

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

DOPAMINA: LA TERCERA AMINA ENDOGENA

Observaciones sobre la excreción de dopamina en enfermos con patología cardiovascular *

PEDRO A. SERRANO, ‡ §
RAFAEL CHÁVEZ-DOMÍNGUEZ, §
BEATRIZ CHÁVEZ-LARA § y
ANGEL LERDO DE TEJADA §

Muy lejos de poder aceptar la afirmación de que la dopamina no es otra cosa sino un precursor de catecolaminas, sus efectos fisiopatológicos y sus posibles implicaciones etiológicas son múltiples y a nuestro parecer, dignas de toda atención por parte del clínico y del investigador. Sus indicaciones terapéuticas, empiezan a tener un auge en varios terrenos, sobre todo en el neurológico. Muy prometedora también, pero aún insuficientemente estudiada, es su probable aplicación al enfermo con problema cardiovascular o en choque. Su posible papel en la etiopatogenia de la hipertensión arterial esencial y de la diabetes mellitus, merece también plena consideración.

Dopamina es un importante precursor de la biosíntesis de noradrenalina y adrenalina.¹ Fue aislado de la glándula adrenal y del corazón por Goodall en 1951^{2, 3} y dos años

* Presentado en la sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, celebrada el 26 de mayo de 1971.

‡ Académico numerario.

§ Instituto Nacional de Cardiología.

más tarde por Shepherd y West.⁴ La concentración más alta de dopamina se presenta en el tejido cerebral.^{5, 6} El corazón, el bazo y el riñón también tienen cantidades altas de dopamina, especialmente en algunas especies como en la tortuga.⁷

Normalmente ha sido encontrada en la orina de distintos animales y en el hombre.⁸ En condiciones normales, la concentración urinaria de dopamina es 10 veces más alta que la de noradrenalina.⁹ Su principal metabolito en la orina es el ácido homovainílico, (AHV).¹⁰

Si bien es cierto que su papel como precursor de adrenalina y noradrenalina parece bien establecido, su interés en la clínica ha ido creciendo, como pueden atestiguarlo las múltiples publicaciones que abarcan distintas ramas. Por ejemplo, en casos de neuroblastoma existe elevada excreción de dopamina que se relaciona con el grado de actividad o remisión de este padecimiento.¹¹⁻¹³ En la enfermedad de Parkinson, la concentración baja de esta sustancia en los núcleos basales,¹⁴ y la baja excreción de dopamina, en estos pacientes¹⁵ condujeron al efectivo tratamiento del padecimiento con el precursor de la dopamina: la L-dopa.

Desde el punto de vista cardiovascular, también ha habido algunos datos de interés; inicialmente fue sólo considerada como un agente presor débil, con una potencia aproximadamente 50 veces menor que la de la noradrenalina.¹⁶ Actualmente, el mejor conocimiento de sus acciones farmacológicas, ha permitido la administración de dopamina en casos de choque.

Hornykiewicz, en 1966,¹⁴ en una excelente revisión sobre dopamina en el sistema nervioso, postula a esta amina como

una verdadera sustancia activa en el sistema nervioso y no sólo como un simple precursor. La intención de este trabajo, es revisar los principales datos que han sido comunicados sobre el papel de la dopamina en distintos sistemas y aparatos, buscando su identificación como la "tercera amina endógena activa," equiparándola así con la adrenalina y noradrenalina. Así mismo, incluye algunas de nuestras principales observaciones de la alteración en la concentración y excreción de dopamina en enfermos con patología cardiovascular. Dichas observaciones fueron la motivación de la presente revisión bibliográfica.

Dopamina como una sustancia activa en el sistema nervioso

La dopamina se encuentra en concentraciones importantemente elevadas en ciertas regiones del sistema nervioso central del hombre, y de varios animales. De hecho, es la única amina que se encuentra en algunas especies de moluscos, tal como lo demostró Sweeney en 1963;¹⁷ siendo la única amina cerebral, se puede sospechar cierta conexión entre la dopamina y el sistema neuromotor de los moluscos.

De las distintas regiones intracerebrales estudiadas para su contenido en dopamina, es el cuerpo estriado en donde se ha encontrado mayor cantidad.¹⁸

En 1964, Dahlstrom,¹⁹ con técnicas histofluorescentes, identificó neuronas dopaminérgicas especialmente ricas en esta amina, localizadas en la parte compacta de la sustancia *nigra*, y formando un trayecto *negroneoestriatal*; se ha observado que las lesiones unilaterales de la sustancia *nigra*, ocasionan disminución de

la dopamina en el cuerpo estriado ipsilateral.²⁰ Las lesiones de las vías ascendentes del tallo cerebral, producen pérdida de la dopamina del cuerpo estriado del gato, coincidiendo con degeneración celular de la sustancia *nigra*, fundamentando así con bases bioquímicas, la existencia de neuronas dopaminérgicas.²¹ Estas lesiones afectan sólo moderadamente la noradrenalina tisular y disminuyen las enzimas responsables de la biosíntesis de dopamina, la tirosina-hidroxilasa y la dopa decarboxilasa, según fue demostrado por Goldstein y col.,²² utilizando aminos marcadas con isótopos radiactivos.

Además de la riqueza de dopamina en estas regiones, también ha sido demostrada, una relación inversa con la baja concentración de noradrenalina;¹⁸ en cambio, la dopamina parece tener un alto grado de recambio, pues su principal metabolito, el ácido homovainílico, se encuentra en altas concentraciones en el cuerpo estriado.²³

En estudios de distribución subcelular por ultracentrifugación, se ha demostrado que en estos tejidos, la dopamina se localiza en la fracción sobrenadante en tanto que la noradrenalina en la fracción vesicular,²⁴ por lo que Laverty concluye de estos resultados, que la dopamina se encuentra libre o fácilmente liberada del citoplasma celular.

Actividad neurofisiológica de la dopamina

En el campo de la neurofarmacología y neurofisiología, algunos investigadores han logrado demostrar peculiares acciones de la dopamina. Se ha señalado cómo esta amina, aún a concentraciones muy bajas, es capaz de producir hiperpolarización de

la membrana celular.¹⁴ También se ha demostrado su acción inhibitora en la transmisión de determinadas células cerebrales.^{25, 26} Bloom,²⁶ demostró cómo la actividad de las células del núcleo estriado, se inhibía por la infusión de dopamina, mediante microelectrodos en animales anestesiados o descerebrados. Sin embargo, también en otras aminos como la noradrenalina tenemos esta acción inhibitora.

