

Características clínicas y fármacos recibidos por los pacientes con diagnóstico de Parkinson

Tomás Zamora, M.D.¹, Eduardo Argote, M.D.²

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en los pacientes remitidos por alteraciones motoras, atribuidas a enfermedad de Parkinson desde enero, 1995 a junio, 1999 en el Hospital Universitario San José y en el Centro de Atención Ambulatoria del Instituto de Seguro Social, Cauca. Se encontraron 19 casos de parkinsonismo por calcioantagonistas. Se hace énfasis en la presentación clínica y en la importancia de buscar antecedentes sobre fármacos prescritos y factores asociados con el fenómeno o trastorno motor. Se presentan resultados, se discuten los hallazgos clínicos y se revisa la literatura del parkinsonismo inducido por calcioantagonistas.

Palabras claves: Parkinsonismo. Calcioantagonistas. Cinnarizina. Flunarizina. Verapamilo. Diltiazem. Nimodipina. Isradipino. Ion calcio.

El parkinsonismo es un trastorno del movimiento manifestado por un síndrome motor, expresado por una heterogeneidad de síntomas: temblor, bradicinesia, hipertonia muscular por rigidez, inestabilidad postural y disfunción de reflejos posturales, todo se atribuye a una deficiencia del neurotransmisor dopamina en el cuerpo estriado¹.

El parkinsonismo se ve en todo el mundo, en todos los grupos étnicos². Su prevalencia actual se considera entre 1% y 2% de la población general y 1% de las personas mayores de 65 años³; los dos sexos se afectan por igual.

Algunos autores sostienen que la prevalencia es menor en la raza negra y en orientales⁴. La susceptibilidad inmunológica y genética para el parkinsonismo se ha mencionado desde hace varios años².

Su clasificación ha cambiado y cambiará; la propuesta del Cuadro 1 es práctica y permite una rápida consideración de la etiología y diversidad clínica⁵.

De acuerdo con la clasificación de Fahn⁵ hay tres grandes grupos de

parkinsonismo:

1. Idiopático o primario, que representa la verdadera enfermedad de Parkinson.
2. Sintomático, donde está incluido el tópico del presente informe.
3. Síndromes parkinsonianos plus.

La enfermedad de Parkinson (EP) es la causa más común de parkinsonismo y es responsable de más de dos tercios de los casos⁶. El parkinsonismo atribuido o inducido por medicamentos varía entre 8% y 15%^{1,7}. Los calcioantagonistas aparecen comprometidos⁸⁻¹¹ y producen este trastorno con relativa frecuencia, sin ser advertido por el médico, quien prescribe estos fármacos por tiempo prolongado, para diferentes trastornos cardiovasculares y neurológicos.

Los efectos de los calcioantagonistas sobre el sistema nervioso central (SNC) dependen de la capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica y la mayoría de ellos lo puede hacer; la nimodipina e isradipino por ser hidrófobos lo hacen más rápidamente¹².

La prescripción de calcioanta-

Cuadro 1 Parkinsonismo. Clasificación

1. Primario. Enfermedad de Parkinson 2. Secundario

- A. Viral
- Encefalitis letárgica
 - Otras encefalitis
 - Enfermedad de inclusión hialina intranuclear neuronal
- B. Toxinas Mn, CO, MPTP, cianuro, disulfuro de carbón, metanol
- C. Medicamentos (entre otros los calcioantagonistas)
- Bloqueadores de receptores de dopamina
 - Depletoras de depósito de dopamina
- D. Vascular
- E. Trauma craneano
- F. Metabólico
- G. Tumores ganglios basales

