

11233
Zej.
9



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado
Instituto Mexicano del Seguro Social

**EFFECTOS DE LAS DOSIS BAJAS DE BROMOCRIPTINA
SOBRE LAS MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS Y
NEUROENDOCRINAS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN NEUROLOGIA
CLINICA

P R E S E N T A :

DR. JOSE MARIA PLASCENCIA FUENTES

MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1985



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

RESUMEN

A diez pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) se les administró dosis progresivamente crecientes de bromocriptina - durante 21 semanas. Se encontró mejoría clínica durante las primeras 4 semanas con un porcentaje de mejoría de diez por ciento semanal. La dosis a la que se obtuvo la mejoría fue en promedio de 6 mgs. Después de esta dosis y de la cuarta semana en adelante no hubo mejoría. Se concluye que los pacientes que responden a la bromocriptina responden en las -- primeras semanas a dosis bajas. Por otro lado se encontró que las hormonas hipofisarias: FSH, LH, PRL, HGH, testosterona y cortisol tuvieron niveles normales en sangre y en LCR antes de la administración de la bromocriptina.

Después de la administración de bromocriptina los niveles séricos y de LCR de prolactina y HGH descendieron notablemente ($p < 0.01$). Estos datos sugieren que el sistema dopaminérgico tubero-hipofisario está relativamente preservado en los pacientes con EP en contraste con la afectación del sistema dopaminérgico nigroestriado.

SUMMARY

We gave low doses of bromocriptine to ten patients with Parkinson's disease (PD) with weekly increments during 21 weeks.

We found clinical improvement during the first four weeks with a percentage of improvement of ten per cent per week. The dosis at which the patients improved was an average of 6 mgs. After this dosis and after the fourth week we did not observe any significant change.

We concluded that the patients who respond to bromocriptine do so during the first four weeks and at a low dosage. On the other hand, we found that the hipophyseal hormones: FSH, LH, PRL, HGH, testosterone and cortisol had normal levels in blood and cerebrospinal fluid (CSF) before the administration of bromocriptine. The blood levels of PRL and HGH decreased remarkably ($p < 0.01$), after the administration of bromocriptine. These data suggests that the tubero-hypophyseal dopaminergic system is relatively intact in patients with P.D. in contrast to the affection of the nigro-striatal dopaminergic system.

INTRODUCCION

Desde su descripción inicial como "parálisis agitante" en 1817, la enfermedad de parkinson (EP), ha sido objeto de múltiples estudios que han delineado su perfil clínico, historia natural y modulación farmacológica. Sin embargo, fue hasta 1960 en que se encontró que la EP es secundaria a una deficiencia de dopamina en los ganglios basales^{1,2}.

En el desarrollo histórico de la EP, existen tres hechos importantes: a) el descubrimiento de su naturaleza neurobioquímica y neuropatológica; b) la interrelación que existe entre el eje hipotálamo-hipófisis y el subsistema dopaminérgico tuberohipofisario y c) la amplia gama de aspectos farmacológicos de los derivados del ergot, en especial de la bromocriptina sobre la síntesis y liberación de las hormonas hipofisarias en el paciente con EP.

Con el advenimiento de la microscopía electrónica, técnicas autorradiográficas para la identificación de neurotransmisores y la tomografía por emisión de positrones, ha sido posible, identificar tres diferentes subsistemas dopaminérgicos principales en el cerebro humano normal y en el paciente con EP:

1) El subsistema dopaminérgico nigroestriado, responsable de la síntesis y liberación del 80% de la dopamina cerebral y de las alteraciones clínicas extrapiramidales cuando éste se lesiona^{3,4};

2) el sistema mesolímbico-mesocortical, cuya afección está relacionada con la depresión y demencia observada en pacientes con EP^{5,6}; 3) el sistema tuberohipofisario, que actúa como mecanismo de control neural del eje hipotálamo-hipofisario⁷.

Sobre la base de estudios farmacológicos con agonistas y antagonistas de dopamina, Keibian y Calne⁸, postularon en 1979 la existencia de múltiples receptores dopaminérgicos. Hasta el momento se han podido caracterizar cuatro tipos⁹.

Desde principios del siglo actual, se postuló una estrecha relación entre el hipotálamo y la hipófisis. En la década de los sesentas, se aislaron y sintetizaron algunas de las hormonas hipotálamicas e hipofisarias y se determinó el papel de las neuronas dopaminérgicas tubero-hipofisarias en la liberación de éstas en sujetos sanos y con EP^{7,10}.