Algunos autores, han relacionado la concentración de dopamina cerebral con el estado de sueño, vigilia o alteraciones emocionales en el animal y el hombre. La primera observación que debe ser mencionada es el hecho de que la reserpina, cuyo típico efecto clínico es la sedación, concomitantemente disminuye la concentración cerebral de dopamina.²⁷ Esta acción no es específica, puesto que también disminuye la concentración de otras aminos, sobre todo la noradrenalina.²⁸ En el mono, modificando la concentración de aminos cerebrales mediante distintos fármacos, se ha observado que la elevación de dopamina y noradrenalina cerebral, coincide con mayor estado de alerta en contraste con la agitación producida cuando aumentó la serotonina.²⁹ En el humano, existe un informe de Pare y colaboradores,³⁰ donde llama la atención que los individuos muertos por suicidio mediante gas a consecuencia de depresión endógena, mostraban dopamina elevada en núcleo caudado, en comparación a un grupo testigo. Taylor y col.,³¹ comparando los cambios en conducta producidos en la rata por la D y L anfetamina y comparinándolos con su efecto inhibitor de la captación neuronal de noradrenalina y dopamina, atribuye a esta última, una posible relación con la actividad compulsiva de

Cuadro 1 Insomnio experimental en gatos. Concentración de catecolaminas y serotonina en cerebro ($\mu\text{g./g.}$ de tejido)

Estructura cerebral	Grupo	Noradrenalina	Dopamina	Serotonina
FRM	Testigo (N-8)	.290	.370	.408
	Experimento (N-6)	.239	1.179	.667
Corteza	Testigo (N-8)	.183	.202	.184
	Experimento (N-6)	.105	.300	.190

FRM - Formación o sustancia reticular.

los roedores. La acción depletora de aminas cerebrales ha sido probada con anterioridad,³² y el grupo de Garattini y col.,³³ encuentra que hay diferencias en distintas cepas de ratones, observando en el albino suizo, disminución promedio de 39 por ciento en noradrenalina y de 14 por ciento en dopamina. Con base a sus investigaciones anteriores, Raúl Hernández Peón,³⁴ planeó un trabajo realizado con nuestra colaboración, en el que se midió la concentración de noradrenalina, dopamina y serotonina en los núcleos del tegmento del cerebro medio, en animales privados de sueño.³⁵ En ellos se encontró que la noradrenalina no se modificó; la serotonina aumentó moderadamente y la dopamina mostró un aumento definitivo en el grupo de animales experimentales en comparación a los testigos (cuadro 1). En los experimentos de Laverty,³⁶ se observa con administración aguda y crónica de clorpromazina, disminución de la concentración de dopamina cerebral, y aumento de la concentración de su metabolito, el ácido homovainílico.

De estas observaciones, si bien puede asumirse que la concentración de dopamina puede estar relacionada con el es-

tado de vigilia y sueño, la relación entre alteraciones de conducta y dopamina cerebral, parece indicar un futuro campo de experimentación que se muestra prometedor.²⁹

Dopamina cerebral: aspectos clínicos

En el campo de la neurología clínica, los estudios sobre dopamina han tenido hasta la fecha, aplicación práctica en el diagnóstico y pronóstico del neuroblastoma o ganglioneuroma, así como un nuevo enfoque para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

De hecho, la excreción urinaria de dopamina se ha encontrado en niveles exageradamente altos, fundamentalmente en casos de neuroblastomas y ganglioneuromas.¹¹⁻¹³ El tratamiento adecuado de estos tumores, se sigue del descenso de la excreción de dopamina, paralelo al grado de control del padecimiento, lo que muestra la utilidad para juzgar, de la eficiencia de las medidas terapéuticas empleadas y puede servir para valorar el pronóstico de estos casos.³⁷

El tratamiento de la enfermedad de Parkinson con el precursor de la dopamina, la L-dopa, tiene actualmente ex-

traordinario interés reflejado en la multitud de publicaciones que sobre el tema han aparecido continuamente. Una reciente publicación de Barbeau,³⁸ revisa minuciosamente los antecedentes y fundamentos que condujeron al tratamiento de este padecimiento con el precursor de la dopamina, así como la experiencia clínica obtenida en los últimos 9 años. Los hechos más sobresalientes pueden resumirse de la siguiente manera: en 1960, Ehringer y Hornykiewicz,³⁹ encuentran que en el cerebro del enfermo parkinsoniano, disminuye la concentración de dopamina en los ganglios basales. En 1961, Barbeau trabajando con Sourkes en su Departamento, encuentran disminución de dopamina urinaria en el grupo de estos enfermos.¹⁵ Posteriormente se ideó utilizar la L-dopa como precursor de dopamina en tales pacientes parkinsonianos, logrando buenos resultados tanto por vía bucal,⁴⁰ como intravenosa.⁴¹

Hasta la fecha, aunque con algunas excepciones, la mayoría de las comunicaciones sobre el efecto de la L-dopa en la enfermedad de Parkinson, son favorables, y abren un campo de enorme importancia en el estudio de este tipo de padecimientos. Barbeau en Canadá,³⁸ y Cotzias en los Estados Unidos de América,⁴² han sido quienes principalmente lo preconizan.

Parecía lógica la explicación de que el efecto terapéutico de la L-dopa en la enfermedad de Parkinson, se deba a la restitución de los niveles de dopamina en los ganglios basales de estos pacientes; así parecen indicarlo, los ensayos con drogas que potencian su efecto antiparkinsoniano, tales como los inhibidores de la dopa-decarboxilasa,^{40, 41} e inclusive la amantidina, un compuesto antiviral, que

experimentalmente libera dopamina de sus sitios de almacenaje.⁴³

Sin embargo, por diferentes razones, Sourkes⁴⁴ piensa que posiblemente su acción no sea ésta, sino que ocurra la liberación de un metabolito aún no identificado.

De extraordinario interés resultan en el campo del parkinsonismo y sus relaciones con aminos los trabajos de Antón-Tay⁴⁵ de México. En ellos ha demostrado que la administración de melatonina a la rata aumenta en forma proporcional el piridoxal fosfato utilizable por el cerebro y que a partir de los cambios neurofisiológicos observados en dichos experimentos, fundamentó su administración terapéutica a enfermos parkinsonianos, encontrando mejoría de toda la sintomatología del paciente sin efectos tóxicos de la droga en los primeros pacientes tratados por él y su grupo.

Posibles relaciones neuroendocrinas

La existencia de secreciones neuroendocrinas que regulan a través del bloque hipofiso-diencefálico, la función de glándulas periféricas, se encuentra hoy día bien fundamentada. Las bases históricas, con la descripción de cuadros clínicos de tipo emocional de enfermos endocrinos, la ausencia de glándula suprarrenal en individuos anencefálicos, la descripción de material morfológico en el sistema nervioso que señala la existencia de neurosecreciones, hasta el aislamiento de factores liberadores de hormonas hipofisarias, ha sido base para darle una categoría especial a la neuroendocrinología, y es revisada en el *Editorial* inaugural de la revista que lleva este nombre.⁴⁶

La riqueza en concentración de aminas en distintas regiones hipotálamo-hipofisarias, ha dado base a varios trabajos que postulan la posible influencia de ellas, en la regulación de los transmisores hipotálamo-hipofisarios.⁴⁷⁻⁵⁰ Donoso ha demostrado que la castración en el animal, ocasiona aumento de la concentración de noradrenalina y disminución en dopamina en el hipotálamo anterior.⁴⁸ La administración de estrógenos en estos animales, inhibe estos cambios en catecolaminas, y aumenta la concentración hipotalámica de dopamina.⁴⁹ Estas observaciones han sido corroboradas con trabajos histoquímicos en los que aumenta la concentración de productos de neurosecreción en hipófisis e hipotálamo de los animales que reciben estrógenos.⁵¹ En la coneja, durante el otoño existe franca inhibición de la ovulación, la que Farrel⁵² atribuye a posible mecanismo neuroendocrino.

