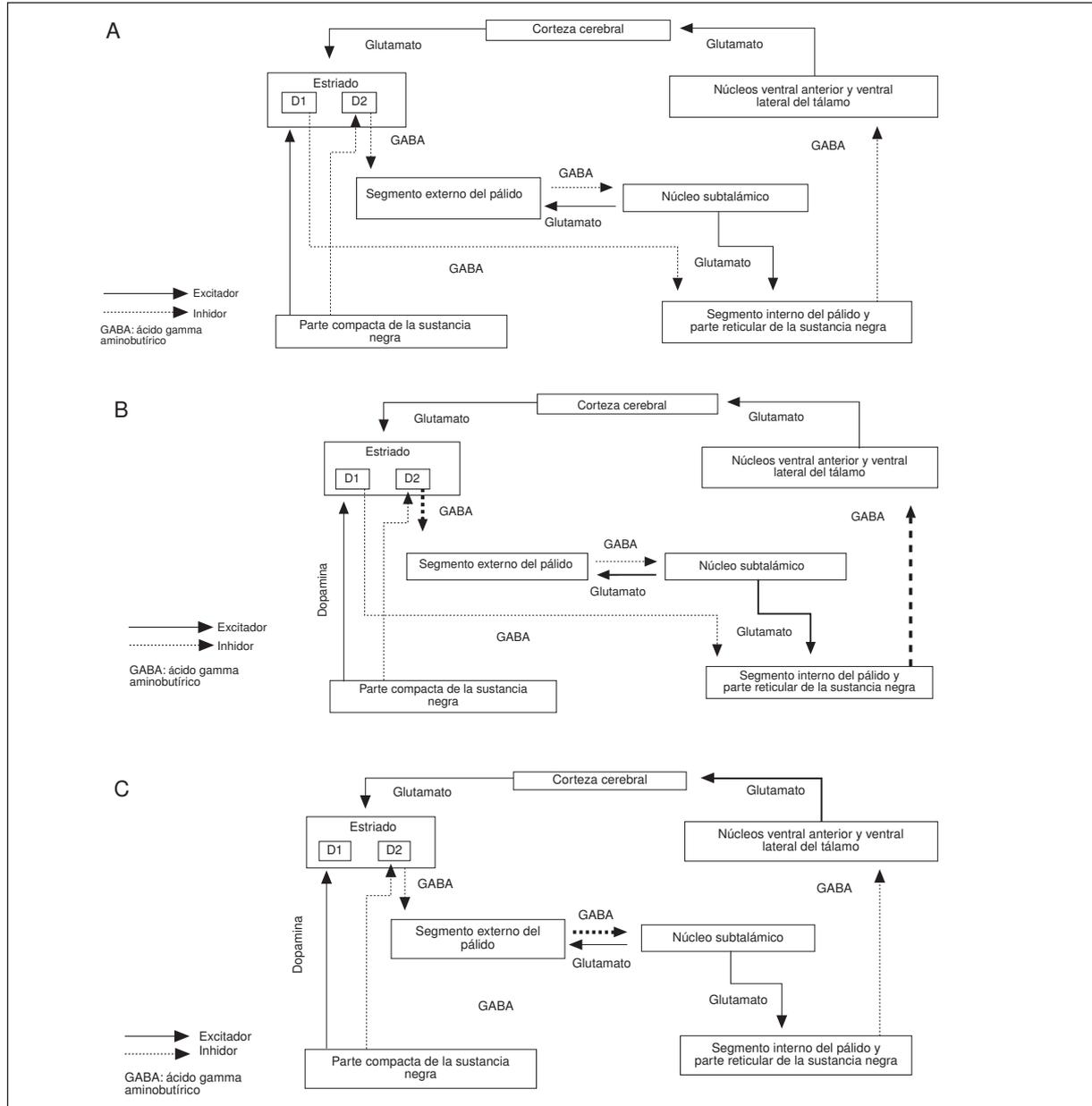


Fig. 1. A) Diagrama de las principales conexiones funcionales normales y los neurotransmisores implicados en los circuitos de los ganglios basales. El estriado recibe aferencias glutamatérgicas de la corteza sensitivomotora y aferencias dopaminérgicas de la parte compacta de la sustancia negra. La principal salida de los ganglios basales en la inhibición GABAérgica desde el segmento interno del pálido y la parte reticular de la sustancia negra hasta los núcleos ventral anterior y ventral lateral del tálamo. El estriado se proyecta hacia los núcleos de salida por una vía directa y una indirecta³. **B) Diagrama de las principales conexiones funcionales normales y los neurotransmisores implicados en los circuitos de los ganglios basales.** La enfermedad de Parkinson es consecuencia de una pérdida de las proyecciones dopaminérgicas desde la parte compacta de la sustancia negra al estriado. La pérdida de la estimulación de los receptores D₁ produce la desinhibición de los núcleos de salida por la vía directa. La pérdida de inhibición del receptor D₂ provoca la excitación de los núcleos de salida por la vía indirecta. Por tanto, se incrementa de forma anormal la inhibición del tálamo y no se facilitan los movimientos iniciados en la corteza³. **C) Diagrama de las principales conexiones funcionales normales y los neurotransmisores implicados en los circuitos de los ganglios basales.** La corea de Huntington es el resultado de la pérdida prematura de neuronas del estriado que expresan receptores D₂ y que normalmente proyecta una inhibición GABAérgica al segmento externo del pálido. Esto causa la desinhibición del tálamo y exceso de excitación talamocortical de los movimientos³.

na respiratoria. Esto provoca la muerte de las neuronas nigroestriadas, la depleción de dopamina de los ganglios basales y el parkinsonismo. Además de provocar un fracaso energético, el MPP⁺ puede también producir radicales libres y estrés oxidativo¹⁻³.

La causa real de la enfermedad de Parkinson se desconoce. Como posible causa se ha propuesto la exposición a toxinas medioambientales aún no identificadas, tal vez estructuralmente similares a la MPTP. Esta exposición podría haber ocurrido muchos años antes del comienzo de cualquier manifestación clínica, dado que los síntomas no aparecen hasta que el grado de pérdida celular por la exposición a toxinas y el envejecimiento natural afecta al 80% de la población celular original. Ciertas toxinas endógenas podrían también desempeñar un papel, como factor único o adicional, en la patogenia de la enfermedad. En concreto, la dopamina, un neurotransmisor normal, se oxida rápidamente produciendo radicales libres, que pueden provocar la muerte celular al oxidar diversos componentes celulares. Aunque el papel exacto y concreto de la dopamina no se conoce, continúan acumulándose datos que relacionan la enfermedad de Parkinson con las lesiones producidas por los radicales libres^{1,3,15,16}.

No se ha esclarecido el papel que desempeñan los factores genéticos en la etiología de la enfermedad de Parkinson¹⁷. Los primeros estudios en gemelos monozigotos y dizigotos sugirieron que la enfermedad rara vez tenía una base genética. Trabajos más recientes con estudios de PET han mostrado, sin embargo, que los gemelos asintomáticos hijos de pacientes parkinsonianos presentan con frecuencia anomalías de captación de la dopamina en el estriado, lo que parece sugerir que los factores genéticos ejercen un papel importante, aunque este hallazgo apareció por igual en gemelos homocigotos y dizigotos¹. En la actualidad, se está intentando identificar el gen o genes responsables de la enfermedad de Parkinson. Recientemente, se ha comunicado el ligamento al cromosoma 4q21-23 en una extensa familia italiana con parkinsonismo autosómico dominante¹.