3. Síndromes parkinsonianos plus

- A. Parálisis supranuclear progresiva
- B. Atrofia sistémica múltiple
- Degeneración estriatonigral
 - Síndrome de Shy-Drager
 - Degeneración olivopontocerebelosa
 - Parkinsonismo-Amiotrofia
- C. Degeneración gangliónica córtico basal
- D. Síndromes demenciales
- Parkinsonismo-demencia-esclerosis lateral amiotrófica de Guam
 - Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
 - Enfermedad de Alzheimer
 - Hidrocefalia de presión normal
- E. Trastornos hereditarios
- Enfermedad de Wilson
 - Enfermedad de Huntington
 - Neuroacantosis
 - Enfermedad de Hallervoden-Spatz

1. Profesor Titular, Departamento de Medicina Interna y Neurología Clínica, Universidad del Cauca, Popayán.
2. Residente de Medicina Interna y Neurología Clínica, Universidad del Cauca, Popayán.

Fuente: Fahn S. The history of Parkinsonismo. *Mov Disord* 1989; 4: S2-10.

gonistas es de gran acogida por el personal médico; por lo general se hace en pacientes por encima de los 40 años, en los dos sexos; además de los desórdenes cardiovasculares, neurológicos urgentes, también se usan en trastornos degenerativos, en personas jóvenes sobre todo en mujeres para la profilaxis de migraña y el vértigo¹³⁻¹⁶.

El parkinsonismo inducido por medicamentos es subvalorado porque los síntomas que expresa el paciente se le atribuyen a nuevas enfermedades o a proceso normal de envejecimiento¹⁷. Se considera que después de los 85 años, 50% de la población tiene signos extrapiramidales¹⁸. De igual forma se podría subregistrar el parkinsonismo inducido por medicamentos en un paciente que antes haya tenido una EP subclínica. Por lo anterior es de suma importancia hacer un diagnóstico preciso de parkinsonismo inducido por medicamentos para realizar un tratamiento correcto, sobre todo para evitar estudios onerosos o prescripciones de agentes antiparkinsonianos y por consiguiente sus efectos adversos. Los criterios generales que ayudan al diagnóstico de parkinsonismo se muestran en el Cuadro 2.

Los medicamentos propicios para la inducción de parkinsonismo son neurolepticos, metoclopramida, reserpina, mencionados desde la década de 1960⁷; otros medicamentos como los calcioantagonistas cinnarizina y flunarizina se refieren muy esporádicamente desde la década de 1980⁸⁻¹⁰. No hay referencia de parkinsonismo atribuido a otros calcioantagonistas, siendo esto uno de los objetivos del informe en el presente trabajo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo

Cuadro 2
Criterios que ayudan al diagnóstico de parkinsonismo

Síndrome	Historia	Hallazgos	Imagenología
Enfermedad de Parkinson	Temblores inicial unilateral	Lentitud. Ataxia Balanceo difícil Buena respuesta a levodopa	No hallazgos a los estudios convencionales
Parkinsonismo por medicamentos	Ingestión de medicamentos depletadores o bloqueadores de receptores de la dopamina	Simétrico. Bilateral. Mejoría con la suspensión de los medicamentos	TAC cerebral: Calcificación del globo pálido
Parkinsonismo por:			
Trastorno vascular	Accidente cerebrovascular	Bradicinesia. Hipotensión postural.	IRMN Lesiones tipo infarto cerebral o de tipo tumoral
Tumor	Cefalea. Focalización	Alteraciones cardiovasculares	
Trauma	Trauma craneoencefálico	Pérdida de memoria	
Enfermedades degenerativas	Trastorno cognitivo. Pérdida de funciones vegetativas	Usualmente no hay temblor	Atrofia cortical, cerebelosa

Fuente: Stanley F. Parkinsonism. *En Current Therapy Conn's*. Chap. 13, 1998. Pp. 944-53.

retrospectivo de las historias clínicas; se buscó antecedentes de ingestión de calcioantagonistas en pacientes remitidos al Servicio de Neurología del Hospital Universitario San José (HUSJ), Popayán y en el Centro de Atención Ambulatoria (CAA), Instituto de Seguro Social (ISS), desde enero, 1995 a junio, 1999, con diagnóstico de EP y se encontraron 19 casos con parkinsonismo inducido o desencadenado por antagonistas de canales del calcio.

