

Acciones fisiológicas y neuroendocrinas de la dopamina cerebral

ANGEL LERDO DE TEJADA,
MERCEDES ESPINOSA,
ELVIRA SALGADO DE LERDO DE TEJADA y
JOSEFINA SÁNCHEZ-RESÉNDIZ

Hace unos cuantos años se consideraba a la dopamina cerebral como un simple precursor biosinté-

Angel Lerdo de Tejada, Mercedes Espinosa y Elvira S. de Lerdo de Tejada. División de Nutrición. Unidad de Investigación Biomédica. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Angel Lerdo de Tejada y Josefina Sánchez-Reséndiz. Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud. Instituto Politécnico Nacional.

tico de las catecolaminas. Posteriormente fue reconocida como neurotransmisor en el sistema nervioso central y en la actualidad se puede considerar como el mediador bioquímico entre algunas modificaciones fisiológicas del sistema reproductor y los cambios de conducta que frecuentemente se ven asociados a ellas.

En esta publicación se reúne información básica sobre diferentes aspectos de la dopamina: biosíntesis, degradación y eliminación; acciones neurofisiológicas, efectos sobre la conducta y relaciones neuroendocrinas.

La dopamina como precursor

En el año 1938, Holtz, Heise y Lüdtke¹ demostraron que la descarboxilación de la dihidroxifenilalanina (DOPA) da lugar a la formación de una sustancia identificada como la dihidroxifeniletilamina, a la que dieron el nombre de oxitiramina, posteriormente llamada dopamina. Al año siguiente, Blaschko describió la biosíntesis de la noradrenalina y la adrenalina a partir de la dihidroxifenilalanina y de la dopamina.² Esta última también precursora de la adrenalina por intermedio de la epinina, en uno de los caminos biosintéticos colaterales de las monoaminas^{3,5} (fig. 1).

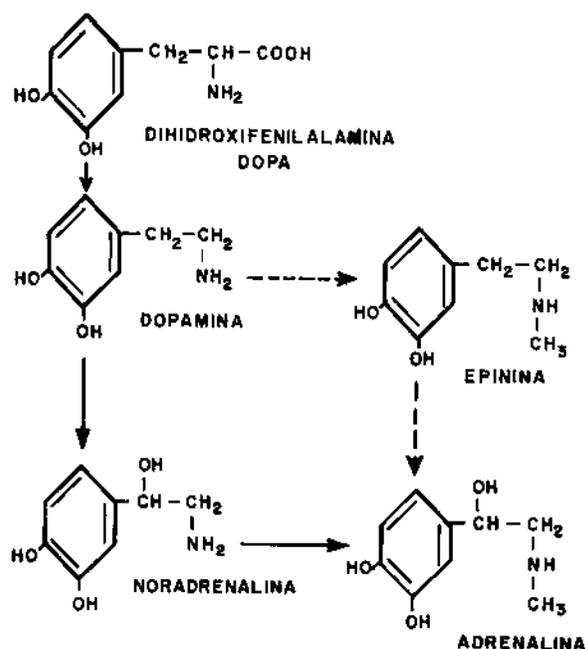


Fig. 1. Caminos de biosíntesis de las catecolaminas. Las líneas continuas (—→) muestran el camino biosintético principal y las discontinuas (---→) algunas vías metabólicas secundarias. Todos los pasos señalados han sido demostrados *in vivo*. Modificado de Iversen,³ Axelrod⁴ y Udenriend.⁵

La dopamina se elimina por la orina sin modificarse en cantidades apreciables. La excreción urinaria de dopamina en sujetos normales, es en promedio de 257 $\mu\text{g}/\text{min}$, o sea diez veces mayor que la eliminación de noradrenalina.⁶ Uno de los metabolitos urinarios más importantes de la dopamina es el ácido homovainílico⁷ (fig. 2).

La dopamina está ampliamente distribuida en el organismo de los animales superiores,⁸ encontrándose la concentración más alta en el cerebro. Después del encéfalo el corazón es, en la mayoría de los mamíferos, el órgano más rico en dopamina.