No existe evidencia alguna para considerar un origen infeccioso de la enfermedad. Por otra parte, y hasta ahora, el único factor ambiental claro relacionado con la incidencia de la enfermedad de Parkinson es el hábito tabáquico. Los pacientes con Parkinson fuman menos que la población general. El significado exacto de este hallazgo es desconocido. Podría estar relacionado con la personalidad premórbida del parkinsoniano, que lo predispone a no fumar².

También se han descrito alteraciones de la actividad de la superóxido-dismutasa en la sustancia negra

y del complejo I mitocondrial plaquetario. La relevancia etiopatogénica de éstas y otras alteraciones enzimáticas está aún por dilucidar^{1,2}.

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas iniciales de la enfermedad de Parkinson son heterogéneos y variados. El dolor en el cuello, la espalda o las extremidades es un síntoma inicial frecuente y puede preceder a los trastornos de la motilidad en meses. Otros síntomas premonitores pueden ser la fatigabilidad excesiva, el temblor esporádico en una mano, las caídas inexplicables o los síntomas relacionados con la pérdida de destreza manual.

El temblor, inicialmente intermitente, suele comenzar en una mano (movimientos rítmicos de flexoextensión de los dedos de la mano), para extenderse luego a las extremidades restantes (movimientos de ambas manos o de los pies, o movimientos rítmicos de pronosupinación del antebrazo) y puede afectar inicialmente sólo a una extremidad o a las dos extremidades de un lado antes de generalizarse. También puede afectar a los músculos de la cara (la boca y la barbilla) y al cuello. Es característico que el temblor, de 4 a 6 Hz, sea más evidente en reposo y empeore con el estrés emocional. Sin embargo, en un 10-15% de los afectados, el temblor es más rápido (7 a 8 Hz) y de tipo postural, recordando al temblor esencial^{1,3} tanto por su aspecto clínico como por su respuesta al tratamiento farmacológico. El temblor en reposo disminuye o desaparece con el movimiento del miembro afectado. También es frecuente la presencia de un temblor de actitud que mejora con el reposo. Si bien el temblor parkinsoniano aumenta con la ansiedad, como ya se ha mencionado, el mismo cesa con el sueño².

La rigidez muscular, definida como un aumento de la resistencia al movimiento pasivo⁵, es un signo clínico frecuente, responsable de la postura flexionada que adoptan muchos pacientes. Esta resistencia puede ser constante (rigidez plástica) o variable, sujeta a interrupciones rítmicas. Esta última variedad se denomina rigidez en rueda dentada y es atribuible al temblor postural que afecta la extremidad, aunque a veces no sea visible. La rigidez aumenta durante el movimiento, al igual que cuando se le pide al paciente que efectúe manipulaciones con el miembro contralateral (rigidez activada). Predomina en las regiones proximales y, con frecuencia, afecta a los músculos del cuello desde el inicio de la enfermedad. La rigidez es causa de dolor, dificulta tanto la marcha como cualquier otro tipo de movimiento y contribuye al desa-

rollo de contracciones musculares en las fases más avanzadas de la enfermedad.

No obstante, la manifestación más incapacitante es la bradicinesia (o, en su forma más acentuada y grave, la acinesia), que consiste en una lentitud de los movimientos voluntarios asociado a una disminución de los movimientos automáticos, como el balanceo de los brazos al caminar. La expresión facial se vuelve fija (es típica la facies inexpresiva), las hendiduras palpebrales se ensanchan y disminuye el parpadeo. Puede existir blefaroclono (aleteo de los párpados cuando están cerrados), blefarospasmo (cierre involuntario de los ojos) y afección de la voz (hipofónica y modulada), la masticación y la deglución, siendo característica la caída de saliva por la boca. Hay dificultad para las actividades de la vida diaria, como afeitarse, vestirse, comer y caminar. La fuerza está conservada, pero los movimientos finos y los movimientos alternos rápidos están alterados. Existe una falta general de expresividad motora ("avaricia de gesto"). Los pacientes tienen dificultad para darse la vuelta en la cama, así como para levantarse de la misma o de una butaca. Tienden a adoptar una postura de flexión cuando están de pie. Con frecuencia les cuesta iniciar la marcha y tienen que inclinarse cada vez más hacia delante hasta que consiguen comenzar a caminar. La marcha es a pasos cortos, arrastrando los pies, sin balanceo de los brazos e inestabilidad, sobre todo en los giros, y pueden tener dificultad para detenerse. No pocos pacientes caminan con marcha festinante, es decir, con una velocidad cada vez mayor para evitar caerse, debido a que su centro de gravedad ocupa una posición anormal.

La combinación de temblor, rigidez y bradicinesia hace que en la escritura la letra se vuelva pequeña (micrografía), temblorosa y con frecuencia ilegible.

Por todo ello, la postura típica del enfermo de Parkinson es en flexión, tanto de la cabeza y del tronco como de las articulaciones de los brazos y las piernas. El cuello puede adoptar una postura en extensión y el tronco desplazarse hacia un lado o hacia delante.

Los reflejos de enderezamiento están alterados y el paciente tiene dificultad para corregir estas anomalías posturales. Los reflejos de estiramiento muscular no se alteran y las respuestas plantares son flexoras. La percusión repetida (a unos 2 Hz) sobre la glabella produce un parpadeo prolongado (signo de Myerson), a diferencia de la respuesta que presentan los sujetos normales.

La bradicinesia y la rigidez se manifiestan en anomalías en la articulación del lenguaje hablado. Los pacientes notan que les cuesta alzar la voz, y esta incapacidad puede alcanzar tal punto que sólo les sea

posible el susurro. La articulación es deficiente y la voz, a la vez que monótona, es festinante.

Un cierto grado de disfunción intelectual leve es también frecuente, con alteraciones cognitivas, de percepción, memoria y lenguaje expresivo. La depresión es otra alteración mental frecuente (40% de los casos). En un 10% de los afectados existe una demencia franca, sobre todo en los casos en los que la enfermedad es de inicio tardío.

Habitualmente, existen síntomas de disfunción vegetativa, con estreñimiento —a veces grave—, hiperhidrosis, sofocaciones y dificultades miccionales (nicturia, polaquiuria, urgencia miccional, incontinencia urinaria) en el 40% de los pacientes.

Los exámenes de laboratorio son normales. En el LCR puede encontrarse una cifra baja de ácido homovanílico, metabolito de la dopamina, dato no constante y habitual en otras enfermedades neurológicas^{2,15-18}.

En algunos pacientes, la tomografía computarizada (TC) cerebral pone de manifiesto una dilatación ventricular y una moderada atrofia cortical.