La implantación de reserpina en el hipotálamo, produce un estado de seudocembarazo en el animal y concomitante disminución en el material fluorescente de tipo neurosecretor; estos efectos, fueron impedidos por la administración de un inhibidor de la monoaminoxidasa, la iproniazida, sugiriendo Maanen y col. la existencia de un sistema dopaminérgico, inhibidor de la producción de prolactina.⁵³ Los incubados de pituitaria con tejido de eminencia media, aumentan la liberación de factor liberador de hormona luteinizante, en presencia de dopamina,⁵⁴ y en estas mismas investigaciones se logra inhibir su efecto por el empleo de pentolamina lo que sugiere un receptor alfa, que regule el efecto de la dopamina.

La liberación de hormona de crecimiento inducida por hipoglucemia con

insulina, puede ser bloqueada por reserpina.⁵⁰ También lo hacen algunas drogas que interfieren en la actividad de las catecolaminas, tales como los falsos transmisores, la alfa metildopa y la alfa metilmetatirocina; en contraste no se encontró que la guanetidina o la tiramina, inhibieran la liberación de hormona de crecimiento.⁵⁰ En ratas, la inyección intraventricular de aminas, produjo disminución en la concentración hipofisaria de hormona de crecimiento, tanto empleando noradrenalina como dopamina, y no, en cambio, al ensayar serotonina, acetilcolina, vasopresina y oxitocina.⁵⁵ En un trabajo de tipo farmacológico, empleando bloqueadores alfa y beta adrenérgicos y midiendo la secreción de hormona de crecimiento, se deduce que los receptores alfa estimulan y los beta inhiben la secreción de esta hormona;⁵⁶ en casos de retraso de crecimiento, se ha observado excreción aumentada de dopa,⁵⁷ y el estudio de estos enfermos con administración intravenosa de L-dopa, marca clara diferencia con mayor excreción de dopa y de sus metabolitos urinarios entre los niños con retraso morfológico que en los normales; en la orina pudo recuperarse L-dopa, ácido homovainílico y ácido homocateproico.

Todos estos datos parecen demostrar una influencia de la dopamina sobre las regulaciones neuroendocrinas de la hipófisis, pero este sigue siendo un campo abierto a la investigación. Nosotros hemos estudiado el ritmo circadiano de adrenalina-noradrenalina y dopamina en los sujetos normales y en enfermos hipofisectomizados.⁵⁸ Nuestros resultados, demuestran que el ritmo circadiano de estas sustancias se encuentra conservado des-

Cuadro 2 Excreción de catecolaminas. Ritmo circadiano (hipofisectomía)

Periodo		Adrenalina			Noradrenalina			Dopamina		
		8-14	14-20	20-8	8-14	14-20	20-8	8-14	14-20	20-8
Preoperatorio	(N-5)	3.2	0.0	0.4	1.3	1.3	0.9	16.5	15.5	9.9
Postoperatorio	(N-10)	1.2	1.0	0.7	3.7	3.0	1.9	14.8	11.3	9.5
Normales	(N-20)	0.7	0.7	0.2	1.7	1.3	0.7	16.7	14.7	9.2

Los resultados se expresan como $\mu\text{g}/\text{hora}$.

pués de la hipofisectomía (cuadro 2). Sería interesante el poder estudiar dicho ritmo en casos de tumores de origen hipotalámico.

Acciones sobre el aparato cardiovascular

La dopamina, tiene algunas acciones cardiovasculares similares a las de otras aminas. Muchas de ellas son menos intensas que las producidas por la noradrenalina, pero tiene algunas características que la hacen especialmente importante. Black en 1966,⁵⁹ describió el efecto inotrópico de la dopamina. En cuanto a cronotropismo, aparentemente éste no se presenta a dosis moderadas y sólo es ligero cuando se emplean dosis elevadas de dopamina.⁶⁰ Esta separación entre su acción inotrópica y la ausencia de acción cronotrópica diferencia característicamente a la dopamina de otras aminas adrenérgicas.

Varios datos parecen coincidir en que la dopamina aumenta la eficiencia de contracción miocárdica. Horwitz en 1962,⁶¹ demostró el aumento del volumen sistólico con la administración de dopamina en el gasto cardiaco. Esto confirma lo observado por Fowler en 1960,⁶² de que la administración intravenosa de dopami-

na disminuye la presión intraauricular en los perros. Goldberg,⁶⁰ en el humano, comunicó la disminución de edema agudo pulmonar mediante la administración de dopamina; este informe es uno de los primeros ensayos clínicos de administración de dopamina en pacientes con insuficiencia cardiaca.

De sus efectos en la regulación circulatoria puede decirse que produce vasodilatación en varios territorios, tal como ha sido demostrada la vasodilatación renal en perros, por McNay,⁶³ y en humanos por McDonald.⁶⁴ También produce aumento en el flujo mesentérico como lo demostró en el animal experimental Carbalho;⁶⁵ en el humano, aumenta el flujo sanguíneo del antebrazo sin producir palidez cutánea y su acción aparece después del tiempo de acción de la noradrenalina;⁶⁶ los autores de esta observación, Alwood y col., descartan la posibilidad de que este efecto se deba a conversión de dopamina en adrenalina o noradrenalina, en vista de que muchos de los efectos corresponden a los característicos de la dopamina.

Algunos autores como Brook,⁶⁷ comunican que la dopamina produce aumento en el flujo coronario pero no se sabe hasta el momento si este es un efecto directo o indirecto.