La utilización clínica de la L-dopa y varios derivados del ergot (bromocriptina, lergotril, lisuride, pergolide, etc.) a diferentes dosis, intervalos y combinaciones han permitido conocer en forma indirecta su acción sobre los diferentes receptores y sistemas dopaminérgicos cerebrales y en forma parcial sobre la síntesis y liberación de las hormonas hipotálamo-hipofisarias en la EP^{11,12,13,14,15}. Dado que la EP afecta durante su progresión natural en forma variable a los diferentes subsistemas dopaminérgicos cerebrales y que a la fecha solo existen estudios parciales de las alteraciones del eje hipotálamo-hipofisis en esta en-

fermedad antes y durante el tratamiento con diferentes drogas antiparkinsonianas, nosotros realizamos un estudio prospectivo y observacional de todas las hormonas hipofisarias y cortisol en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR) en 10 pacientes con EP idiopática después de suspender el tratamiento previo durante 5 días (holiday therapy), y después de 21 semanas de la administración de bromocriptina sola o combinada con otros medicamentos convencionales; igualmente reportamos la respuesta clínica a dosis bajas de la misma en estos pacientes.

PACIENTES Y METODOS

Durante el transcurso del segundo semestre de 1985, en un periodo de 21 semanas, estudiamos 10 pacientes con diagnóstico de EP según los criterios de inclusión y exclusión resumidos en las tablas I y II, en el Hospital General del Centro Médico Nacional del IMSS. Todos fueron hospitalizados durante 7 días con el objetivo de suspender la medicación antiparkinsoniana previa durante 5 días y vigilar los efectos clínicos de la supresión y de -- realizar un estudio clínico, paraclínico y de gabinete integral. A cada enfermo se le practicaron: biometría hemática completa, pruebas de coagulación, velocidad de sedimentación globular, química sanguínea, pruebas de función hepática, electrolitos séricos, perfil de lípidos, examen general de orina y en caso necesario: cultivos, radiografías de cráneo, teleradiografía de tórax

y tomografía axial computada de cráneo.

El sexto día de hospitalización, después de una evaluación neurológica inicial siguiendo los parámetros resumidos en la tabla III, se tomó muestra de sangre y se realizó punción lumbar para obtener LCR y la determinación por radioinmunoensayo de cinco hormonas hipofisarias: Estimulante del Folículo (FSH), Luterinizante (HL), de crecimiento (HGH), Prolactina (Prl), Testosterona (TSH) y cortisol en sangre y en líquido cefalorraquídeo (LCR).

Ese mismo día se inició administración de Bromoergocriptina (Parlodol) a dosis incremental semanal desde 2.5 a 20 mgs/día, durante 21 semanas continuas; solo tres pacientes recibieron Levodopa y/o anticolinérgicos en forma habitual. Tabla V).

El seguimiento clínico semanal fue hecho por dos neurólogos (ACG y JMP) a través de la consulta externa y al concluir el estudio se tomó nuevo panel hipofisario en sangre y LCR.

El grupo de pacientes con EP estudiados estuvo integrado por 7 - hombres y 3 mujeres, con edades entre 44 y 72 años con un promedio de 59.4 años. El tiempo de duración de la enfermedad era entre 2 a 16 años con una media de 6.4 años (Tabla IV).

Todos habían recibido diferentes esquemas de levodopa-carbidopa y anticolinérgicos pero ninguno había recibido bromocriptina.

En seis hombres predominaba el temblor y en los 4 restantes la rigidez y la bradiquinesia (Tabla IV). Los criterios de inclusión y de exclusión están descritos en las tablas I y II.

En la tabla III están desglosados los 6 parámetros clínicos que se valoraron. En este esquema 0 (cero) representa la ausencia de síntomas y 4 la incapacidad más severa.

La dosis de bromocriptina fue gradualmente incrementada de acuerdo con el esquema de la tabla V.

Las respuestas clínicas secuenciales fueron analizadas usando la prueba T de Student para muestras apareadas, comparando la diferencia entre la calificación inicial promedio con su desviación estándar con el promedio de la calificación y su desviación estándar de cada una de las semanas de tratamiento. También se elaboró una curva de regresión lineal ajustada exponencialmente para determinar el cambio semanal durante el tratamiento y ver si este cambio era estadísticamente significativo.

Los valores hormonales en suero y LCR antes y después del tratamiento fueron comparados entre sí y con valores normales ajustados para edad y sexo usando la prueba T de Student.

Este es un estudio abierto en los que se comparan las calificaciones neurológicas y los valores hormonales en suero y LCR en pacientes con EP que recibieron dosis progresivamente crecientes de bromocriptina.

TABLA I. CRITERIOS DE INCLUSION

- a) Pacientes entre 40 y 75 años de edad.
- b) Pacientes que pueden acudir a revisión cada semana durante el primer mes y quincenalmente hasta concluir el estudio.
- c) Pacientes con diagnóstico de Parkinson idiopático.
- d) Pacientes con una calificación entre 1 y 3 (en la escala de puntuación de 0 a 4) sobre 3 signos y síntomas enumerados en la tabla II.
- e) Pacientes que den su consentimiento para el estudio.