Curso y pronóstico

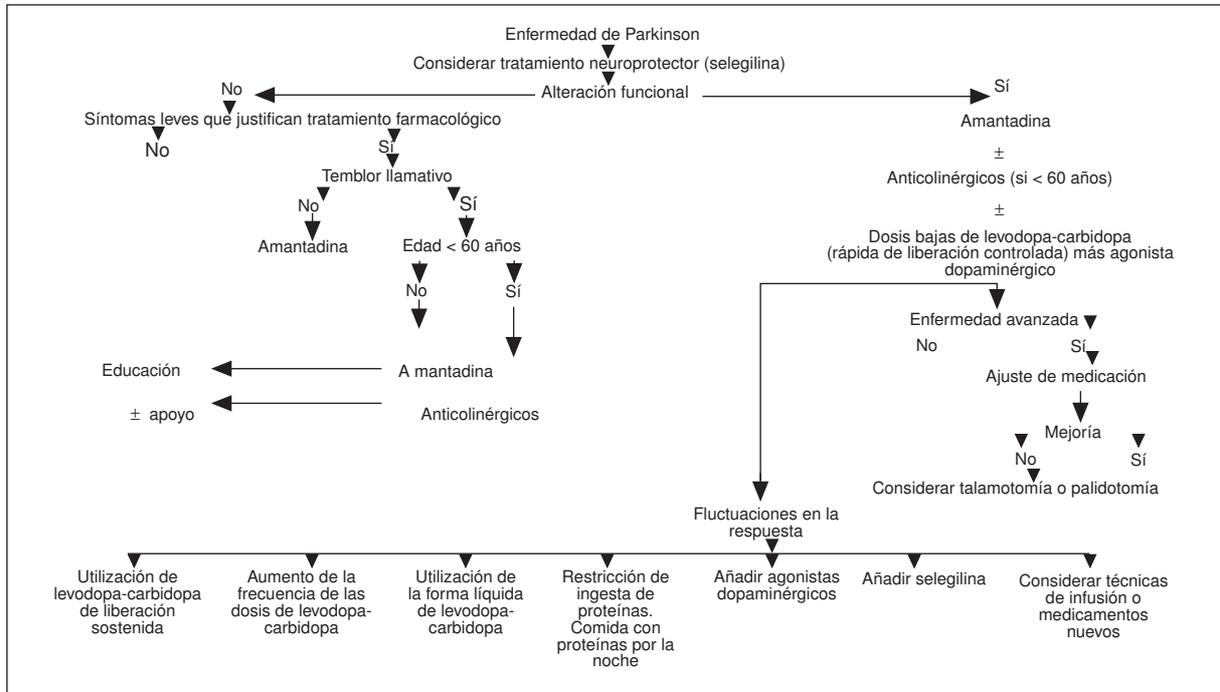
Es una enfermedad con carácter progresivo. Lentamente la rigidez y la bradicinesia aumentan, la disartria y la disfagia empeoran, desarrollándose contracturas en flexión y el enfermo cae en un estado de inmovilidad total que requiere una constante asistencia.

Sin tratamiento, la vida media del paciente se ha estimado en unos 9 años, lo que viene a representar una mortalidad 3 veces mayor que la de la población general. No obstante, el grado de deterioro es muy variable y muchos pacientes sobreviven hasta 20 o 30 años. El tratamiento con L-dopa ha disminuido mucho las cifras de mortalidad, y en los pacientes bien tratados, con óptima respuesta a la medicación, la tasa de mortalidad se encuentra en los límites de la población general².

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial comprende los parkinsonismos secundarios y los síndromes parkinsonianos plus^{1,2} (tabla I).

Algunos trastornos pueden simular un parkinsonismo. La depresión puede producir cambios en la voz y en la expresión facial, así como disminución de los movimientos espontáneos. El temblor esencial (benigno, familiar) puede confundirse con un temblor parkinsoniano, aunque son frecuentes los antecedentes familiares de temblor¹. La hidrocefalia a presión normal¹⁸ produce una marcha apráxica, que en algu-

Fig. 2. Algoritmo para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Parkinson¹.

nas ocasiones se parece a la marcha del parkinsonismo, la incontinencia urinaria y la demencia.

Tratamiento

El enfoque terapéutico se resume en la figura 2¹.

Tratamiento farmacológico sintomático

El tratamiento farmacológico de la enfermedad de Parkinson suele ser eficaz y debe continuarse durante el resto de la vida del paciente, siendo en cada caso variable el grado de mejoría alcanzado con los diversos fármacos empleados.

Pueden ser útiles los antagonistas muscarínicos no selectivos –fármacos anticolinérgicos–. Estas sustancias corrigen la hiperfunción de las células colinérgicas del núcleo estriado y actúan bloqueando los receptores muscarínicos centrales. Los anticolinérgicos más utilizados se exponen en la tabla II¹. Estas sustancias, que poseen efectos antiparkinsonianos similares, mejoran algo el temblor y la rigidez y muy poco la bradicinesia. Los efectos secundarios más frecuentes son la sequedad de boca, el estreñimiento, la retención urinaria y la visión borrosa, así como la

TABLA II. Antagonistas muscarínicos (fármacos anticolinérgicos) más utilizados en la enfermedad de Parkinson¹

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL	CANTIDAD POR COMPRIMIDO (MG)	DOSIS HABITUAL (MG)
Benzotropina	Cogentin®	0,5; 1; 2	0,5-2/8 h
Biperideno	Akineton®	2	1-3/8 h
Orfenadrina	Disipal®	100	100/8 h
Prociclidina	Kemadrin®	5	2,5-10/8 h
Trimexifenidilo	Artane®	2; 5	2-5/8 h

pérdida de memoria, el estado confusional y las alucinaciones, por lo que deben evitarse en pacientes de más de 70 años. Son útiles en cuadros con síntomas leves, es especial cuando predominan la rigidez y el temblor. A veces se asocian a L-dopa.

La amantadina, sola o combinada con anticolinérgicos, algunas veces resulta útil en el parkinsonismo leve. Actúa potenciando la liberación de dopamina endógena. Une, pues, a sus propiedades anticolinérgicas sus propiedades dopaminérgicas. Sus efectos antiparkinsonianos son cualitativamente similares a los de la L-dopa, pero de menor intensidad, y su efectividad terapéutica queda limitada a una tendencia a la dismi-