RESULTADOS

Se encontraron 19 pacientes con cuadro clínico de parkinsonismo correspondiendo a 16 mujeres y 3 hombres; edad promedio 71 años, rango 51-85 años (Cuadro 3). De los 19 pacientes 14 tenían antecedentes de hipertensión arterial (HTA); recibían verapamilo en forma exclusiva 7 pacientes con rango de dosis de 160 a 240 mg/día; 2 pacientes recibieron verapamilo más flunarizina; uno reci-

bió verapamilo por varios años y luego continuó con diltiazem; uno recibió diltiazem en forma exclusiva; otro paciente diltiazem asociado con flunarizina y un paciente isradipino y nimodipina.

De los 19 pacientes 5 recibieron flunarizina en forma exclusiva (un paciente era hipertenso pero no hay datos sobre medicación antihipertensiva); de los 5 pacientes que recibieron flunarizina, uno mejoró totalmente a los seis meses de suspendido el medicamento y a los dos años lo reinició por prescripción médica presentando a los 15 días de nuevo temblor y rigidez; al suspender el medicamento se observó otra vez mejoría (Cuadro 3; Caso 8). Un paciente recibió cinnarizina.

Excepto por dos pacientes que no hay datos claros, los 17 restantes venían ingiriendo los medicamentos por tiempo mínimo de 6 meses y máximo de 10 años.