TABLA II. CRITERIOS DE EXCLUSION.

- a) Paciente con otra enfermedad neurológica o neuromuscular.
- b) Paciente con historia de intolerancia a los derivados del ergot.
- c) Paciente que haya recibido durante las 6 semanas previas al estudio drogas tóxicas o medicamentos en investigación.
- d) Pacientes con medicación neuroléptica mayor o inhibidores de la MAO durante el año previo al estudio.
- e) Pacientes con enfermedad maligna conocida.
- f) Pacientes con antecedentes de sangrado de tubo digestivo o ulcera péptica.
- g) Pacientes con antecedentes de infarto del miocardio o bloqueo de primer grado.
- h) Pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedades.
- i) Pacientes con trastornos psiquiátricos.

TABLA III. PARAMETROS CLINICOS.

I- RIGIDEZ.

- 0- ausente
- 2- Ligero
- 3- marcada
- 4- severa

II- TEMBLOR

- 0- ausente
- 1- ligero
- 2- amplitud moderada (intermitente)
- 3- moderado (constante)
- 4- marcado

III- BRADICINESIA

- 0- ninguna
- 1- mínima (normal en algunas personas)
- 2- leve
- 3- moderada
- 4- marcada

IV- MARCHA

- 0- deambulaci3n libre
- 1- camina lento, pasos cortos sin impulso.
- 2- Camina con gran dificultad no requiere asistencia
- 3- camina con gran dificultad, requiere asistencia
- 4- incapacidad total para deambular

V- POSTURA

- 0- normalmente erecto
- 1- ligera inclinaci3n (normal en algunas personas)
- 2- postura simiesca moderada
- 3- postura simiesca marcada con xifosis
- 4- flexi3n severa

VI- ESTABILIDAD POSTURAL (BALANCE)

- 0- normal
- 1- retroimpulso que recobra sin ayuda
- 2- ausencia de respuesta postural
- 3- muy inestable, cae espontáneamente
- 4- incapaz de ponerse en pie sin ayuda

VII- CARA DE MASCARA

- 0- ausente
- 1- mínima (puede ser normal en algunas personas)
- 2- ligera con disminución definida de la expresión facial
- 3- moderada disminución de la expresión facial
- 4- severa

VIII HABLA

- 0- normal
- 1- alteraciones menores de voz
- 2- el lenguaje se entiende pero la articulación es defectuosa
- 3- el lenguaje es defectuoso definitivamente
- 4- hay incapacidad para articular palabra

TABLA IV

No	EP	TP	MP	DPE
1	50	idiop.	T	4
2	70	idem	R	9
3	63	idem	T	2
4	55	idem	R	7
5	64	idem	T	4
6	44	idem	T	3
7	69	idem	T	16
8	72	idem	R	9
9	62	idem	T	6
10	45	idem	R	4

EP= edad del paciente

TP= tipo de parkinson (idiopático) 100%

MP= manifestación predominante (T:temblor; R:rigidez)

DPE=duración previa de la enfermedad (años).

TABLA V

ESQUEMA DE DOSIFICACION

Semana	dosis en mg/día
1	Sin medicación (toma de muestras basales)
2	1.25
3	2.50
4	3.75
5	5.0
7	7.5
9	10.0
11	12.5
13	15.0
15	17.5
17	20.0
19	20.0
21	20.0 (toma de muestras post-medicación)

Tabla VI Calificación inicial y final

No.	Cal.In.	Cal.Fin.	
1	18	17	
2	12	7	
3	7	6	Cal.In.:Calificación inicial
4	22	5	
6	19	13	Cal.Fin.:Calificación final
7	10	8	
8	7	5	
9	19	15	
10	15	9	
X	13.9 \pm 5.4	9.0 \pm 4.4	

Tabla VII Dosis de mejoría y dosis de aparición de efectos indeseables

No	DM	DEI	
1	3.75	7.5	(mg/día)
2	5.0	10.0	
3	2.5	10.0	
4	5.0	10.0	
5	5.0	12.5	D.M.: Dosis de mejoría
6	5.0	12.5	DEI: Dosis de aparición de efectos indeseables
7	12.5	15.0	
8	3.75	17.5	
9	7.5	15.0	
10	10.0	15.0	
X̄	6.0	12.5	