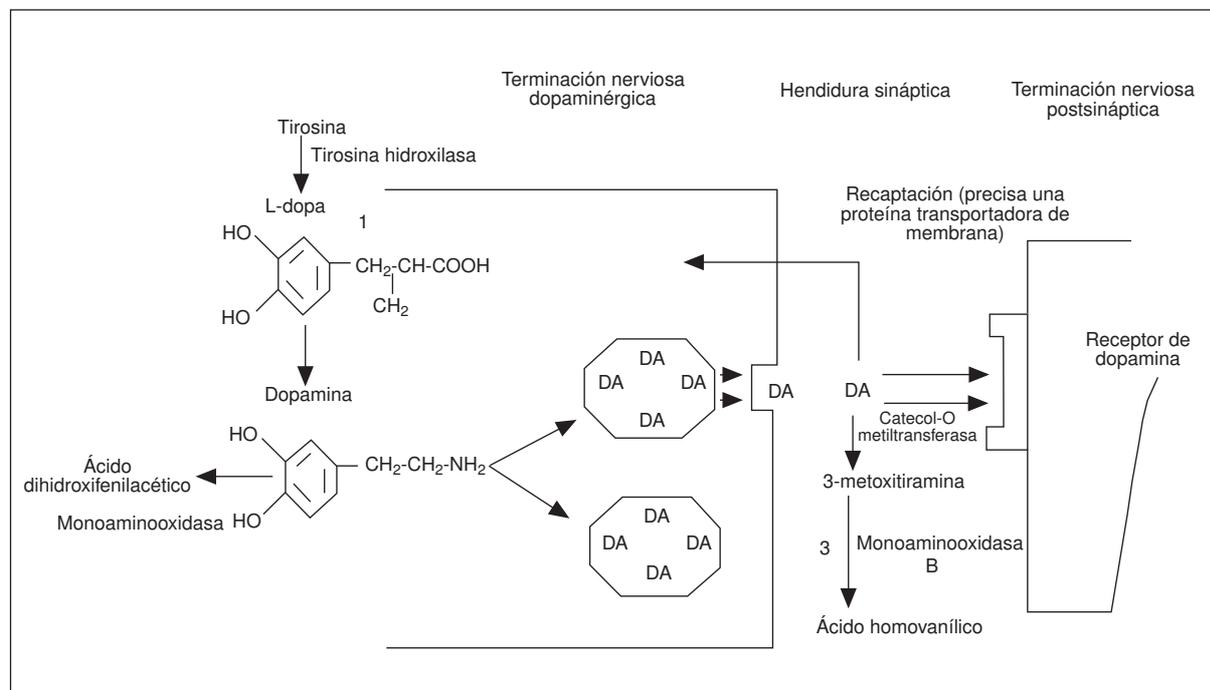


Fig. 3. Representación esquemática de una terminación nerviosa dopaminérgica y de los receptores postsinápticos asociados. Se representan las vías metabólicas de la síntesis y la degradación de la dopamina. Los números indican el lugar de acción de diversos fármacos utilizados en la enfermedad de Parkinson: 1, lugar de acción de la levodopa; 2, lugar de acción de los fármacos agonistas de la dopamina (bromocriptina, pergolide); 3, lugar de acción de la selegilina¹. DA: dopamina.

nución de efectos beneficiosos al cabo de 4 a 6 meses de uso continuado. La dosis estándar es de 100 mg dos veces al día. Tiene menos efectos secundarios que los anticolinérgicos, por lo demás similares. Pueden producir edema pretibial y *livedo reticularis*.

En la mayoría de los pacientes con enfermedad de Parkinson, la L-dopa (levodopa), precursor metabólico de la dopamina¹ (fig. 3), constituye en la actualidad el fármaco más eficaz, consiguiendo una sustancial mejoría sintomática; es especialmente útil para mejorar la bradicinesia. Es un aminoácido que cruza con facilidad la barrera hematoencefálica y que es metabolizado a dopamina en los ganglios basales por la enzima dopa-descarboxilasa, por lo que su administración, en esta enfermedad, corrige el defecto dopamínico que existe en el núcleo estriado. La presencia en la mucosa intestinal de la dopa-descarboxilasa hace que se pierda la mayor parte de la dosis ingerida de levodopa antes de que entre en la circulación general. La administración de L-dopa en combinación con un inhibidor extracerebral de la dopa-descarboxilasa disminuye el metabolismo extracerebral de la levodopa y la incidencia de efectos secundarios periféricos.

Por ello, la L-dopa se administra, habitualmente, combinada con un inhibidor periférico de la dopa-descarboxilasa (carbidopa en los EE.UU. y benserazida en Europa).

Inicialmente, la L-dopa se administró a razón de 6-8 g diarios, pero la administración conjunta del inhibidor periférico de la dopa-descarboxilasa ha hecho disminuir la dosis. Hoy día se administran dos inhibidores de la dopa-descarboxilasa^{1,2}:

- Carbidopa (alfametildopa-hidrazina), que se combina con L-dopa en una proporción de 10 (L-dopa) a 1 (carbidopa) (Sinemet[®]) o de 4 a 1 (Sinemet plus[®]).
- Benzerazida, que se combina con L-dopa en una proporción de 4 a 1 (Madopar[®]).

Ambos preparados poseen efectos beneficiosos y colaterales similares. La ventaja de la combinación L-dopa-inhibidor reside en que las náuseas y vómitos, frecuentes con L-dopa sola (80%), se reducen de forma notable. El inhibidor disminuye también la incidencia de disritmias cardíacas y mejoran la hipotensión ortostática inducida por la L-dopa.

El tratamiento, pues, ya sea Simenet® o Madopar®, se inicia con una dosis de 50 mg (2-3 veces al día), aumentándola 50 mg cada 15-20 días, hasta alcanzar la mejoría deseada, a menos que aparezcan efectos secundarios indeseables. Las dosis, individualizadas, van de 300 mg de L-dopa en algunos pacientes, a 1.000 mg o más (en 6-7 tomas diarias) en otros.

En un principio, existía la preocupación de que la introducción precoz de la levodopa pudiera acelerar la muerte de las neuronas nigroestriadas por un hipotético aumento de la toxicidad derivada de la dopamina. Hoy parece claro que la terapia con L-dopa debe comenzarse tan pronto como lo exija la situación clínica del paciente, no debiendo posponerse su inicio sólo por una posibilidad estrictamente teórica¹.

Los efectos secundarios más comunes de la L-dopa, asociada por supuesto al inhibidor, son náuseas y vómitos (raros), hipotensión ortostática (generalmente asintomática), movimientos involuntarios anormales, trastornos psíquicos y, en algunos casos, arritmias cardíacas. Los movimientos anormales (discinesias), la inquietud motora (acatisia) y la confusión suelen ser de aparición más tardía y dependen de la dosis.

Las complicaciones tardías más sobresalientes del tratamiento con L-dopa son el denominado deterioro fin de dosis (breve deterioro transitorio que aparece antes de administrar la siguiente dosis) y el fenómeno *on-off* o de “encendido y apagado” (fluctuaciones bruscas, pero transitorias, de la situación clínica del paciente, que ocurren con frecuencia a lo largo del día, sin aviso previo y sin relación evidente con la dosificación, y que producen períodos alternos de notable acinesia o de mayor movilidad, acompañada esta última de las discinesias farmacológicas). El fenómeno *on-off* puede controlarse, en parte, acortando los intervalos entre la dosis, administrando la L-dopa una hora antes de las comidas y restringiendo en la dieta la ingesta de proteínas, o mediante el tratamiento con agonistas dopaminérgicos. Puede ser útil la adición de selegilina, un inhibidor de la monoaminoxidasa B, que disminuye el catabolismo de la dopamina.

Las fluctuaciones de la respuesta a la levodopa oral pueden disminuirse o eliminarse mediante la administración frecuente o continua de levodopa intravenosa, intraduodenal o mediante su infusión intragástrica.

El tratamiento con L-dopa no altera el curso progresivo de la enfermedad y su uso debe reservarse para los enfermos de Parkinson con síntomas incapacitantes que no han mejorado con medidas más simples.

Los fármacos agonistas dopaminérgicos, como la bromocriptina, el pergolide y el lisuride, derivados ergóticos, pueden conseguir una mejoría sintomática mediante la estimulación directa de los receptores do-

paminérgicos¹ (fig. 3), aunque el beneficio no puede mantenerse si no se toma también levodopa. El efecto de estos preparados es independiente de la integridad de la vía nigroestriada, alterada en la enfermedad de Parkinson. Los agonistas dopaminérgicos son útiles en el manejo del deterioro de fin de dosis y oscilaciones *on-off* permitiendo, además, reducir las dosis de L-dopa.

La selegilina es un inhibidor de la monoaminoxidasa B (MAO-B) que bloquea la degradación metabólica de la L-dopa, potenciando el efecto antiparkinsoniano de ésta y aliviando el deterioro de fin de dosis.