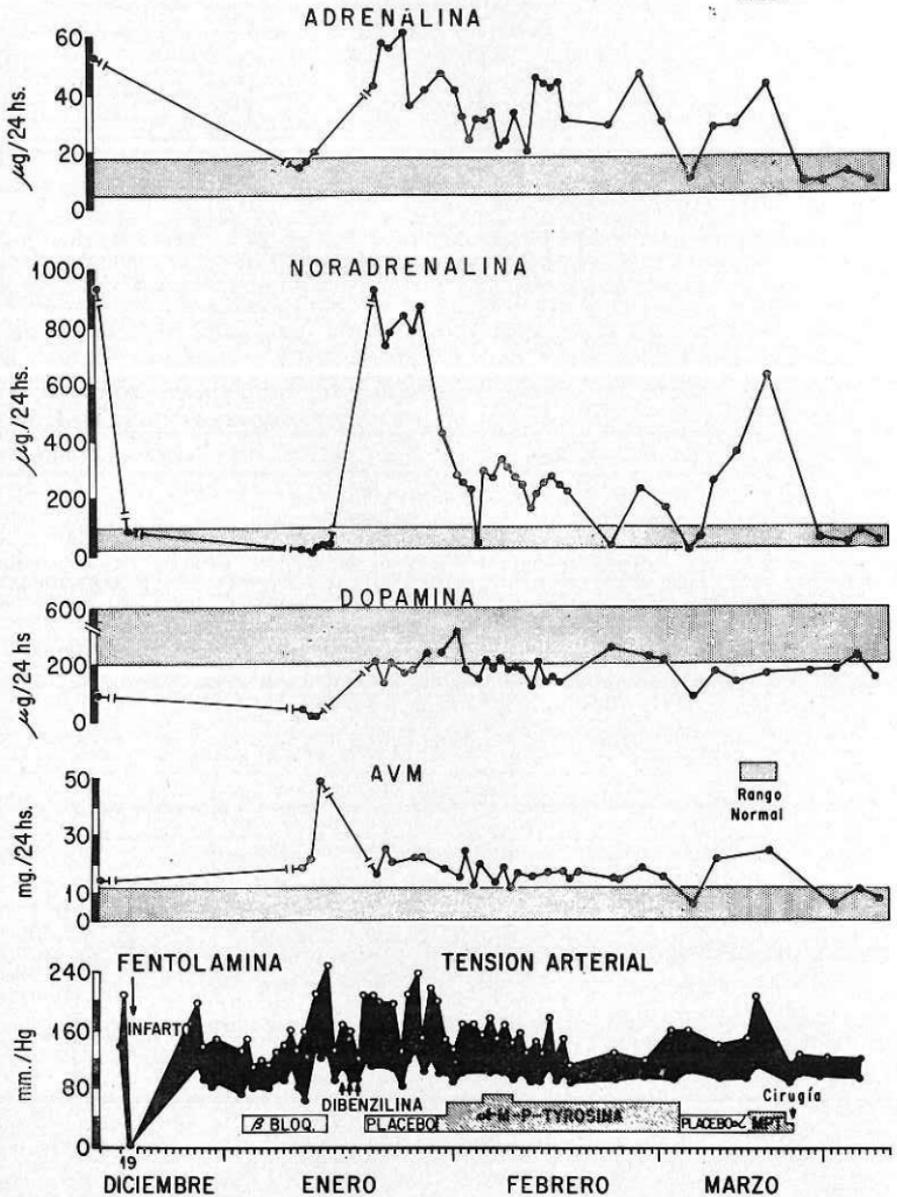


Figura 1

También se ha encontrado acción vasoconstrictora en la mano cuando se administra por vía intrarterial.⁶⁶ En los territorios carotídeo y femoral en el perro, se ha observado una acción venoconstrictora de la dopamina que aparentemente no está descrita para otras aminas.⁶⁸

A estos efectos cardiovasculares, deben agregarse los cambios que produce la administración de dopamina en las resistencias periféricas y en la presión arterial.⁶⁹ Por un lado su acción sobre la presión arterial aparentemente depende de dos factores: de la dosis administrada y de la especie animal en que se pruebe. Hornykiewicz, en 1958,⁷⁰ comunica que disminuye característicamente la presión arterial media en los conejos. Goldberg⁷¹ afirma que aumenta inicialmente la presión arterial del perro, produciendo después una caída tensional más prolongada. Horwitz,⁶¹ encuentra las resistencias periféricas abatidas después de la administración de dopamina en tanto que Allwood⁷² afirma que aumenta la presión sistólica sin aumentar la diastólica. Parece evidente por los informes de diferentes autores que la acción de la dopamina sobre la presión arterial, consiste en abatir la presión diastólica cuando se emplea a dosis bajas, en tanto que aumenta esta presión cuando sus dosis son excesivas.

Como puede desprenderse de sus distintas acciones sistémicas y territoriales sobre la presión arterial, el inotropismo, las resistencias periféricas, el flujo mesentérico, el coronario, y el flujo y la función renal, se ha sugerido que la dopamina puede tener una actividad de tipo beta por un lado,⁶⁵ y acciones de tipo alfa por otro.⁷³ Esto significa que su actividad