T A B L A VIII

NIVELES SERICOS DE HORMONAS HIPOFISARIAS

PRETRATAMIENTO

POST-TRATAMIENTO

FSH	$\bar{X} = 878.48$ DS = 995.58	$\bar{X} = 1,147.81$ DS = 1,367.94	p n.s
LH	$\bar{X} = 250.43$ DS = .326.8	$\bar{X} = 218$ DS = 278.85	p n.s
HGH	$\bar{X} = 2.26$ DS = 2.13	$\bar{X} = 0.79$ DS = 0.37	p < 0.01
PRL	$\bar{X} = 8.46$ DS = 5.13	$\bar{X} = 1.27$ DS = 0.425	p < 0.01
CORTISOL	$\bar{X} = 166.18$ DS = 51.00	$\bar{X} = 149.68$ DS = 63.32	p. n s
TESTOSTERONA	$\bar{X} = 3.06$ DS = 2.08	$\bar{X} = 5.02$ DS = 3.72	p. n s

RESULTADOS

La calificación inicial obtenida en los pacientes varió entre 7 y 22 puntos con un promedio de 13.9 ± 5.4 Tabla VI; la respuesta clínica al medicamento fue observada entre la 2a y 4a semanas de tratamiento con un promedio de 3.8 de calificación correspondiendo a una dosis de 2.5 a 12.5 mg de bromocriptina con un promedio de 6 mg/día. (Tabla VII).

La calificación obtenida hacia el final del estudio fluctuó entre 9 y 17 puntos con un promedio de 9 ± 4.4 (Tabla VI).

En siete (70%) de nuestros pacientes se presentó buena tolerancia al medicamento y en el resto se evidenciaron exacerbación de los síntomas entre la dosis de 12.5 a 17.5 por lo que esto impidió el aumento de la medicación; sin embargo no hubo necesidad de suspenderlo.

Cuando se aplicó la prueba T de Student para muestras apareadas comparando la calificación inicial con la calificación de cada una de las 21 semanas subsecuentes se encontró que la diferencia más significativa fue entre la segunda y la tercera semana con una $T = 2.67$ que equivale a una $p < 0.05$.

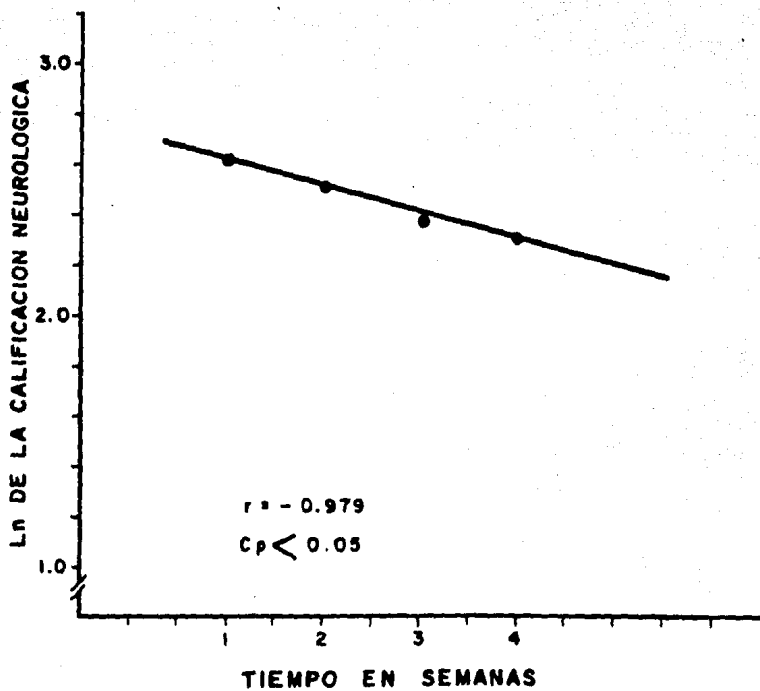
A partir de la cuarta semana no se encontraron cambios significativos. El único cambio observable fue entre la semana sexta comparada con la semana 1 ($T = 2.40$, $p < 0.05$).

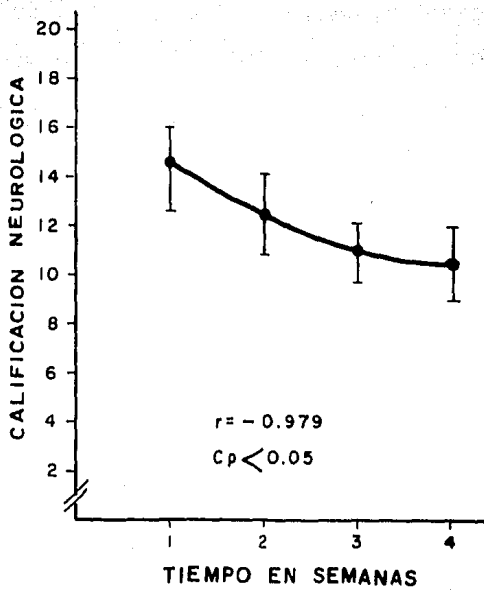
Todos los resultados obtenidos se ajustaron a una curva exponencial de regresión lineal la cual fue significativa con un coeficiente de correlación de $r: -0.9799$ ($p < 0.05$) durante las primeras cuatro semanas (gráficas 1 y 2). En conclusión se obtuvo una tasa de mejoría de 9.32 por ciento por semana durante las primeras cuatro semanas. Lo anterior indica una respuesta inicial favorable durante las primeras cuatro semanas sin haber mejoría posteriormente a pesar de aumentarse progresivamente la dosis.