Ningún paciente tenía historia familiar de parkinsonismo y menos de

Cuadro 3
Características clínicas de 19 casos de parkinsonismo

Caso	Sexo	Edad años	Antecedentes	Presentación clínica	Fármaco prescrito	Tiempo
1	F	72	HTA ACV isquémico	Temblores. Rigidez. Postura encorvada. Inexpresión facial. Insomnio. Palabra monótona. Temblor ^a . Lentitud de movimientos. Rigidez en rueda dentada. Movimientos cuenta monedas	Verapamilo 120 mg/12h	10 años
2	F	65	HTA Insuficiencia venosa	Disartría. Incapacidad para caminar. No duerme bien. Rigidez en rueda dentada ^a . Temblor en reposo bilateral	Verapamilo 80 mg/12h Flunarizina 10 mg/noche	4 años 4 años
3	F	77	HTA	Temblores. Disartría. Incontinencia urinaria. Vértigo. Dificultad notable para la marcha. Rigidez que le impida sentarse ^a , levantarse, movilizar la cabeza. Hallazgos bilaterales	Verapamilo 80 mg/12h Flunarizina 10mg/noche	4 años 1 año
4	F	85	HTA ICC EF II	Incontinencia. Amnesia reciente. Rigidez cervical y de hemicuerpo derecho. Insomnio. Mal genio. Marcha magnética ^a . Rigidez en rueda dentada de hemicuerpo derecho. Mejoró con suspensión de medicamentos	Verapamilo 80 mg/12h Diltiazem 60 mg/12h	Varios años 2 años
5	F	74	HTA	Temblores progresivos en mano derecha asociados con rigidez e imposibilidad para escribir. Dificultad para la marcha. Rigidez en rueda dentada ^a . Marcha magnética	Verapamilo 120 mg/12h	3 años
6	M	80	HTA Diabetes mellitus	Temblores. Dificultad para la marcha. Rigidez ^a . Signo de la rueda dentada. Hallazgos bilaterales	Diltiazem 60 mg/12	1 año
7	M	56	HTA	No camina bien. Rigidez en miembros inferiores. Asimetría en movimientos asociados con la marcha ^a .	Nimodipina 30 mg/8h Isradipino 2.5 mg/12h	7 meses
8 ^b	F	65	HTA Vértigo	Temblores. Rigidez en miembros inferiores. Signo en rueda dentada bilateral ^b	Flunarizina 10 mg/noche	6 meses
9	F	62	HTA	Temblores de cuello. Dolor suboccipital intenso. Rigidez severa en cuello y brazo derecho ^a	Verapamilo 120 mg/12h	6 meses
10	M	76	Trastorno del sueño	Temblores bilaterales en reposo	Flunarizina 10 mg/noche	6 meses
11	F	51	Sin antecedentes	Depresión. Temblor de reposo ^a	Flunarizina 10 mg/noche	3 meses
12	F	51	Migraña	Cefalea. Mareos. Dolor en miembros inferiores y en cadera. Angustia. Rigidez muscular bilateral ^a . Marcha magnética	Flunarizina 10 mg/noche	?
13	F	62	HTA	Temblores brazo derecho y miembros superiores. Dificultad para caminar. Trastorno del sueño. Marcha a pequeños pasos ^a . Mirada fija. Depresión. Trastorno memoria inmediata	Verapamilo 240 mg/día	3 años
14 ^b	F	82	HTA	Temblores bilaterales. Marcha a pequeños pasos. Sialorrea. Signo de rueda dentada ^a . Marcha magnética	Verapamilo 240 mg/día	5 años
15 ^b	F	57	Vértigo	No puede caminar bien. Temblor en mano derecha. Angustia. Insomnio. Signo de la rueda dentada ^a . Micrografía. Bradiquinesia bilateral	Cinnarizina 75 mg/noche	3 años
16	F	68	HTA	Dolor articular IFP manos. Disfagia. Rigidez en miembros inferiores. Temblor. Alteración en la marcha. Signo de rueda dentada ^a . Marcha magnética	Diltiazem 90 mg/día Flunarizina 10 mg/noche	5 años 3 años
17 ^b	F	62	Vértigo periférico AR	Temblores miembros superiores y trastorno en la marcha. Signo de la rueda dentada ^a	Flunarizina 10 mg/noche	?
18	F	60	HTA	Temblores en manos, pérdida de la memoria inmediata e incapacidad para caminar. Hipertonía ^a muscular por rigidez severa, signo de la rueda dentada e incapacidad para cambiar de posición en el lecho	Verapamilo 160 mg/d	3 años
19	F	70	HTA	Dificultad para la marcha y para cambiar de posición en el lecho. Rigidez de predominio de hemicuerpo derecho ^a ; marcha a pequeños pasos	Verapamilo 160 mg/d	2 años

a. Continúan en vigilancia clínica.

b. Síntomas y signos encontrados en el examen clínico.

Fuente: Hospital Universitario San José, Popayán. Centro de Atención Ambulatoria, Instituto de Seguro Social, 1995-1999.

EP; tampoco se encontraron antecedentes de infección micótica, alcoholismo, hidrocefalia, SIDA y sus consecuentes complicaciones cerebrales² y sólo en uno se diagnosticó accidente cerebrovascular isquémico.

La forma de presentación clínica se muestra en el Cuadro 3. Ninguno de los casos se diagnosticó correctamente por el médico que refería el paciente. En 2 enfermos se encontró en la tomografía axial computadorizada (TAC) cerebral calcificación del globo pálido. Ninguno tiene estudio de resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral.

DISCUSIÓN

El parkinsonismo inducido por calcioantagonistas es una patología aparentemente poco común; de acuerdo con los hallazgos del presente estudio es un trastorno frecuente, y se puede decir que después de los 50 años de edad en una persona que reciba calcioantagonistas por cualquiera de las indicaciones que se tenga y de preferencia en el sexo femenino, y que tenga síntomas motores se debe tener en mente esta posibilidad diagnóstica.