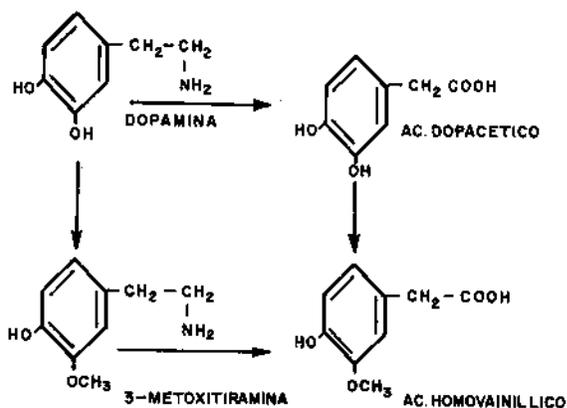


Fig. 2. Formación de los principales metabolitos urinarios de la dopamina.

La presencia de una sustancia biológicamente activa en concentraciones altas en un órgano puede considerarse como un fuerte indicio de su participación en la función de dicho órgano. Las consideraciones precedentes impulsaron de manera especial la investigación de las funciones fisiológicas de la dopamina en el sistema nervioso central, habiéndose acumulado evidencia, cada vez más abundante, de que la dopamina no es solamente el precursor biosintético de la noradrenalina, sino que además tiene actividad fisiológica que le es propia y que se le puede considerar como otra de las catecolaminas endógenas activas, equiparándola con la adrenalina y la noradrenalina.

Acciones neurofisiológicas

La aplicación de dopamina a las neuronas cerebrales del caracol común de jardín aisladas o *in situ*, mostró efecto inhibitorio intenso,⁹ más notable que el de la noradrenalina y la adrenalina.^{10,11}

Curtis y Davis fueron los primeros en estudiar el efecto de la dopamina sobre el sistema nervioso central de mamíferos.¹² Ellos encontraron que la aplicación de dopamina por iontoforesis en el núcleo geniculado lateral del gato suprime la conducción, tanto en las descargas iniciadas por actividad sináptica como por aplicación de L-glutamato.¹³ En el gato la dopamina es un inhibidor más potente que la noradrenalina.¹⁴

Congruente con los hallazgos anteriores es el hecho de que la dopamina suprime también la actividad espontánea de las células del cuerpo estriado del gato.¹⁵

Es interesante observar que mientras el efecto neurofisiológico más consistente de la dopamina sobre las neuronas cerebrales es la inhibición, su administración a los animales de laboratorio produce una serie de cambios en la actividad motora que solamente puede ser descrita como excitación central.¹⁶

Esta aparente contradicción puede entenderse si se consideran dos posibilidades: que la dopamina tenga efecto inhibitorio sobre algunos sitios del sistema nervioso central y excitatorio sobre otros, o bien que el efecto estimulante sea el resultado de la depresión de neuronas inhibitorias.¹⁶

Efectos de la dopamina sobre la conducta

Cada día se acumula mayor evidencia sobre la relación que existe entre el aumento de la dopamina cerebral y diferentes trastornos de la conducta. A este respecto Everett encontró que en tanto que los ratones de las cepas ICR y Balb tienen sensiblemente la misma concentración cerebral de noradrenalina, los segundos, que son más agresivos, exhiben niveles más altos de dopamina.¹⁷ También se ha visto que los ratones que se han vuelto agresivos por aislamiento prolongado muestran una concentración cerebral de dopamina más elevada,¹⁸ así como mayor captación de la hormona por los sinaptosomas mesocorticales, con Km y Vmax aumentadas.¹⁹ Hernández Peón mantuvo sin dormir a un grupo de gatos en una situación muy "estresante", y encontró que en ellos la dopamina cerebral se elevaba considerablemente.²⁰ Goldberg observó que la dopamina cerebral aumentaba después de someter ratones a diferentes tipos de stress.²¹

Por lo que concierne a seres humanos, Paré y colaboradores estudiaron los niveles de dopamina cerebral en un grupo de sujetos que se habían suicidado con los gases producto de la combustión incompleta del carbón.²² Se escogieron los casos de envenenamiento con este tipo de gases porque se había visto en experimentos preliminares que no modificaban los niveles cerebrales de catecolaminas. Encontraron que la concentración promedio de dopamina cerebral de los suicidas fue de 3.59 µg/g de tejido, mientras que en un grupo testigo, cuyos integrantes habían muerto por infarto del miocardio, la concentración era bastante menor (promedio de 2.58 µg/g). Esta observación apoya las afirmaciones anteriores en el sentido que la dopamina tiene relación con estados de agresividad, ya que el suicidio puede considerarse como la forma suprema de agresión.