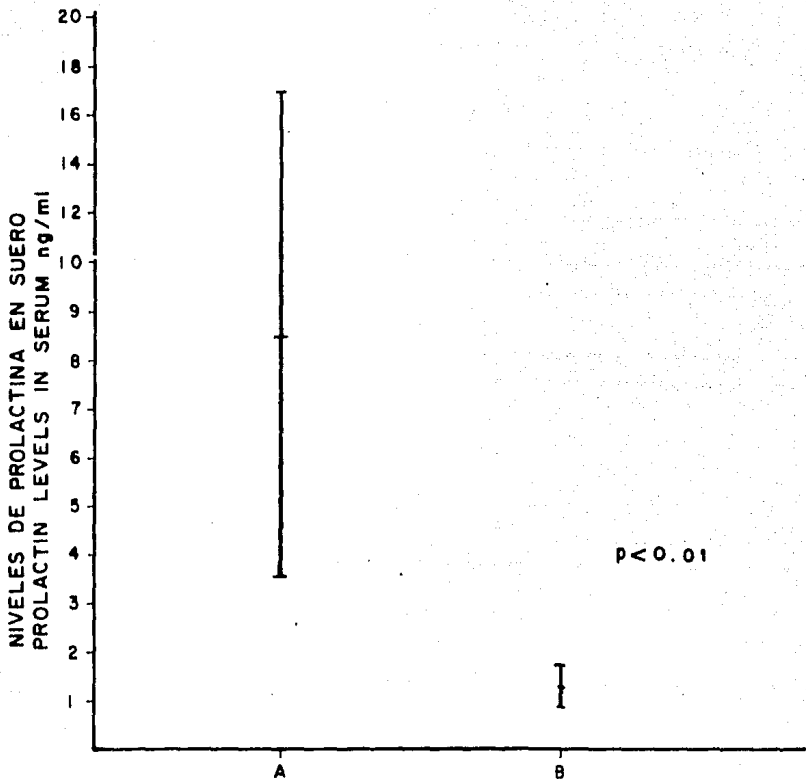
RESULTADOS DE ESTUDIOS HORMONALES

Los niveles séricos antes del tratamiento con bromocriptina fueron normales para las siguientes hormonas: FSH, LH, PRL, HGH, cortisol y testosterona. Estos niveles fueron comparados con los valores normales de individuos con edad y sexo similar (Tabla VI). Los valores post-tratamiento de la FSH, LH, cortisol y testosterona no variaron significativamente (Tabla VIII). Los valores de PRL y HGH, sin embargo, decrecieron en forma estadísticamente muy significativa (Tabla VIII, gráficas 3 y 4). Se aplicaron pruebas de T de Student para comparar los valores pre y post-tratamiento. Como la distribución de los datos no era normal, se aplicó también la prueba "U" de Mann-Whitney. Los niveles pre-tratamiento de prolactina en LCR de diez pacien

tes con EP fueron similares a los niveles de prolactina en LCR de diez personas controles que no tenían EP (Gráfica 5). Después de la administración de bromocriptina los niveles de prolactina en LCR sufrieron un decremento significativo (Gráfica 5).