En 1991 se propusieron los criterios diagnósticos para parkinsonismo inducido por cinnarizina⁸ así:

1. Presentar al menos dos signos cardinales (temblor en reposo, rigidez, bradiquinesia e inestabilidad postural).
2. No administración de otros medicamentos susceptibles de inducir parkinsonismo.
3. Desaparición completa de algún signo después del retiro del medicamento por lo menos de un año.
4. No reaparición de síntomas de parkinsonismo luego de 3 meses de la suspensión del medicamento antiparkinsoniano.

Otro estudio de investigación determinó el papel de la susceptibilidad heredada en el parkinsonismo inducido por cinnarizina/flunarizina¹⁹. Ellos definieron parkinsonismo inducido por cinnarizina/flunarizina ante la presencia de dos de los síntomas cardinales que se observan en el parkinson plus:

1. Ausencia de historia personal de desorden extrapiramidal que preceda al tratamiento con cualquiera de los dos medicamentos.
2. Inicio de síntomas en el curso del tratamiento con cinnarizina y/o flunarizina.
3. No tratamiento concurrente con otro medicamento que se conozca produce síndrome extrapiramidal²⁰.

El parkinsonismo inducido por medicamentos, produce por lo general sintomatología bilateral y simétrica con temblor de acción y de reposo. El paciente refiere previa exposición a medicamentos bloqueadores de la acción dopaminérgica como son los antipsicóticos o antieméticos (bloqueadores de receptores de dopamina), reserpina o tetrabenazina (depletoras presináptica de dopamina), alfametildopa, litio, diaxóxido, flunarizina o cinnarizina²¹.

Los mecanismos biológicos que se han sugerido para parkinsonismo inducido por flunarizina/cinnarizina son dos:

1. Un efecto presináptico en donde hay disminución de la síntesis de dopamina y/o su liberación.
2. Efecto postsináptico en donde se presenta bloqueo de receptores de dopamina.

Los mecanismos previamente mencionados pueden corresponder a efecto sobre los receptores dopaminérgicos producido por neurolepticos (trifluoperazina); los calcioantagonistas poseen una estructura química similar¹¹. Una hipótesis alternativa

sugiere que los bloqueadores del calcio pueden actuar presinápticamente disminuyendo el contenido de la actividad de la β -hidroxilasa dopamina, que parece estar regulada por la calmodulina que se une al ion calcio⁸. Estudios más recientes han encontrado que otro bloqueador de canales de calcio (nimodipina) puede reducir la liberación y la síntesis de dopamina en el cuerpo estriado (acción presináptica)²².

Los estudios de prevalencia de parkinsonismo mencionados antes consideran que 50% de la población por arriba de los 85 años tienen signos extrapiramidales, haciendo que algunos autores crean que los calcioantagonistas no son inductores de parkinsonismo; no obstante, estos respetables conceptos no los comparten los autores del presente artículo, porque los efectos observados lo han visto en pacientes con edades menores a los 85 años, así como también examinado personas entre los 70 y 80 años sin encontrar signos o síntomas de tipo extrapiramidal así sea tomando o no calcioantagonistas o estos compuestos; por tanto, no es sólo el proceso de envejecimiento el responsable de los síntomas parkinsonianos; deben existir otros cofactores que lleven al cuadro clínico descrito por los presentes autores, en donde el ion calcio tiene una intermediación.

Somos más dados a explicar que las fluctuaciones del Ca^{++} por sutiles que parezcan pueden influir en la transcripción genética; el calcio celular además que media en la liberación de neurotransmisores, la excitabilidad de la membrana neuronal, la plasticidad, el crecimiento del soma, las neuritas, influye sobre acciones metabólicas neuronales como la fosforilación, el flujo axoplásmico y la actividad proteolítica²³. Esto significa que el Ca^{++} juega un papel de homeostasis

en el funcionamiento del SNC; puede sostenerse hoy por hoy que las alteraciones pequeñas o aparentemente insignificantes en la homeostasis citosólica de la concentración de ion Ca^{++} a lo largo de meses y aún de años, pueden producir efectos dañinos, similares a los cuadros patológicos bien definidos que aparecen en minutos o incluso en milisegundos. Tanto las alteraciones agudas o crónicas que alteren la homeostasis del Ca^{++} , generan cambios en la función celular y ambas pueden producir muerte celular²⁴. Este planteamiento se debe considerar: todo cuanto aumente el ion Ca^{++} o por el contrario altere la homeostasis, puede producir cambios en receptores celulares que evolucionan a muerte celular; las células del cuerpo estriado son sensibles en grado sumo a múltiples noxas entre ellas las bioquímicas.