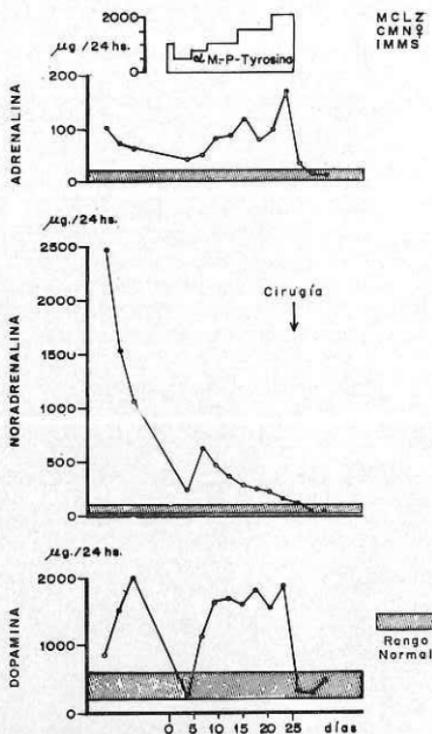


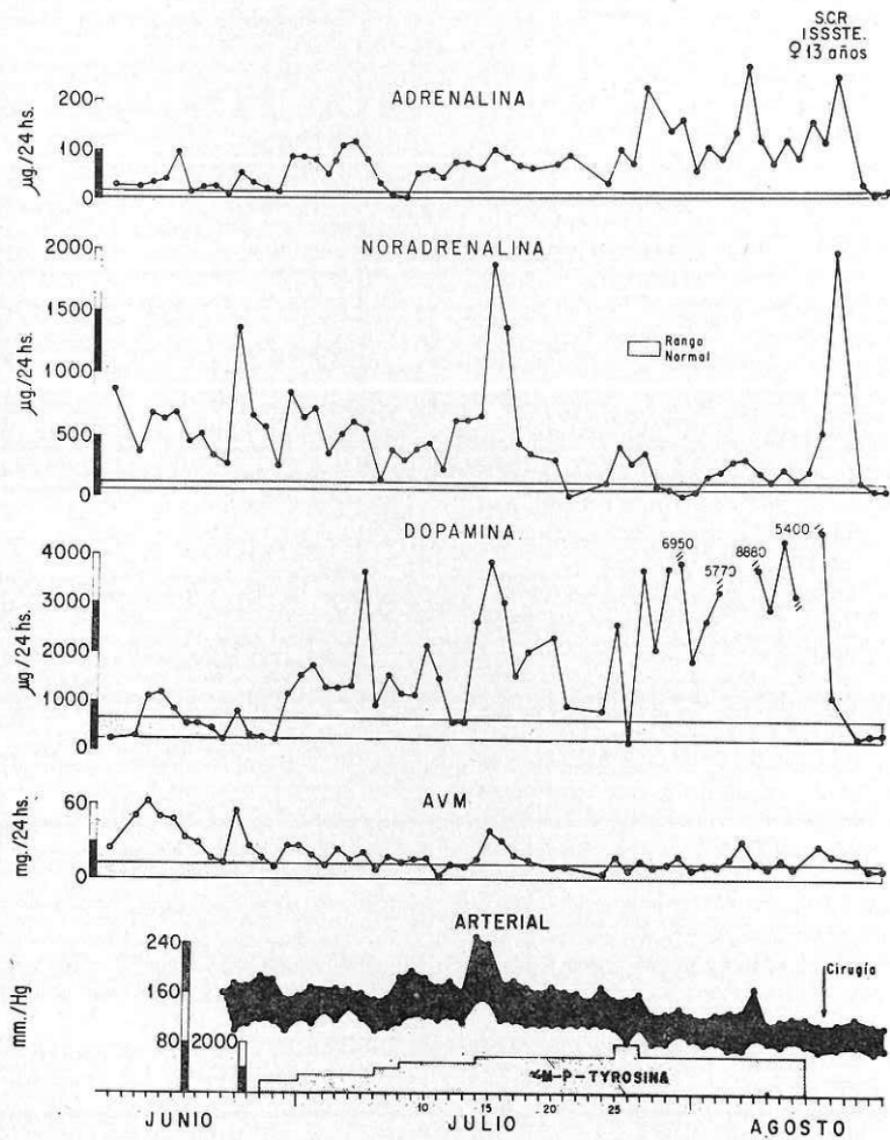
Figura 2

es en realidad distinta a la de otras aminas,⁶⁶ quizá debido a la existencia de receptores dopaminérgicos específicos.⁷³

La dopamina, administrada a grandes dosis, tiene efecto tóxico similar a otras aminas simpáticas. Sus principales manifestaciones clínicas son de hiperactividad adrenérgica y han sido descritas la aparición de disnea, palpitación, cefalalgia y náusea.⁷²

Dopamina en la patología cardiovascular

La excreción de dopamina se ha encontrado alta en algunos casos de feocromo-



citoma y ello se ha relacionado a la variante maligna de este padecimiento.⁷⁴ Nosotros en cambio, hemos encontrado cifras normales en varios de nuestros casos, cosa que parece importante porque ha sido un hallazgo frecuente en pacientes con feocromocitoma. Los enfermos en quienes hemos encontrado elevación de dopamina, han sido adecuadamente documentados con estudios anatomopatológicos como no malignos y no hemos visto en ellos reaparición de hipertensión arterial o nueva elevación de aminas en su evolución postquirúrgica. En cambio los que presentan cifras altas de dopamina han correspondido a localización extrasuprarrenal del tumor.⁷⁵

La alfa-metilparatirostina (AMPT), es una droga que ha mostrado alta eficiencia en inhibir la tirosina-hidroxilasa.⁷⁶ Esta enzima es la limitante en la biosíntesis de catecolaminas.⁷⁷ En base a esta acción ha sido probada como un bloqueador enzimático de catecolaminas, de gran utilidad en el manejo de pacientes con feocromocitoma, en los que disminuyen los niveles elevados de noradrenalina y ácido vainillil-mandélico (AVM), al mismo tiempo que controla satisfactoriamente la hipertensión arterial.⁷⁸ Hemos tenido oportunidad de utilizarla en varios de estos enfermos. Las figuras 1-4 muestran los resultados en cuatro de ellos. Todos mostraron gran elevación en la excreción de noradrenalina; uno de ellos tenía dopamina urinaria en límites normales y en los tres restantes la excreción de dopamina fue francamente elevada. El primer caso ejemplifica los resultados obtenidos, mostrando cómo con la administración de AMPT, bajó la excreción de noradrenalina y de AVM y cómo se obtuvo muy

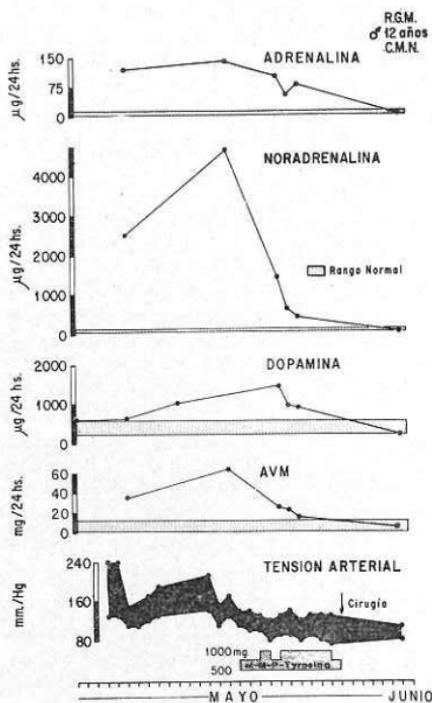


Figura 4

buen control de la hipertensión del sujeto; la operación fue fácilmente realizada en el enfermo así controlado. Obsérvese como en comparación a este enfermo, los tres siguientes sujetos tienen excreción de dopamina elevada y ésta no disminuyó; incluso, en algunos de ellos se elevó al final del periodo de administración de AMPT. En cambio, en estos mismos sujetos disminuyó la noradrenalina, el AVM y se controló la hipertensión arterial. Dichos resultados hicieron pensar que el feocromocitoma excretor de dopamina se comporta en una forma pe-

cular, logrando inhibir la síntesis de noradrenalina sin interferir en la síntesis de dopamina. Dado que la dopamina se mide mediante una técnica fluorescente sin previa separación cromatográfica del compuesto identificado como "dopamina," su adecuada identificación no es categórica, sobre todo con drogas que pueden interferir en su determinación. De hecho, el aumento observado en nuestros casos debe ser interpretado como debido a un metabolito de la propia AMPT, ya que Engelman,⁷⁸ pudo aislar alfa-metildopa y alfa-metildopamina radiactiva cuando administró AMPT marcada con tritium a sujetos humanos. Es interesante intentar analizar, por qué los metabolitos de esta droga aparecen en la orina del enfermo sólo en unos casos y en otros no, y por qué aparece tardíamente después de varias semanas de su administración; no creemos que se deba a almacenaje, pues se desconocen los sitios donde pudiera estar almacenada y las consecuencias biológicas de sus metabolitos.

En la hipertensión arterial esencial hemos descrito desde 1964, que la excreción de dopamina se encuentra disminuida.^{79, 80} Este hallazgo ha sido confirmado recientemente por Januszewicz.⁸¹ La importancia que esta observación puede tener es que señala la primera alteración en el metabolismo de catecolaminas en la hipertensión esencial.

En relación a sus posibilidades terapéuticas, su administración se ha ensayado con éxito para el tratamiento del choque, de varias etiologías,⁶⁵ observación que nos parece de extrema importancia, pero de la que en realidad falta suficiente experiencia. Por último, la reciente observación de que la administra-

ción de L-dopa produce hipotensión arterial ortostática,⁴⁰ también podría estar relacionada al aumento de dopamina circulante, concomitantemente a la administración de precursor.

Posibles acciones metabólicas de la dopamina

Las actividades metabólicas de la adrenalina y la noradrenalina han sido extensamente estudiadas a la fecha.⁹ Es así como se conoce que sus efectos cronotrópicos, inotrópicos, calorígenos y vasoactivos, se explican a través de energía generada por sus actividades glucogenolíticas, hiperglucemiantes y lipolíticas con aumento en lipasas y ácidos grasos libres, así como porque también se considera que condicionan un aumento directo en la producción de 3'5'-adenosinmonofosfato cíclico (3'5 AMP cíclico). En cambio, en relación a dopamina sólo hemos encontrado comunicaciones aisladas de su moderada actividad hiperglucémica.¹⁶ Es de suponer que otras actividades metabólicas de la adrenalina y la noradrenalina, también las comparte la dopamina.