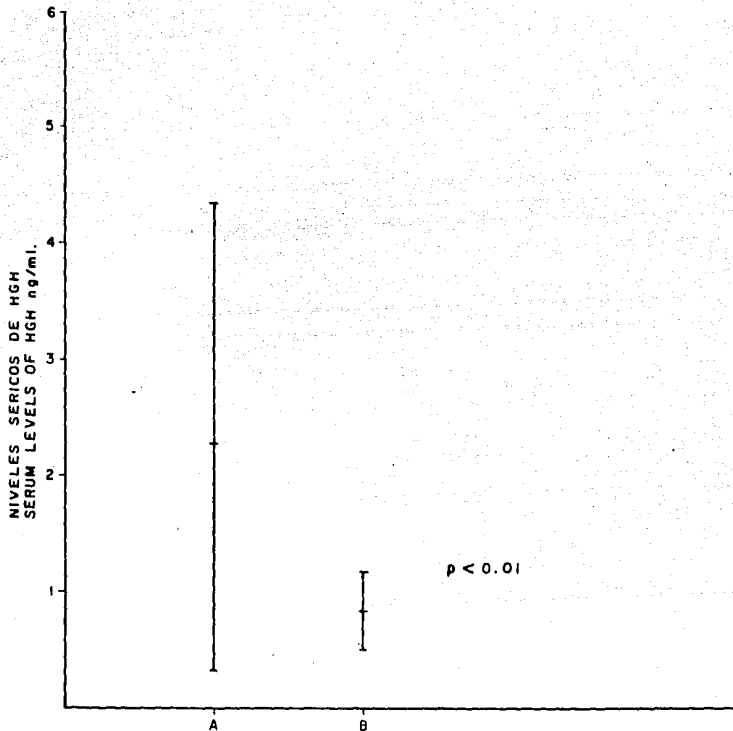




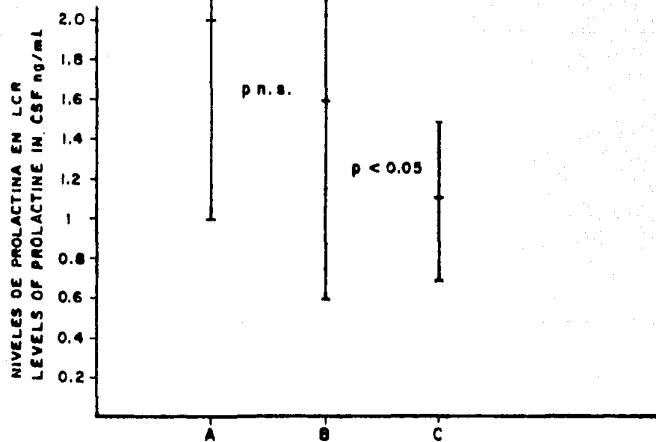


A: PATIENTS WITH PD BEFORE TREATMENT
PACIENTES CON EP ANTES DEL TRATAMIENTO

B: PATIENTS WITH PD AFTER TREATMENT WITH BROMOCRIPTINE
PACIENTES CON EP DESPUES DEL TRATAMIENTO



A: PATIENTS WITH PD BEFORE TREATMENT
PACIENTES CON EP ANTES DEL TRATAMIENTO
B: PATIENTS WITH PD AFTER TREATMENT
PACIENTES CON EP DESPUES DEL TRATAMIENTO



A: CONTROL SUBJECTS A: PACIENTES CONTROLES
 B: PATIENTS WITH PD BEFORE BROMOCRIPTINE
 PACIENTES CON EP ANTES BROMOCRIPTINA
 C: PATIENTS WITH PD AFTER BROMOCRIPTINE
 PACIENTES CON EP DESPUES BROMOCRIPTINA

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

DISCUSION

Aunque el manejo de la EP ha entrado a la era de la neurofarmacología racional en las dos últimas décadas, los avances se han visto limitados por grandes problemas; de ellos, quizá el más difícil ha sido el establecer un modelo animal con valor predictivo sobre la toxicidad de las drogas. De los medicamentos más recientemente desarrollados para el manejo de la EP es la bromocriptina la que ha sido mas estudiada. Fue inicialmente empleada como un inhibidor específico de la secreción de prolactina¹⁷. Sus aplicaciones a la EP fueron establecidas por Calne en 1974.¹⁸ La bromocriptina es el mesilato de 2 Bromo alfa ergocriptina, derivado sintético de los alcaloides del ergot con una estructura química llama¹⁶da ergolene. En la EP ha demostrado ser útil cuando se administra a grandes, medianas y pequeñas dosis; se ha utilizado en tratamiento combinado con carbidopa y levodopa y en pacientes que previamente no habían sido tratados.^{19,20,21,23,24,26}

Representa una gran ventaja su utilidad a bajas dosis dado que permite disminuir las dosis de L-dopa y permite un mejor control sobre los efectos secundarios producidos por esta - última. Se ha reportado que la respuesta clínica aparece en relación con el esquema de administración usado, sin embargo, en nuestros pacientes presentaron todos ellos una mejoría al tratamiento entre la segunda y la cuarta semanas pero a

pesar de incrementarse progresivamente el medicamento el sesenta por ciento aproximadamente de ellos no mostraron mejoría proporcional al incremento en las dosis. Teychenne²⁶, por ejemplo, utilizó un esquema a dosis muy bajas de menos de - 15 mg al día con buena respuesta en la mayoría de los pacientes. Por otro lado se ha reportado que la bromocriptina - tiene utilidad limitada a cierto grupo de pacientes; al respecto se ha especulado que la respuesta disminuida o ausente se debe a que el medicamento actúa por uno de sus metabolitos; que el medicamento se metaboliza en forma diferente en una misma persona con el tiempo; que tiene propiedades agonistas y antagonistas por medio de mecanismos de acción pre y postsinápticos; o bien que los receptores dopaminérgicos en el cuerpo estriado se encuentran disminuidos por lo que la eficacia disminuye. Finalmente la falta de respuesta a esta medicación podría deberse a la existencia de varios subtipos de EP en los cuales, en unos se encuentran dañados los receptores D1 (dependientes de adenilciclase) o los p2 (no dependientes de la misma). Por otro lado se ha podido demostrar que un 90% de los pacientes con EP presentan una respuesta satisfactoria con el uso de L-dopa; no obstante, después de 2 a 5 años de tratamiento disminuye el control efectivo del - parkinsonismo y aparecen fluctuaciones diurnas y movimientos involuntarios. Además, ocurren crisis aquinéticas y alteracioo