Entre los nuevos tratamientos sintomáticos que están siendo evaluados y desarrollados hoy día, se encuentran los inhibidores selectivos de la catecol-O-metiltransferasa (COMT), que pueden potenciar los efectos beneficiosos de la L-dopa al disminuir la conversión de levodopa en 3-O-metildopa (que compite con la levodopa por un mecanismo de transporte activo) y aumentar la disponibilidad de levodopa en el cerebro.

Tratamiento quirúrgico

Antes de la aparición de la L-dopa muchos enfermos de Parkinson eran sometidos a una operación quirúrgica estereotáxica en la que se lesionaba el núcleo ventrolateral del tálamo. Estas lesiones quirúrgicas mejoran la rigidez y el temblor, pero no alivian la bradicinesia, ni alteran el curso progresivo de la enfermedad.

Aminoff¹ señala que la palidotomía o talamotomía posteroventral unilateral ha resurgido como técnica terapéutica para mejorar la rigidez, la bradicinesia y el temblor de los pacientes parkinsonianos en fases avanzadas, en los que la medicación es ineficaz o se tolera muy mal.

Últimamente ha aumentado el interés por el trasplante de células dopaminérgicas mesencefálicas (de la sustancia negra) fetales en el putamen de pacientes con enfermedad de Parkinson. El trasplante de células nigricas fetales continúa siendo una técnica experimental, y aún es dudoso su beneficio a largo plazo.

Se ha intentado, también, el autotrasplante de tejido medular adrenal, que puede resultar beneficioso en personas menores de 50 años.

Tratamiento neuroprotector

Además de la selegilina, ya citada, se estudian otros inhibidores de la monoaminoxidasa B, como la lazabemida.

El tocoferol (vitamina E) es un potente depurador de radicales libres, pero no parece efectivo en este proceso.

TABLA III. Complicaciones ligadas al tratamiento

TRATAMIENTO	REFERENCIA	DURANTE LA GESTACIÓN	EN EL FETO	
			HUMANO	ANIMAL
Ausencia de tratamiento	19	1 interrupción voluntaria del embarazo 1 cesárea 4 crecimientos intrauterinos retardados	0	
Amantadina	19	1 metrorragia del primer trimestre 1 mola	0	Anomalías esqueléticas ³²
	31	0	Hemimelia tibial y tetralogía de Fallot	
Bromocriptina	25	0	0	0 (ratón-conejo)
	19	1 interrupción voluntaria del embarazo		0
	38	0	0	0
Lisuride	14	0	0	0
Trihexifenidilo	19	3 crecimientos intrauterinos retardados	0	Ningún estudio publicado
Prociclina	19	0	0	Ningún estudio publicado
Amitriptilina	19	0	Trisomía 21	Encefalocele (hámster) ⁴⁶
Selegilina	14	0	0	0 (rata) ⁴⁰
Levodopa o carbidopa	20	0	0	Levodopa (malformaciones óseas, viscerales, cardiovasculares 0 = carbidopa ³¹)
	25	2 crecimientos intrauterinos retardados	0	
	23	0	0	
	14	0	0	
Amantadina y levodopa	19	1 metrorragia del primer trimestre 1 interrupción voluntaria del embarazo 4 crecimientos intrauterinos retardados		
	30	1 preeclampsia 1 aborto tardío 0	Ventrículo único y atresia pulmonar	

Medidas generales

La fisioterapia y la logoterapia pueden ayudar a los pacientes que tienen un parkinsonismo moderadamente grave. En los casos avanzados, la calidad de vida puede mejorarse proporcionando ciertas ayudas para la vida diaria, como colocar barras o pasamanos en el domicilio, utilizar cuchillos con mangos más largos, mesas de superficie no deslizable, amplificadores de voz y sillas que puedan ayudar a levantarse al ocupante.

ENFERMEDAD DE PARKINSON Y GESTACIÓN

La asociación de enfermedad de Parkinson y gestación es muy rara. Presentamos un caso de gestación en una paciente de 33 años de edad, afectada de una enfermedad de Parkinson diagnosticada a la edad de 27 años. Efectuamos, al respecto, una revisión de la bibliografía.

CASO CLÍNICO

Paciente de 33 años de edad, que acude al servicio de policlínica, en la semana 11 de amenorrea, remitida por el servicio de neurología. Un obstetra, ajeno al servicio, le había insinuado la posibilidad de una interrupción voluntaria de la gestación, acogiéndose al supuesto legal de posible deterioro fetal o peligro psíquico para la madre.

Refiere, en los antecedentes familiares, la existencia de enfermedad de Parkinson, en una tía materna (aparecida a la edad de 57 años), enfermedad de Parkinson en su madre (de aparición precoz a los 39 años) y en una hermana (a la edad de 30 años).

La paciente fue diagnosticada de enfermedad de Parkinson a la edad de 27 años, caracterizada fundamentalmente por rigidez, temblor y, en menor grado, bradicinesia. Su tratamiento habitual comprende Madopar® 250 (200 mg de levodopa y 50 mg de benserazida en forma de clorhidrato) (125 mg [¹/₂ comprimido]).

do], tres veces al día), Artane® Retard (5 mg de trihexifenidilo clorhidrato) (2,5 mg cuatro veces al día), Plurimen® (selegilina HCl, 5 mg) (5 mg dos veces al día, en el desayuno y la comida) y Dopergin (0,2 mg de lisuride maleato ácido) (0,2 mg, cuatro veces al día).

Tuvo su menarquia a los 13 años, con fórmula menstrual (FM): 2-4/27-29, con ligera dismenorrea. A la edad de 24 años tuvo un embarazo, anterior pues al diagnóstico de enfermedad de Parkinson, que cursó de forma satisfactoria y que finalizó en cesárea por sufrimiento fetal agudo y presentación de nalgas, naciendo una hembra viva con un peso de 2.890 g, que actualmente está sana.

Con amenorrea de 7 semanas, su tratamiento habitual, referido, se modificó por indicación de su neurólogo, al cesar la medicación con Plurimen® y Dopergin; se mantuvo la misma dosis de Artane® Retard y se redujo la posología de Madopar® 250 a 125 mg dos veces al día.

Tras una interconsulta, revisando previamente los datos de la bibliografía, entre obstetras, neurólogos y pediatras y, de acuerdo con el deseo de la paciente, se decidió que continuara la gestación.

La evolución de la gestación fue satisfactoria, estrechamente vigilada desde el punto de vista neurológico y obstétrico, con 8 consultas prenatales y un ingreso hospitalario (de 5 días de duración), en la semana 33 de amenorrea, para el control de un aumento de peso excesivo.

A lo largo del embarazo se detectó un agravamiento moderado de la rigidez, principalmente vespertina, así como del temblor en reposo, incidencias que, por otra parte, no interfirieron en las actividades cotidianas de la paciente. El tratamiento, referido, no se creyó oportuno que fuera modificado por parte del neurólogo entre la semana 7 de amenorrea y el parto.

En la semana 38 de gestación la paciente comenzó con un trabajo de parto espontáneo y, bajo control de analgoanestesia epidural, dio a luz por vía vaginal, aplicándose fórceps profiláctico en presa directa en III plano, un varón vivo de 3.010 g de peso con buena adaptación cardiorrespiratoria inmediata (Apgar de 8/10). El recién nacido no manifestó episodios de bradicardia o de hipoglucemia neonatales. Se instauró lactancia artificial. La madre no precisó medicación inhibidora de la lactancia.

En el puerperio inmediato se constató, en el plano neurológico, un discreto agravamiento de la acinesia y de la rigidez muscular. A la semana del parto se volvió a la medicación previa, restaurando la dosis de Plurimen® y Dopergin, y aumentando la posología de Madopar® 250.