Los pacientes del actual artículo en su mayoría recibieron calcioantagonistas para tratamiento de HTA con verapamilo y diltiazem (bloqueadores de calcio tipo 1) compuestos éstos que no son de la estructura de la dihidropiridina y por lo tanto se diferencian de la cinnarizina-flunarizina (bloqueadores del calcio tipo 3); un paciente recibió nimodipina, compuesto selectivo de la vasculatura del SNC; otro recibió isradipino que atraviesa la barrera hematoencefálica. Aunque hacen falta estudios con mayores casuísticas, por ahora todos los calcioantagonistas pueden producir o inducir extrapiramidalismo si existe un substrato de estrés metabólico, o una susceptibilidad genética o aún inmunológica; todos pueden contribuir a alterar el mecanismo de homeostasis del ion calcio.

En dos pacientes se encontró en el estudio escanográfico calcificación del globo pálido; los informes radiológicos sobre este hallazgo sue-

len ser de poca importancia patológica; pero si un paciente presenta alteraciones motoras y tiene este hallazgo, el uso de calcioantagonistas debe sopesarse entre el beneficio y los posibles efectos colaterales. Los efectos se pueden ver a corto o largo plazo tal como se observa en el Cuadro 3.

En 1996 se describió una oleada de efectos no deseables atribuidos a los calcioantagonistas como hemorragia gastrointestinal, neoplasias, aceleración de muerte coronaria en personas con HTA y falla cardíaca; también se describe hiperplasia gingival y alteraciones dermatológicas²⁵. En el presente artículo se amplía lo ya descrito sobre parkinsonismo por cinnarizina-flunarizina^{8,10}.

No se pretende ser los detractores de los calcioantagonistas; se quiere llamar la atención sobre el criterio absolutamente responsable que deben tener los médicos en el manejo de la pirámide poblacional que ocupa la llamada tercera edad; no se debe contribuir a opacar la vida sino a conseguir una agradable percepción de la misma en su fase final.

No existe literalmente ningún medicamento sin riesgos. El médico al prescribir deberá siempre calcular la relación riesgo/beneficio; una razón más para que sea él y solo él quien tome la decisión de cuál medicamento, en qué momento, en qué dosis y con cuál correlación de la circunstancia clínica; es decir, debe tener un criterio el cual se debe respetar. Los mejores parámetros para tal decisión no son las cifras frías de la química sanguínea o los gráficos eléctricos tan variables por distintas influencias, o las imágenes por modernas que sean. Es el médico que examina su paciente, lo conoce y siente empatía por él, quien hace una correlación para prescribir con base en la equidad, eficacia y eficiencia.

SUMMARY

This is a retrospective and descriptive study about calcium channel blockers induced parkinsonism. Nineteen cases were found between 1995 and June 1999 in the Hospital Universitario San José, Popayán and CAA-ISS, Cauca, Colombia. The clinical presentation and use of calcium channel blocker prescribed are emphasised. The clinical features and a literature review are presented and parkinsonism induced calcium channel blockers.