Algunos estudios de tipo farmacológico parecen apoyar esta relación entre dopamina y agresividad. Tufik estudió ratas en las que se había impedido la fase MOR del sueño y encontró un aumento notable en la agresividad después de la administración de apomorfina.²³ Tal efecto ha sido atribuido a que la droga produce un estado de supersensibilidad de los receptores dopaminérgicos postsinápticos del cerebro. En apoyo de la hipótesis anterior puede citarse el hecho de que dos agonistas de la dopamina, la bromocriptina y el piribedil, también dan lugar a un aumento en la agresividad de ratas privadas de sueño.²⁴ Por último debe citarse que la N-n-propil-norapomorfina,

que también es agonista de la dopamina, aumenta la agresividad inducida en ratas por la aplicación de electrochoque en las patas.²⁵

Dopamina, estrógenos y progesterona

Las interrelaciones entre los niveles de dopamina cerebral y la función ovárica derivan de la capacidad de aquella neurohormona para activar el eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Hay evidencias en favor de que la dopamina favorece la liberación del factor liberador de la hormona luteinizante. Schneider incubó hipófisis de rata en diferentes condiciones y midió la producción de hormona luteinizante (HL).²⁶ Cuando las hipófisis se incubaron en presencia de dopamina, noradrenalina y serotonina, no se observó ninguna respuesta. Cuando se incubaron las hipófisis en presencia de trozos de hipotálamo anterior hubo un ligero aumento en la liberación de HL, indicando posiblemente la acción del factor liberador de la hormona luteinizante (FLHL). En cambio, cuando las hipófisis se incubaron en presencia de hipotálamo y dopamina la liberación de HL fue muy notable y siguió una curva de dosis-respuesta. Esto parece indicar que la dopamina estimula la liberación de FLHL a partir del hipotálamo. No se observaron cambios cuando las hipófisis se incubaron en presencia de hipotálamo y de noradrenalina o serotonina.

Por lo expuesto hasta ahora parece que la acción de la dopamina sobre el eje hipotálamo-hipófisis-ovario es específica para la liberación de FLHL y por lo tanto para inducir ovulación. Kamberi²⁷ observó también que la administración de dopamina en el tercer ventrículo cerebral aumenta más de veinte veces la concentración sérica de HL. Si se admite, al menos como hipótesis de trabajo, que la dopamina es la substancia capaz de iniciar en el nivel hipotalámico la secuencia: aumento de dopamina — — → elevación del FLHL — — → secreción de HL — — → ovulación, cabría esperar que los cambios periféricos en la concentración de estrógenos y progesterona, modificaran los niveles hipotalámicos de dopamina por un mecanismo de retroalimentación.

Diversos autores han estudiado este punto con resultados contradictorios. Así Donoso y Stefano encontraron que la administración de estrógenos y progesterona da lugar a un aumento de la dopamina cerebral en ratas.²⁸ Barthwall observó que los estrógenos aumentan la dopamina cerebral y que la progesterona la disminuye.²⁹ En cambio Greengrass y Tongue comunicaron que tanto los estrógenos como la progesterona disminuyen los niveles cerebrales de la dopamina.³⁰ Vandenberg observó que la agresividad de la hembra del hamster disminuye durante el estro, cuando las concentraciones de estrógenos y progesterona son más elevadas.³¹

Los trabajos hechos en humanos tampoco han sido concluyentes. Korenev encontró una eleva-

ción apreciable en la eliminación urinaria de dopamina hacia la mitad del ciclo menstrual,³² mientras que Cuche,³³ Perkins³⁴ y Zagur³⁵ no han observado cambios en la excreción de dopamina al través del ciclo menstrual.

Queda clara la necesidad de continuar la investigación en este campo, y elucidar las relaciones existentes entre disminución en las tasas de secreción de estrógenos y progesterona y los cambios de conducta frecuentemente observados en diferentes condiciones, tales como el período premenstrual, el postparto inmediato o el climaterio.