La evolución posterior del niño es satisfactoria y la mujer sigue controlándose por su neurólogo, después de que, por decisión propia, se le efectuara una esterilización tubárica al año de dar a luz.

DISCUSIÓN

Como ya se ha mencionado, la asociación de enfermedad de Parkinson y gestación es muy rara. La edad de aparición más frecuente es a partir de la quinta década de la vida, aunque se han descrito casos en la primera y segunda décadas –enfermedad de Parkinson juvenil– y entre la segunda y cuarta décadas –enfermedad de Parkinson de inicio temprano–, por lo que es factible el binomio Parkinson-embarazo⁷⁻⁹. Es importante señalar, pues, que como la edad de inicio de la enfermedad de Parkinson, en la mayoría de los pacientes, es por encima de los 50 años, edades no reproductivas, no resulta difícil de entender que existen muy pocos estudios y trabajos que consideren este aspecto de concomitancia de la enfermedad con la gestación. Sin embargo, aunque con muy baja incidencia, pueden encontrarse gestantes con el denominado “Parkinson de inicio temprano”.

Alrededor de 30 casos han sido publicados en la bibliografía europea y anglosajona. De entre los autores interesados en el tema, Golbe¹⁹ publicó en 1987 la serie retrospectiva más importante, analizando un total de 24 gestaciones acaecidas en 17 mujeres afectadas de enfermedad de Parkinson. La edad media de las pacientes, en el momento del inicio de su enfermedad, era de 30 años, con comienzo de la gestación, como promedio, después de 4 años de evolución de la misma. En 3 casos se realizó una interrupción voluntaria de la gestación, en relación con las posibles o temidas alteraciones del embrión a causa de la enfermedad, o en función de la edad materna. Ninguna complicación neurológica ni obstétrica se informa que haya ocurrido antes de la interrupción del embarazo. El estado clínico de 10 pacientes (58,8% sobre el total de pacientes y 41,8% sobre el total de gestaciones) se vio agravado en el curso de la gestación, principalmente por una acentuación de la rigidez, con dificultades en la marcha en 12 de 24 gestaciones (es decir, el 50%). En 3 casos (el 18,9% sobre el total de mujeres y el 12,4% sobre el conjunto de las gestaciones) aparecieron alteraciones en la escritura –micrografía–, y en 7 pacientes (el 41,1% sobre el total de mujeres y el 28,3% respecto al total de embarazos) se apreció la aparición de un síndrome depresivo en el curso del estado grávido puerperal, con un caso durante el embarazo y 6 casos en el posparto. En su revisión, por otra parte muy exhaustiva, el autor¹⁹ no

hace mención de haber realizado un reajuste a la modificación de la posología terapéutica. El estudio, en general, parece sugerir un efecto peyorativo de la gestación sobre la gravedad de la sintomatología de la enfermedad de Parkinson, que no experimenta regresión durante el embarazo¹⁹.

Los hallazgos clínicos referidos por Golbe¹⁹, en su serie retrospectiva, parecen estar en contradicción con los estudios de los mecanismos fisiológicos ligados al embarazo en el modelo animal^{14,20}. En efecto, los estrógenos y la progesterona, notablemente aumentados durante la gestación, modifican la respuesta de los receptores de la dopamina en el estriado, aumentando su sensibilidad a la dopamina²⁰. Este dato, clínicamente reflejado por una mejoría en los síntomas, es referido por Golbe¹⁹ en 2 casos (el 11,74% de las mujeres y el 8,33% de las gestaciones) y por otros autores en descripciones de casos aislados²¹⁻²⁴.

Un caso reciente, publicado por Routiot et al¹¹, presenta un débil y/o discreto agravamiento de la sintomatología clínica durante el embarazo. No obstante, en este caso, una importante disminución de la terapia antiparkinsoniana, con la retirada de la selegilina y del lisuride, así como una disminución en la posología de la levodopa en el inicio del embarazo, puede explicar, como en nuestro caso, la acentuación moderada de los signos clínicos¹⁴. Por otra parte, el puerperio puso de manifiesto una ligera degradación del estado clínico, que se resolvió después del incremento, de nuevo, de la levodopa y de la reposición de la selegilina¹⁴.

En teoría, la gestación debería acompañarse de una mejoría de la enfermedad en razón del aumento de la actividad dopaminérgica mediada por los estroprogestativos. El agravamiento paradójico de los síntomas en el curso del embarazo observado en la serie de Golbe¹⁹ puede explicarse, según Jacquemard et al²⁰, por un déficit de acción de las hormonas esteroideas de la gestación sobre el estriado empobrecido en dopamina.

Es igualmente difícil responder a la cuestión referente a las eventuales repercusiones de la enfermedad de Parkinson sobre el embarazo. Teniendo en cuenta la baja casuística de pacientes embarazadas con este proceso, existen pocos estudios que revelen no sólo la respuesta de la enfermedad, sino la evolución del embarazo y los posibles efectos teratogénicos, tanto de la propia enfermedad como de los tratamientos prescritos²¹⁻²⁹. Sin embargo, tal y como apuntan algunos autores²⁵⁻²⁸, tanto el proceso en sí como el tratamiento, fundamentalmente con L-dopa y/o bromocriptina, no parecen comportar efectos adversos sobre la gestación.

Entre las 24 gestaciones estudiadas por Golbe¹⁹, han sido observadas las complicaciones siguientes: en el primer trimestre se produjeron 3 abortos (de los cuales 2 fueron sin etiología evidente, en tanto el tercero era una gestación molar), en el tercer trimestre apareció una eclampsia. No parece, pues, existir un aumento de las enfermedades obstétricas o de anomalías fetales. La incidencia de abortos espontáneos no está aumentada respecto a la frecuencia observada en la población general¹⁹. Como ya hemos señalado, el problema del modo de transmisión genética, en las formas familiares, no está actualmente resuelto.

Asimismo, las consecuencias obstétricas y fetales de ciertas terapéuticas antiparkinsonianas han sido referidas en la bibliografía, sin que sea posible afirmar un nexo entre la enfermedad y la pauta medicamentosa, en razón del pequeño número de casos descritos:

1. El estudio de Golbe¹⁹ pone de manifiesto el uso de amantadina. Sobre 4 pacientes tratadas se han observado un caso de metrorragia del primer trimestre de evolución favorable, una gestación molar, un aborto tardío (4 meses) y una preeclampsia. Nora et al³⁰ han descrito un caso de malformación fetal del tipo de ventrículo único y atresia pulmonar, y Pandit et al³¹ un caso de tetralogía de Fallot y de hemimelia tibial. Sin embargo, Cook et al²⁵ autor ya citado, informan los dos casos de gestaciones tratadas con amantadina en el primer trimestre, sin complicaciones. Un estudio de Lamar et al³² realizado en 1970 con un modelo animal refiere la aparición de anomalías esqueléticas.