22,23
 nes mentales. Dichas fluctuaciones diurnas consisten en periodos manifestados por una inmovilidad absoluta con recuperación en forma oscilante que son totalmente impredecibles y - pueden durar de minutos a horas (periodos on-off).

Se supone que la disponibilidad del medicamento en el cerebro disminuye y aumenta de acuerdo a su administración aunque en realidad no esta claro su mecanismo. El uso clínico de los - medicamentos agonistas dopaminérgicos han venido a revolucionar el manejo de la EP debido a que permite controlar en forma considerable los movimientos involuntarios y las fluctuaciones diurnas en el 50 por ciento de los pacientes. De hecho se considera el tratamiento combinado con L-dopa el tratamiento de elección.

El estudio hormonal hipotálamo-hipófisis ha despertado interés en relación con la EP. Se sabe que el sistema tuberohipofisario forma parte de uno de los subsistemas dopaminérgicos y por ende se esperaría encontrar correlación entre el perfil hormonal y la EP. Existen al respecto estudios endócrinos en lesio
 25 10 12
 nes cerebrales, EP, EP con tratamiento a base de L-dopa, y con
 12,14,15
 bromocriptina.

Nuestro estudio sugiere que no existen ventajas al utilizar dosis altas. Lo anterior podría representar una ventaja al utilizar la conjuntamente con el tratamiento previo que además permite la

disminución de estas últimas. Las dosis de bromocriptina a las que se obtuvo mejoría fueron de 3.75 mg a 12.5 mg por día lo que nos indica una vez más que aunque se incrementen las dosis no necesariamente repercute en mejoría. El tiempo en la que se alcanzó la respuesta clínica fue de 2 a 4 semanas lo que indica que esquemas terapéuticos de mayor duración no son útiles.

Se ha visto que la bromocriptina resulta útil en aquellas personas que presentan disquinesias severas por el uso de la L-dopa o en las que manifiestan fluctuaciones diurnas. En relación a nuestro estudio se vió mejoría evidente en cuatro de nuestros pacientes lo que apoya lo reportado por Taychne .

El manejo farmacológico de la enfermedad de Parkinson representa muchas dificultades debido a que existen pacientes con una evolución estable del padecimiento con respuestas clínicas satisfactorias al manejo, en comparación con otros en los que el padecimiento es fluctuante o rápidamente incapacitante, lo que dificulta aun más el proporcionar un tratamiento.

El uso de la bromocriptina en la enfermedad de Parkinson resulta ser un medicamento útil en algunos pacientes pero ineficaz en otros posiblemente en relación con el predominio de síntomas, predominio del sistema colinérgico con sistema dopaminérgico relativamente intacto, dosis ineficaz, daño avanzado, receptores defectuosos, etc.

Este estudio demuestra que los niveles séricos y en LCR de prolactina y HGH en pacientes con enfermedad de parkinson se encuentran dentro de límites normales. Estos hallazgos concuerdan con lo reportado por otros autores quienes únicamente estudiaron los niveles séricos^{10,12,13,14}. Nuestros datos sugieren que el sistema dopaminérgico tubero-hipofisario se encuentra preservado en los pacientes con EP, ya que si estuviera disminuida la cantidad de dopamina presináptica o los receptores post-sinápticos de esta substancia cabría esperar que los niveles de prolactina estuvieran elevados, ya que la dopamina es el principal neurotransmisor inhibidor de la secreción de prolactina^{10,17}.

La alternativa de explicación es que existen otros sistemas de inhibición de prolactina que se encuentran preservados tales como "prolactin inhibiting factor" (PIF). Por otro lado, encontramos que la administración por 21 semanas de bromocriptina en pacientes con EP redujo significativamente los niveles séricos de prolactina y de HGH^{10,12}, esto pudo haberse debido a una acción presináptica o sobre los receptores dopaminérgicos del sistema tubero-hipofisario y sugiere también que este sistema dopaminérgico está bien preservado. En síntesis este estudio muestra que la afectación de los sistemas dopaminérgicos nigroestriado (cuyo deterioro causa la EP) y tuberohipofisario puede ser variable con preservación relativa del último.