En relación a la fisiopatología de la diabetes, se sabe que la liberación de insulina se inhibe con infusión de algunas aminas.⁸² Aparentemente ellas inhiben la liberación rápida de insulina,⁸³ y esta acción se encuentra mediada por receptores adrenérgicos.⁸⁴ No se sabe tampoco cual pudiera ser la actividad de la dopamina en este terreno. Aunque la actividad de las catecolaminas se ha relacionado a los casos de diabetes con tendencia cetoadiódica,⁸² tampoco se ha estudiado la excreción y secreción de aminas en una forma adecuada en dichos casos.

En cuanto al contenido de aminas pancreáticas, sólo se conocen las células endocrinas del páncreas que son histoquímicamente ricas en dopamina y serotonina en tanto que la noradrenalina se encuentra en los nervios adrenérgicos.⁸⁵

La investigación de los cambios en concentración de dopamina pancreática por insulina e hipoglucemiantes se ha iniciado en nuestro departamento recientemente y pudiera dar resultados interesantes, en caso de que efectivamente dicha amina influya en el control de la secreción endógena de este órgano.

REFERENCIAS

1. Axelrod, J.: *The formation, metabolism, uptake and release of noradrenaline and adrenaline*. En: *The Clinical Chemistry of Monoamines*. Varley, H. y Gowenlock, A. H. (Eds.) Amsterdam, Elsevier, 1963, p. 5.
2. Goodall, McC.: *Hydroxytyramine in mammalian heart*. Nature (London) 166:738, 1950.
3. Goodall, McC.: *Studies of adrenaline and noradrenaline in mammalian heart and suprarenals*. Acta Physiol. Scand. 24:85, 1951.
4. Shepherd, D. M., y West, G. B.: *Hydroxytyramine and the adrenal medulla*. J. Physiol. 120:15, 1953.
5. Hillarp, N. A.; Fuxe, K., y Dahlstrom, A.: *Demonstration and mapping of central neurons containing dopamine, noradrenaline and 5-hydroxytryptamine and their reactions to psychopharmacology*. Pharmacol. Rev. 18:727, 1966.
6. Glowinski, J., e Iversen, L. I.: *Regional studies of catecholamines in rat brain I. The disposition of (3H) norepinephrine, (3H) dopamine and (3H) dopa in various regions of the brain*. J. Neurochem. 13:655, 1966.
7. Anton, A. H., y Sayre, D. F.: *The distribution of dopamine and dopa in various animals and a method for their determination in diverse biological material*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 145:326, 1964.
8. Euler, U. S.; Hamberg, U., y Hellner, S.: *p(3,4-dihydroxyphenyl) ethylamine (hydroxytyramine) in normal human urine*. Biochem. J. 49:655, 1951.
9. Serrano, P. A., y Chávez Lara, B.: *Biosíntesis y metabolismo de las catecolaminas: consideraciones cardiovasculares*. Arch. Inst. Cardiol. Méx. 38:721, 1968.
10. Williams, C. M.; Babuscio, A. A., y Watson, R.: *In vivo alteration of the pathways of dopamine metabolism*. Amer. J. Physiol. 199:722, 1960.
11. Voorhess, M. L., y Gardner, L. I.: *Studies of catecholamine excretion by children with neural tumors*. J. Clin. Endocr. 22:126, 1962.
12. Greenberg, P. F., y Gardner, L. I.: *Catecholamine metabolism in a functional neural tumor*. J. Clin. Invest. 39:1729, 1960.
13. Kaser, H.: *Catecholamine-producing neural tumors other than pheochromocytoma*. Pharmacol. Rev. 18:659, 1966.
14. Hornykiewicz, O.: *Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function*. Pharmacol. Rev. 18:925, 1966.
15. Barbeau, A.; Murphy, G. F., y Sourkes, T. L.: *Excretion of dopamine in diseases of the basal ganglia*. Science 23:1706, 1961.
16. Horwitz, D.; Fox, S. M., y Goldberg, L. I.: *Effects of dopamine in man*. Circulation Res. 10:237, 1962.
17. Sweeney, D.: *Dopamine: Its occurrence in molluscan ganglia*. Science 139:1051, 1963.
18. Carlsson, A.: *The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system*. Pharmacol. Rev. 11:490, 1959.
19. Dahlstrom, A., y Fuxe, K.: *Evidence for the existence of monoaminecontaining neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain system neurons*. Acta Physiol. Scand. 62: (Suppl. 232):1-55, 1964.
20. Poirier, L. J., y Sourkes, T. L.: *Influence of substantia nigra on catecholamine content of the striatum*. Brain 88:181, 1965.
21. Poirier, L. J.; Singh, P.; Boucher, R.; Bounier, G.; Olivier, A., y Laroche, P.: *Effect of brain lesions on striatal monoamines in the cat*. Arch. Neurol. 17:601, 1967.
22. Goldstein, M.; Anagnoste, B.; Battista, A. F.; Owen, W. S., y Nakatani, S.: *Studies of amines in the striatum in monkey with nigral lesions*. J. Neurochem. 16:645, 1969.
23. Juorio, A. U.; Sharman, D. F., y Trajkov, T.: *The effect of drugs on the homovanillic acid content of the corpus striatum of some rodents*. Brit. J. Pharmacol. 26:385, 1966.
24. Lavery, R.; Michaelson, I. A.; Sharman, D. F., y Whittaker, U. P.: *The subcellular localization of dopamine and acetylcholine in the dog caudate nucleus*. Brit. J. Pharmacol. 21:482, 1963.
25. Gerschenfeld, H. M.: *A non-cholinergic synaptic inhibition in the central nervous system of a mollusc*. Nature (London) 203:415, 1964.
26. Bloom, F. E.; Costa, E., Salmoiraghi, G. E.: *Anesthesia and the responsiveness of individual neurons of the caudate nucleus of the*