2. La utilización de la bromocriptina en el curso de la gestación es frecuente en el caso de hiperprolactinemia³³⁻³⁷. Sin embargo, sólo hemos encontrado un caso publicado que mencione esta prescripción en una gestación de una mujer con enfermedad de Parkinson, tratada con bromocriptina en régimen de monoterapia³⁸. La evolución de esta gestación fue favorable; no obstante, cabe señalar que las dosis utilizadas en esta indicación son superiores (20 mg/día) a las habitualmente prescritas en las hiperprolactinemias. El mecanismo de acción de esta sustancia es una estimulación directa sobre los receptores dopaminérgicos postsinápticos del área nigroestriada. Jacquemard et al²⁰ preconizan, igualmente, la utilización de la bromocriptina, sola o asociada a otros fármacos, en caso de disminución de la L-dopa o de fluctuaciones bruscas del efecto brusco de la dopaterapia.

3. El caso recientemente publicado por Routiot et al⁴ recibió, hasta la sexta semana de amenorrea, lisuride y selegilina; los autores no refieren haber encontrado casos precedentes publicados con dicha me-

dicación. Estas dos sustancias, en principio, están contraindicadas en el embarazo, en ausencia aún de la publicación de los datos de Routiot et al¹⁴ y nuestro caso, en que no hubo efecto deletéreo. No ha sido descrita teratogenicidad en el ratón ni en el conejo con lisuride³⁹, ni en la rata con la selegilina⁴⁰.

La levodopa es el tratamiento de referencia para la enfermedad de Parkinson en asociación con el inhibidor de la decarboxilasa, la benserazida o la carbidopa^{14,19,21}. En el modelo animal parece existir un riesgo teratógeno, con observación de malformaciones óseas, cardiovasculares y viscerales a dosis elevadas^{20,41,42}.

Las posibles complicaciones en la enfermedad de Parkinson de la gestante pueden surgir en el momento del parto, debido a la rigidez y la bradicinesia que pueden dificultar el trabajo de parto y las maniobras obstétricas⁴³. No obstante, no se ha manifestado en la escasa bibliografía existente un incremento del riesgo de extracción asistida (fórceps, ventosa) o de cesárea^{14,19}. Golbe¹⁴, por ejemplo, sólo refiere en su serie una cesárea y un fórceps, con niños vivos, frecuencia similar a la referida por otros autores^{14,20,23,25,33}.

Ningún caso de lactancia materna es referido en la bibliografía, de acuerdo con la actividad antilactotropa de la L-dopa, de la bromocriptina y del lisuride^{14,44,45}.

En la tabla III se reflejan las complicaciones ligadas al tratamiento de la enfermedad de Parkinson en el embarazo^{14,19,20,23,25,30-32,38,40,46}.

Consideraciones anestésicas

En la valoración preanestésica de las pacientes embarazadas con enfermedad de Parkinson es importante el conocimiento de la evolución de la enfermedad y el tratamiento actual. Es esencial mantener el tratamiento durante el período previo al parto, debido a que el deterioro neurológico puede aparecer como consecuencia de la suspensión del tratamiento, o de parte del mismo, y la administración de antagonistas de los receptores dopaminérgicos, como los antieméticos⁴³.

Los pacientes con enfermedad de Parkinson presentan un alto riesgo de broncoaspiración como resultado de la excesiva salivación y la disfagia. Debido a la rigidez y la hipocinesia de la pared torácica, las pacientes suelen presentar alteraciones respiratorias de carácter restrictivo. También se ha observado una obstrucción crónica de la vía aérea como resultado de la actividad parasimpática. En algunos casos de enfermedad de Parkinson se ha descrito apnea de sueño re-

TABLA IV. Tratamiento anestésico en la gestante con enfermedad de Parkinson⁴³

Valoración	Estudio clínico actual-tratamiento-función pulmonar
Riesgos	Alteraciones ventilatorias-exacerbación de la enfermedad-hipotensión arterial
Técnica anestésica	General: la rigidez y el temblor pueden aumentar tras la ketamina, los opioides y el protóxido Locorregional: es una técnica eficaz en este tipo de pacientes; no obstante, en los casos de temblor acentuado, puede ser difícil de realizar
Riesgos	Exacerbación de la rigidez y el temblor posterior a la administración de fármacos anestésicos-insuficiencia respiratoria-hiperpotasemia asociada con la utilización de succinilcolina
Complicaciones	Broncoaspiración-insuficiencia respiratoria-hipotensión arterial
Tratamiento	Fármacos antiparkinsonianos-agentes anticolinérgicos con el fin de reducir el volumen de las secreciones y el riesgo de broncoaspiración

lacionada con las anomalías respiratorias, producto de la disfunción autónoma^{43,47}.

Se ha sugerido que la administración de fármacos anticolinérgicos para reducir el volumen de las secreciones, y por su efecto broncodilatador, mejoraría la obstrucción de la vía aérea. La disfunción autónoma en las pacientes de Parkinson produce hipotensión postural.

Algunos autores consideran, igualmente, que los opiáceos pueden exacerbar la rigidez por acción directa o también debido a una reacción de idiosincrasia⁴⁸. No existe, en principio, contraindicación absoluta para ninguna técnica anestésica en particular; sin embargo, la sintomatología clínica del temblor puede dificultar la práctica de anestesia locorregional⁴³.

En pacientes con enfermedad de Parkinson se ha observado que la rigidez muscular se puede exacerbar por la administración de opioides y protóxidos. Se han descrito aumento en el tono muscular con el uso de quetamina⁴⁹, y se han observado cambios en las concentraciones de potasio sérico y alteraciones electrocardiográficas de hiperpotasemia después de administrar succinilcolina⁵⁰.

En los pacientes con enfermedad de Parkinson que cursen con temblor acentuado y demencia acusada, como ya hemos mencionado, puede ser difícil la realización de técnicas de anestesia locorregional. En general, la anestesia locorregional acompañada con sedación es una técnica que confiere muchas ventajas.

También se ha descrito el uso de opioides asociados a la misma por vía epidural. Las complicaciones más frecuentes en el parto de estas pacientes son: exacerbación de la sintomatología clínica de la enfermedad, broncoaspiración, insuficiencia respiratoria e hipotensión arterial.

En la tabla IV pueden apreciarse las características esenciales del proceso anestésico en las gestantes con enfermedad de Parkinson.

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson no es frecuente que aparezca antes de la edad de 40 años (5% de los pacientes). Aportamos un caso de gestación en una paciente de 33 años, portadora de una enfermedad de Parkinson. La paciente era tratada con levodopa asociada con benzerazida. No observamos ningún efecto adverso sobre la gestación y el feto. Se detectó un agravamiento moderado de los síntomas de la enfermedad de Parkinson. Se ha realizado una revisión de la bibliografía.