BIBLIOGRAFIA

1. Parkinson J. (1817) Essay on the shaking palsy, Willingham and Rowland, London.
2. Barbeau A. (1960) Preliminary observations on abnormal catecholamines metabolism in basal ganglia disease. Neurology 10, 5:446-51.
3. Mc Geer, E.G; Staines, W.A.; Mc Geer, P.L.; Neurotransmitters in the basal ganglia. Can. J. Neurol. Sci. 1984; 11:89-99.
4. Garnett, E.S.; Nahmias S.C.; Firnau, G.: Central dopaminergic pathways in hemiparkinsonism examined by positron emission tomography. Can. J. Neurol. Sci. 1984; 11; 174-79.
5. Bibiger, H.C. The neurobiological substrates of depression in Parkinson disease: A hypothesis. Can J. Neurol. Sci. 1984; 11; 105-7.
6. Ball, M.I. The morphological basis of dementia in Parkinson disease. Can. J. Neurol. Sci. 1984; 180-4.
7. Martin, J.B.; Reichlin, S: Clinical Neuroendocrinology 1978, 1 Contemporary Neurology Series.
8. Keibadian, J.W. and Calne, D.B.; Multiple receptors for dopamine. Nature; 1979; 277;93-96.
9. Grigoriadis D. and Seeman P; The dopamine neuroleptic receptor. Can.J. Neurol. Sci., 1984;11;108-13.
10. Eisler, T; Thorner, M; McLeod, R.M; Kaiser, D.L. and Calne, D.B. Prolactin secretion in Parkinson disease. Neurology. 1981;31;1356-9.
11. Chase T.N. and Shoulson I; Dopaminergic mechanisms in patients with extrapyramidal disease. Adv. Neurol. 1975;9:359-66.
12. Lundberg, P.O.; Blood levels of F.S.H.;T.S; and G.H. in Parkinson disease before and during L-dopa treatment. Acta. Neurol. Scandinav. 1972; 48:427-32
13. Polleri, A; Carolei, A; Rolandi, E; Masturzo, P; Meco, G;Agnoli, A. Changes in pituitary hormones serum levels in bromocriptine-treated parkinsonian patients. Neuropsychobiology. 1977;3(1) 42-8.

14. Hayyppa, M.T; Laguik, VA; Rinne, U.K; Plasma pituitary hormones in patients with parkinson disease treated with bromocriptine. J. Neurol. Transm. 1978;42(2) 151 7.
15. Barreca; Gianrossi, R; Gallamini, A; Nizzo, M.C; Queirolo, A; Endocrine effects of bromocriptin in patients with parkinsonism. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 1976;52(19)1564-7.
16. Barde, B; Ergot compunds: A synopsis. Ergot compunds and brain function: Neuroendocrine and neuropsychiatric aspects. Raven Press, New York 1980;2-23.
17. Vance, ML; Evans, W; Thorner, M; Bromocriptine. Drugs five years later. Ann. of Int. Med. 1984; (100) 1;78-91.
18. Lataste, X; The history and pharmacology of dopamine agonist. Can. J. Neurol. Sci. 1984;11:118-123.
19. Grimes, J.D; Bromocriptine in Parkinson disease: results obtained with high and low dose therapy. Can. J. Neurol. Sci. 1984;11:225-228.
20. Liberman, AN; Kupersmith, M; Neophytides, A; Gopinathan, G; Casson, I; Durso, R; Foo, SH; Khayali, M; Tartaro, T; Goldstein M; Bromocriptine in Parkinson's disease: Report on 106 patients treated for up to 5 years. Ergot compunds and brain function: Neuroendocrine and neuropsychiatric aspects. Raven Press New York 1980: 245-253.
21. Fahn, S; Coté, L; Barrett, R; Snider, S; Further experiences with low doses of bromocriptine in Parkinson disease. Ergot compunds and brain function: neuroendocrine and neuropsychiatric aspects. Raven press New York 1980:245-253.
21. Fahn, S; Coté, L; Barrett, R; Snider, S; Further experiences with low doses of bromocriptine in Parkinson disease. Ergot compunds and brain function: Neuroendocrine and neuropsychiatric aspects. Raven press New York 1980:255-260.
22. Yahr, M; Limitations of long term use of antiparkinson drugs. Can. J. Neurol. Sci. 1984; 11:191-194.
23. Godwin-Austen, R; Levodopa compared with bromocriptine in the treatment of parkinson disease. Ergot compounds and brain - function: Neuroendocrine and neuropsychiatric aspects. Raven Press, New York 1980:261-265.
24. Grimes, J.D; Bromocriptine in Parkinson's disease: results obtained with high and low dose therapy. Can J. Neurol. Sci. 1984;11:225-228.

25. Felig, P; Baxter, J; Broadus, A; Froham, L; Trastornos endócrinos debidos a enfermedad del sistema nervioso. Endocrinología y metabolismo, Mc Graw Hill; 1983:243.