- cat acetylcholine, norepinephrine and dopamine administered by microelectrophoresis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 150:244, 1965.
27. Carlsson, A.; Lindqvist, M.; Magnusson, T., y Waldeck, B.: *On the presence of 3-hydroxytryptamine in brain.* *Science* 127:471, 1958.
 28. Holzbauer, M., y Vogt, M.: *Depressions by reserpine of the noradrenaline concentrations in the hypothalamus of the cat.* *J. Neurochem.* 1:8, 1950.
 29. Wada, J. A., y McGeer, E. G.: *Central aromatic amines and behavior III. Correlative analysis of conditioned approach behavior and brain levels of serotonin and catecholamines in monkeys.* *Arch. Neurol.* 14:129, 1966.
 30. Pare, C. M. B.; Young, D. P. H.; Price, K., y Stacey, R. S.: *5-hydroxytryptamine, noradrenaline and dopamine in brain stem, hypothalamus, and caudate nucleus of controls and patients committing suicide by coal-gas poisoning.* *Lancet* 2:133, 1969.
 31. Taylor, K. M., y Snyder, S.H.: *Amphetamine: differentiation by d and l isomers of behavior involving brain norepinephrine or dopamine.* *Science* 168:1487, 1970.
 32. Carr, A. L., y Moore, E. K.: *Norepinephrine: release from brain by D-amphetamine in vivo.* *Science* 164:322, 1969.
 33. Dolfini, E.; Ramirez del Angel, A.; Garattini, S., y Valzelli, L.: *Brain catecholamine release by dexamphetamine in three strains of mice.* *Eur. J. Pharmacol.* 9:333, 1970.
 34. Hernández Peón, R.: *Central neurohumoral transmission in sleep and wakefulness.* *Prog. Brain. Res.* 18:96, 1965.
 35. Hernández Peón, R.; Drucker, R. R.; Ramírez del Angel, A.; Chávez, L. B., y Serrano, P. A.: *Brain catecholamines and serotonin in rapid sleep deprivation.* *Physiol. Behav.* 4: 659, 1969.
 36. Laverty, R., y Sharman, D. F.: *Modification by drugs of the metabolism of 3,4-dihydroxyphenylethylamine, noradrenaline and 5-hydroxytryptamine in the brain.* *Brit. J. Pharmacol.* 24:759, 1965.
 37. Bell, M.: *The clinical chemistry of neuroblastomas.* En: Varley, H y Gowenlock, A. H. (Ed). *The clinical chemistry of monoamines.* Amsterdam, Elsevier, 1963, p. 82.
 38. Barbeau, A.: *L-dopa therapy in Parkinson's disease: a critical review of nine years experience.* *Canad. Med. Ass. J.* 101:791, 1969.
 39. Ehringer, H., y Hornykiewicz, O.: *Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems.* *Klin. Wschr.* 38:1236, 1960.
 40. Cotzias, G. C.; Papavasiliou, P. S., y Gellene, R.: *Modification of parkinsonism-chronic treatment with L-dopa.* *New Eng. J. Med.* 280:337, 1969.
 41. Tissot, R.; Gaillard, J. M.; Guggisberg, M.; Gauthier, G., y De Ajuriaguerra, J.: *Therapeutique du syndrome de Parkinson par la L-dopa "per os" associee a un inhibiteur de la decarboxylase.* *Presse Méd.* 77:619, 1969.
 42. Cotzias, G. C.; Van Woerth, M. H., y Schiffer, L. M.: *Aromatic amino acids and modification of parkinsonism.* *New Eng. J. Med.* 276:374, 1967.
 43. Grelak, R. P.; Clark, R.; Stump, J. M., y Verneier, V. G.: *Amantidine-dopamine interaction: possible mode of action in parkinsonism.* *Science* 169:203, 1970.
 44. Sourkes, T. L.: *On the mode of action of L-dopa in Parkinson's disease.* *Biochem Med.* 3:321, 1970.
 45. Antón-Tay, F.; Diaz, J. L., y Fernández Guardiola, A.: *On the effects of melatonin upon human brain. Its possible therapeutic implications.* En prensa.
 46. Scharer, E.: *Neuroendocrinology: its past, present, and future (Editorial).* *Neuroendocrinology* 1:11, 1965.
 47. Antón-Tay, F., y Wurtman, J. R.: *Brain monoamines and the control of anterior pituitary function.* *Frontiers in Neuroendocrinology*, 1971.
 48. Donoso, A. O.; Stefano, F. J. E.; Biscardi, A. M., y Cukier, J.: *Effects of castration on hypothalamic catecholamines.* *Amer. J. Physiol.* 212:737, 1967.
 49. Donoso, A. O., y Stefano, F. J. E.: *Sex hormones and concentration of noradrenaline and dopamine in the anterior hypothalamus of castrated rats.* *Experientia* 23:665, 1967.
 50. Muller, E. E.; Sawano, S.; Arimuta, A., y Schally, A. V.: *Blockade of release of growth hormone by brain norepinephrine depletors.* *Endocrinology* 80:471, 1967.
 51. Gabe, M.; Schamm, B., y Tuchmann-Duplessis, H.: *The action of contraceptive steroid on neurosecretory hypothalamic neuro-pituitary tract of the female albino rat.* *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 162:375, 1968.
 52. Farrell, G.; Powers, D., y Otani, T.: *Inhibition of ovulation in the rabbit: seasonal variation and the effects of indoles.* *Endocrinology* 83:599, 1968.
 53. Maanen, J. H.; Semlik, P. G., y Magnus, R.: *Induction of pseudopregnancy in rats following local depletion of monoamines in the median eminence of the hypothalamus.* *Neuroendocrinology* 3:177, 1968.
 54. Schneider, H. P., y McCann, S.M.: *Possible role of dopamine as transmitter to promote discharge of LH-releasing factor.* *Endocrinology* 85:121, 1969.
 55. Muller, E. E.; Dal Pra, P., y Pecile, A.: *Influence of brain neurohumors injected into*