BIBLIOGRAFÍA

- Aminoff MJ. Enfermedad de Parkinson y otros trastornos extrapiramidales. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL et al, editores. Harrison. Principios de Medicina Interna II (14.^a ed.). Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1998; 2681-2689.
- Tolosa Sarró B. Enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento. En: Farreras Valentí P, Rozman C, editores. Medicina Interna II (13.^a ed.). Madrid: Harcourt Brace, 1997; 1490-1498.
- Olney RK, Aminoff MJ. Debilidad muscular, movimientos anormales e inestabilidad. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL et al, editores. Harrison. Principios de Medicina Interna I (14.^a ed.). Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1998; 122-136.
- Brodal A. Neurological anatomy in relation to clinical medicine (3.^a ed.). Oxford: Oxford University Press, 1981.
- Kandel ER. Principles of neural science (3.^a ed.). Nueva York: Elsevier, 1991.
- Wichmann T. Parkinson disease and basal ganglia: lessons from the laboratory and from neurosurgery. *Neuroscientist* 1995; 1: 236-243.
- Gershanik OS. Parkinson of early onset. En: Jankovic J, Tolosa E, editores. Parkinson's disease and movement disorders. Baltimore-Munich: Urban and Schwarzenberg, 1988; 191-204.
- Morgan GE Jr, Mikhail MS. Anesthesia for patients with neurologic and psychiatric diseases. En: Morgan GE Jr, Mikhail MS, editores. Clinical anesthesiology (2.^a ed.). Lange medical book. Stamford: Prentice Hall International, 1996; 505-616.
- Yun EM, Meyer BA, Parisi VM, Santos AC. Neurologic and muscular diseases. En: Datta S, editor. Anesthetic and obstetric management of high-risk anesthesia (2.^a ed.). Saint Louis: Mosby, 1996; 10: 134-169.
- Edwards RH. Neural degeneration and the transport of neurotransmitters. *Ann Neurol* 1993; 34: 638-642.
- Aminoff MJ. Treatment of Parkinson's disease. *West J Med* 1994; 161: 303-309.
- Quinn N. Drug treatment of Parkinson's disease. *B Med J* 1995; 310: 575-581.
- Bennett DA. Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people. *N Engl J Med* 1996; 334: 771-777.
- Routiot Th, Lurel S, Denis E, Barbarino-Monnier P. Maladie de Parkinson et grossesse: case clinique et revue de la littérature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000; 29: 454-457.
- Weiner WJ, Wang AE. Movement disorders. A comprehensive survey. Nueva York: Futura Publishing, 1989.
- Shoulson I. The Parkinson study group. Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 1364-1371.
- Barbeau A. Etiology of Parkinson's disease: a research strategy. *Con J Neurol Sci* 1984; 11: 24-28.
- Bird TD. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias primarias. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL et al, editores. Harrison. Principios de Medicina Interna (14.^a ed.). Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1998; 2672-2680.
- Golbe LI. Parkinson's disease in pregnancy. *Neurology* 1987; 37: 1245-1249.
- Jacquemard F, Palaric JC, Allain H, Giraud JR. Maladie de Parkinson et grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1990; 19: 461-463.
- Allain H, Bentue-Ferrer D, Milon D, Moran P, Jacquemard F, Defawe G. Pregnancy and Parkinson: a case report without problem. *Clin Neuropharmacol* 1989; 12: 217-219.
- Golbe LI. Pregnancy and movement disorders. *Neurol Clin* 1994; 12: 497-508.
- Ball MC, Sagar HJ. Levodopa in pregnancy. *Mov Disord* 1995; 10: 115-119.
- Hagell P, Odin P, Vinge E. Pregnancy in Parkinson's disease: a review of literature and a case report. *Mov Disord* 1998; 13: 34-38.
- Cook DG, Klawans HL. Levodopa during pregnancy. *Clin Neuropharmacol* 1985; 8: 93-95.
- Kanter AE, Klawans AH. Postencephalitic parkinsonism complicated by pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1939; 39: 334-337.
- Donalson JO. Movement disorders. En: Walton TN, editor. Neurology of pregnancy. Filadelfia: WB Saunders, 1978; 74-91.
- Bellur SN. Alteraciones neurológicas en el embarazo. En: Gleicher N, editor. Medicina clínica en obstetricia. Buenos Aires: Panamericana, 1989; 1046-1064.
- Tobiassen C, Brazo K, Kohler OM. Pregnancy and Parkinson's disease. *Ugeskr-Laeger*, 1991; 153: 1210-1211.
- Nora JJ, Nora AH, Way GL. Cardiovascular maldevelopment associated with maternal exposure to amantadine. *Lancet* 1975; 2: 607.
- Pandit BB, Chitayat D, Jefferies AL, Landes A, Qamar IU, Koren G. Tibial hemimelia and tetralogy of Fallot associated with first trimester exposure to amantadine. *Reprod Toxicol* 1994; 8: 89-92.
- Lamar JK, Calhoun FJ, Darr AG. Effects of amantadine hydrochloride on cleavage and embryonic development in the rat and rabbit. *Toxicol Appl Pharmacol* 1970; 17: 272-277.

33. Turkali I, Braun P, Krupp P. Surveillance of bromocriptine in pregnancy. *JAMA* 1982; 247: 1589-1591.
34. Weil C. The safety of bromocriptine in hyperprolactinemic female infertility: a literature review. *Curr Med Res Opin* 1986; 10: 172-195.
35. Glick RP, Hart A. Diagnóstico y manejo de los tumores encefálicos durante el embarazo. En: Gleicher N, Buttino L, Elkayam U, Evans MI, Galbraith RM, Gall SA et al, editores. Tratamiento de las complicaciones clínicas del embarazo. Buenos Aires: Panamericana, 2000; 1500-1518.
36. Cabero Roura A. Hiperprolactinemia. Prolactinoma. Protocolos de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Protocolo 69. Madrid: SEGO, 2000.
37. Tejerizo López LC, Sánchez Sánchez MM, García Robles RM, Tejerizo García A, Leiva A, Morán E et al. Prolactinoma y embarazo. *Clin Invest Gin Obst* 2001 (en prensa).
38. Benito-León J, Bermejo F, Porta-Etessam J. Pregnancy in Parkinson's disease: a review of literature and a case report. *Mov Disord* 1999; 14: 194-203.
39. Kodama N, Tsubota K, Ezumi Y. Reproductive studies of lisuride hydrogen maleate. *Kiso to Rinsho* 1981; 15: 2299.
40. Shimazu H. Study on oral administration of FPF 1100 prior to pregnancy and lactation period in rats. *Yakury to Chiryu* 1995; 23: 57.
41. Staples RE, Mattis PA. Teratology of L-dopa. *Teratology* 1973; 8: 238-242.
42. Roche Laboratories: Levodopa (Larodopa®) for the relief of symptoms associated with Parkinson's disease and syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 11: 921-924.
43. Tarradellas J, Gomar C, Suárez S. Analgoanestesia en la gestante con enfermedad neurológica. En: Miranda A, editor. Tratado de anestesiología y reanimación en obstetricia. Principios fundamentales y bases de aplicación clínica. Barcelona: Masson, 1997; 699-733.
44. Prilusky J, Deis RP. Effect of L-dopa on milk ejection and prolactin release on lactating rats. *J Endocrinol* 1975; 67: 397-401.
45. Kaulhausen H, Oney T, Leyendecker G. Inhibition of the rennin-aldosterone axis and prolactin secretion during pregnancy by L-dopa. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 89: 483-488.
46. Beyer BK, Guram MS, Geber WF. Incidence and potentiation of external and internal fetal anomalies resulting from chlordiazepoxide and amitriptyline alone and in combination. *Teratology* 1984; 30: 39-45.
47. Shopper GK, Johnson MD. Obstrucción de vías respiratorias e intubación traqueal difícil. En: Gambling DR, Douglas MJ, editores. Anestesia obstétrica y trastornos poco frecuentes. México: McGraw-Hill Interamericana, 2000; 95-109.
48. Grell FL, Koons RA, Densons JS. Fentanyl in anesthesia: a report of 500 cases. *Anesth Analg* 1970; 49: 523-531.
49. Hetherington A, Rosenblatt RM. Ketamine and paralysis agitant. *Anesthesiology* 1980; 52: 527-531.
50. Gravlee GP. Succinylcholine-induced hyperkalemia in a patient with Parkinson's disease. *Anesth Analg* 1980; 59: 444-446.