REFERENCIAS

1. Zack MM, Langston JW. Is Parkinson's disease a single entity with a single cause? A cautionary note. *En Etiology of Parkinson's disease*. Ellenbery JH, Kaller WC, Langston JW (eds.). New York; Maccel Dekker, 1995. Pp. 55-63.
2. Pradilla G. La enfermedad de Parkinson. 1817 a 1990. *Acta Neurol Colom* 1990; 6: 123-37.
3. Aminoff MJ. Parkinson's disease and other extrapyramidal disorders. *En Harrison's. Principles of internal medicine*. Chap 368, 1998. Pp. 2356-52.
4. Schoenberg BS, Osuntoku BO, Adeuj AOG, Bademosi O. Comparison of the prevalence of Parkinson's diseases in black populations in the rural United States and rural Nigeria door-to-door community studies. *Neurology* 1998; 38: 642-46.
5. Fahn, S. The history of parkinsonismo. *Mov Disord* 1989; 4: S2-S10.
6. Stacy MJ. Differential diagnosis of Parkinson's and the parkinsonism plus syndromes. *Neurol Clin* 1992; 2: 341-45.
7. Stephen PJ, Williamson J. Drug induced parkinsonism in the elderly. *Lancet* 1984; 2: 1082-83.
8. Giménez SM. Cinnarizine induced parkinsonism. *Clin Neurofarmacol* 1991; 14: 156-64.
9. Massó JFM, Obeso JA, Carrera N, Martínez-Lage JM. Agravation of Parkinson's disease by cinnarizine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 804-05.
10. Amery W. Side effects of flunarizine. *Lancet* 1986; 1: 1947-48.
11. Brucke T, Wober C, Podrekal, Wober BC, et al. D2 receptor blockade by flunarizine and cinnarizine explain.

- Extrapyramidal side effects. A SPECT study. *J Cereb Flow Metab* 1995; 15: 513-18.
12. Scriabine A, Janis R, Triggle D. *Ca 2+ antagonists in the CNS*. Santa Fe; México. April 1-4, 1992. Pp. 8-10.
 13. Seidman MD, Jacobson GP. Update on tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am* 1996; 29: 455-65.
 14. Noble SL, Moore KL. Drug treatment of migraine. Part II. Preventive therapy. *Am Fam Physician* 1997; 56: 2279-86.
 15. Young WB, Silberstein SD. Migraine treatment. *Sem Neurol* 1997; 17: 325-33.
 16. Samuels MA. Update en neurology. *Ann Intern Med* 1998; 129: 878-85.
 17. Avorn J, Gurwitz JH. Principles of pharmacology. *En Geriatric medical*. Cassel CK, Riesenber DE, Sorensen LB (eds.). New York; Springer Verlay, 1990.
 18. Bennet D, Beckett L, Murray A, Shannon K, Goetz C, Pilgrim D. Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of pleope. *N Engl J Med* 1996; 334: 71-6.
 19. Negrotti A, Calzetti S, Sasso E. Calcium entry blockers induced parkinsonism: possible role of inherited suceptibility. *Neurotoxicology* 1992; 13: 261-64.
 20. Werneck G. Drug-induced parkinsonism: are cinnarizine and flunarizine implicated? *Drugs and Devices Information Line (DDIL)*. 1997. Homepage. <http://www.hsph.harvard.edu/Organizations/DDIL/ddil.html>
 21. Zuñiga G. *Aspectos clínicos y terapéuticos de la enfermedad de Parkinson*. Fascículos Sanofi Winthrop de Colombia. División Neurológica, 1998.
 22. Pilebland E, Carlsson A. *In vitro* effects of the Ca antagonist nimodipine on dopamine metabolism in mouse brain. *J Neural Transm* 1986; 66: 171-87.
 23. Carreño JN, Guzmán F, Velandia F, et al. Protección cerebral durante la reanimación cardiocerebropulmonar. *Neurocienc Colom* 1998; 6: 27-39.
 24. Khachaturian ZS. Envejecimiento cerebral y calcio. *Mod Geriatr* 1992; 4: 148-50.
 25. Steele RM, Schuna AA, Schreiber RT. Calcium antagonist-induced gingival hyperplasia. *Ann Intern Med* 1994; 120: 663-64.