- lateral ventricle of the rat on growth hormone release.* Endocrinology 83:893, 1968.
56. Blackard, W. G., y Heidingsfelder, S. A.: *Adrenergic receptor control mechanism for growth hormone secretion.* J. Clin. Invest. 47:1407, 1963.
 57. Gerritsen, T.; Copps, S. C., y Waisman, H. A.: *Excretion of 3-4-dihydroxyphenylalanine in urine.* Biochem. Acta 53:603, 1961.
 58. Chávez Lara, B.; González Bárcenas, D., y Serrano, P. A.: *Ritmo circadiano de catecolaminas en pacientes hipofisectomizados.* Trabajo para publicación.
 59. Black, W. L., y Rolett, E.: *Dopamine-induced alterations in left ventricular performance.* Circulation Res. 19:71, 1966.
 60. Goldberg, L. T.; McDonald, R. H., y Zimmerman, A. M.: *Sodium diuresis produced by dopamine in patients with congestive heart failure.* New Eng. J. Med. 14:1060, 1963.
 61. Horvitz, D.; Fox, S. M., y Goldberg, L. I.: *Effects of dopamine in man.* Circulation Res. 10:237, 1960.
 62. Fowler, N. O., y Holmes, J. C.: *Direct cardiac effects of dopamine.* J. Lab. Clin. Med. 56:814, 1960.
 63. McNay, J. L.; McDonald, R. H., Jr., y Goldberg, L. I.: *Direct renal vasodilatation produced by dopamine in the dog.* Clin. Res. 11:248, 1963.
 64. McDonald, R. F. Jr.; Goldberg, L. I.; McNay, J. L., y Tuttle, E. P.: *Effects of dopamine in man: augmentation of sodium-excretion glomerular filtration rate, and renal plasma flow.* J. Clin. Invest. 43:1116, 1964.
 65. Carbalho, M.; Vyden, J. K.; Bernstein, H., y Gold, H.: *Hemodynamic effects of 3-hydroxytyramine in experimentally induced shock.* Amer. J. Cardiol. 23:217, 1969.
 66. Allwood, M. J.; Cobbald, A. F., y Gonsburg, J.: *Peripheral vascular effects of noradrenaline, isopropylnoradrenaline and dopamine.* Brit. Med. Bull. 19:132, 1963.
 67. Brooks, H. L.; Stein, P. D.; Matson, J. L., y Hyland, J. W.: *Effects of dopamine on coronary blood flow.* Circulation 36:(Supl. II) 76, 1967.
 68. Wheeler, R. C.; Marguardt, J. F.; Ayerst, C. R., y Wood, E. J.: *Peripheral vascular effects of dopamine.* Circulation 36:(Supl. II) 269, 1967.
 69. Eble, J. N.: *A proposed mechanism for the depressor effect of dopamine in the anesthetized dog.* J. Pharmacol. Exp. Ther. 145:64, 1964.
 70. Hornykiewicz, O.: *The action of dopamine on the arterial blood pressure of the guinea-pig.* Brit. J. Pharmacol. 13:91, 1958.
 71. Goldberg, L. I., y Sjoerdsma, A.: *Effects of several monoamine oxidase inhibitors on the cardiovascular actions of naturally occurring amines in the dog.* J. Pharmacol. Exp. Ther. 127:212, 1959.
 72. Allwood, M. J., y Ginsburg, J.: *Peripheral vascular and other effects of dopamine in functions in man.* Clin. Sic. 27:271, 1964.
 73. Bogardt, M. G., y Schepdryver, A. F.: *Dopamine-induced neurogenic vasodilatation in the hindleg of the dog.* Arch. Inst. Pharmacodyn. 166:203, 1967.
 74. Robinson, R.; Smith, P., y Whittaker, S. R. P.: *Secretion of catecholamines in malignant pheochromocytoma.* Brit. Med. J. 1:1422, 1964.
 75. Serrano, P. A.; Zajarias, S.; Torres, Z. M., y Chávez Lara, B.: *The excretion of adrenaline, noradrenaline and dopamine in cases of pheochromocytoma treated with alpha-methyl-para-tyrosine.* Para ser publicado.
 76. Sjoerdsma, A.; Engelman, K.; Spector, S., y Udenfriend, S.: *Inhibition of catecholamines synthesis in man with alpha-methyl-tyrosine, an inhibitor of tyrosine hydroxylase.* Lancet 2:1092, 1965.
 77. Udenfriend, S.: *Tyrosine hydroxylase.* Pharmacol. Rev. 18:43, 1966.
 78. Engelman, K.; Horwitz, D.; Jéquier, E., y Sjoerdsma, A.: *Biochemical and pharmacologic effects of alpha-methyl-tyrosine in man.* J. Clin. Invest. 47:577, 1968.
 79. Serrano, P. A.; Figueroa, G.; Torres, Z. M., y Ramírez del Angel, A.: *Adrenaline, noradrenaline and dopamine excretion in patients with essential hypertension.* Amer. J. Cardiol. 13:484, 1964.
 80. Serrano, P. A.; Chávez Lara, B., y Stevens, H.: *Dopamina: excreción en sujetos normales hipertensos y tiroideos.* Arch. Inst. Cardiol. Mex. 38:533, 1968.
 81. Januszewicz, W.; Wocial, B., y Kaliszuk, T.: *Urinary dopamine excretion in patients with hypertension.* Polish Med. J. 7:1, 1968.
 82. Porte, D. Jr.: *Sympathetic regulation of insulin secretion. Its relation to diabetes mellitus.* Arch. Int. Med. 123:252, 1969.
 83. Lerner, R. L., y Porte, D. Jr.: *Epinephrine and insulin release: a new look.* Diabetes 19:(Supl. 1) 366, 1970.
 84. Misbin, R. I.; Edgar, P., y Lockwood, H. D.: *The role of adrenergic blockade on insulin secretion, lipolysis and glucose tolerance during starvation in man.* Diabetes (Supl. 1): 367, 1970.
 85. Cegrell, L.: *Biogenic monoamines in the endocrine pancreas of guinea pig.* Diabetologia 4:248, 1968.

COMENTARIO OFICIAL

RAFAEL MÉNDEZ *

Agradezco la amistosa y amable invitación del doctor Pedro Serrano para hacer el comentario oficial de su trabajo sobre "*Dopamina: la tercera amina endógena.*" Correspondo con agrado a su distinción con las siguientes palabras.

Se han publicado algunas revisiones sobre dopamina en sus acciones en el sistema nervioso central. Existen también abundantes datos en sus relaciones con el sistema neuroendocrino. El doctor Serrano trata en su trabajo de encontrar una unidad entre las acciones de la dopamina en los territorios antes citados y los efectos de la amina en el sistema cardiovascular. En este breve comentario me he de referir únicamente a sus acciones cardiovasculares.

El hecho de que la dopamina afecte de manera más selectiva al inotropismo que al cronotropismo cardiaco le confiere una acción diferencial con la adrenalina, la noradrenalina y el isopropilarterenol, que son las tres catecolaminas más utilizadas hoy en terapéutica cardiovascular. Su acción dilatadora sobre los vasos renales parece ser específica puesto que no es inhibida por acción de los bloqueadores de los receptores adrenérgicos alfa o beta. Estos dos efectos, el inotrópico positivo que predomina sobre el cronotrópico y el vasodilatador renal, hacen pensar en que la dopamina pueda encontrar una aplicación en el tratamiento de algunos casos de choque. De hecho ya ha sido probada en el choque experimental según refiere

el doctor Serrano en su trabajo. Su acción sobre la resistencia periférica en el hombre, que en opinión de Horwitz es disminuida, contribuiría también junto con sus acciones inotrópica cardiaca positiva y vasodilatadora renal, a reforzar la hipótesis de su ensayo en algunos estudios del choque.

Aparte de la documentada revisión que ha presentado el doctor Serrano del estado actual del papel de la dopamina en el organismo, adorna su trabajo con observaciones personales interesantes, entre las que destaco las dos siguientes: una, el hallazgo, publicado ya en 1964, de que la excreción de dopamina se encuentra disminuida en la hipertensión arterial esencial; la otra, que la eliminación de dopamina puede estar elevada en los feocromocitomas no malignos, cuando la elevación en la excreción de dopamina se había pretendido relacionar con el carácter maligno del tumor. También puede tener mucha importancia la observación de que la elevación de dopamina no disminuye al bloquear la tirosina-hidroxilasa con la alfa-metilparatiroxina, lo que haría pensar en que adquiere categoría propia, saliéndose del mero papel de compuesto intermediario en la síntesis de las catecolaminas orgánicas.

Me permito felicitar al doctor Pedro Serrano y colaboradores por el esfuerzo hecho con este trabajo al fijar nuestra atención sobre el interesante tema de la fisiología y las acciones farmacológicas de la dopamina, amina precursora en la síntesis de la noradrenalina y la adrenalina que parece tener sus acciones propias, definidas y de cuyo estudio en marcha pueden esperarse interesantes consecuencias farmacológicas y terapéuticas.

* Académico titular. Instituto Nacional de Cardiología.