REFERENCIAS

- Holtz, P.; Heise, R. y Lüdtke, K.: *Fermentativer Abbau von L-Dioxyphenylalanin (DOPA) durch die Niere*. Arch. Exp. Path. Pharmacol. 191: 87, 1958-1959.
- Blaschko, H.: *The specific action of L-DOPA decarboxylase*. J. Physiol. (Lond.): 50 p, 1939.
- Iversen, L. L.: *The uptake and storage of noradrenaline in sympathetic nerves*. Cambridge, Cambridge University Press, 1967, p. 54.
- Axelrod, J.: *The formation, metabolism, uptake and release of noradrenaline and adrenaline*. En: Varley H. y Gowenlock, A. H. (Eds.): *The clinical chemistry of monoamines*. Amsterdam, Elsevier, 1963, p. 5.
- Udenfriend, S.: *Tyrosine hydroxylase*. Pharmacol. Rev. 18: 43, 1966.
- Serrano, P. A.; Figueroa, G.; Torres, M. y Ramírez, A.: *Adrenaline, noradrenaline and dopamine excretion in patients with essential hypertension*. Am. J. Cardiol. 13: 484, 1964.
- Schwarz, G. A. y Fahn, S.: *Newer medical treatments in parkinsonism*. Med. Clin. North Am. 54: 773, 1970.
- Anton, A. H. y Sayre, D. F.: *The distribution of dopamine and DOPA in various animals and method for their determination in diverse biological material*. J. Pharmacol. 145: 326, 1964.
- Kerkut, G. A. y Walker, R. J.: *The effects of drugs on the neurons of the snail Helix aspersa*. Comp. Biochem. Physiol. 3: 143, 1961.
- Kerkut, G. A. y Walker, G. J.: *The specific chemical sensitivity of Helix nerve cells*. Comp Biochem. Physiol. 7: 277, 1962.
- Gerschenfeld, H. M.: *A non-cholinergic synaptic inhibition in the central nervous system of a mollusc*. Nature. 203: 416, 1964.
- Curtis, D. R. y Davis, R.: *A central action of 5-hydroxytryptamine and noradrenaline*. Nature 192: 1083, 1961.
- Krnjevic, K. y Phillis, J. W.: *Actions of certain amines on cerebral cortical neurons*. Brit. J. Pharmacol. 20: 471, 1963.
- Herz, A. y Nacimiento, A. C.: *Über die Wirkung von Pharmaka auf Neuwone des Hippocampus nach mikroelectrophoretischer Verabfolgung*. Arch. Exp. Path. Pharmacol. 251: 295, 1965.
- Bloom, F. E.; Costa, E. y Salmoiraghi, G. G.: *Anesthesia and the responsiveness of individual neurons of the caudate nucleus of the cat to acetylcholine, norepinephrine and dopamine administered by microelectrophoresis*. J. Pharmacol. 150: 244, 1965.
- Hornykiewicz, O.: *Dopamine and brain function*. Pharmacol. Rev. 18: 925, 1966.
- Everett, G. M.: *Role of dopamine in irritable and aggressive behaviour*. International Symposium on Aggressive Behaviour. Instituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri". Milán, Mayo 2-4, 1968.
- Tizabi, Y.; Massari, V. J. y Jacobowitz, D. M.: *Isolation-induced aggression and catecholamine variations in discrete brain areas of the mouse*. Brain Res. Bull. 5: 81, 1980.
- Hadfield, M. G.: *Mesocortical vs nigrostriatal dopamine uptake in isolated fighting mice*. Brain Res. 222: 172, 1981.
- Hernández Peón, R.; Serrano, P. A.; Drucker, R.; Ramírez, A. y Chávez, B.: *Brain catecholamines and serotonin in sleep deprivation*. Physiol. Behav. 4: 659, 1969.
- Goldberg, M. E. y Salama, A. I.: *Tolerance to drug stress and its relationship to dopamine turnover*. Eur. J. Pharmacol. 17: 202, 1972.
- Paré, C. M. B.; Young, D. P. H.; Price, K. y Stacey, R. S.: *5-hydroxytryptamine, noradrenaline and dopamine in brainstem, hypothalamus, and caudate nucleus of controls and patients committing suicide by coal-gas poisoning*. Lancet 2: 133, 1969.
- Tufik, S.: *Increased responsiveness to apomorphine after REM sleep deprivation: supersensitivity of dopamine receptors or increase in dopamine turnover*. J. Pharm. Pharmacol. 33: 732, 1981.
- Vandenbergh, J. G.: *The effects of gonadal hormones on the aggressive behaviour of adult golden hamsters (Mesocricetus auratus)*. Anim. Behav. 19: 589, 1971.
- Korenev, I. P.: *Ekskretsiia liuteinizirujuščego gormona gipofiza, dofamina i 5-Oksiindolukusnoi kisloty v tečenie polovogo tsikla*. Probl. Endokrinol. 21: 30, 1975.
- Cuche, J. L.; Kuchel, O.; Barbeau, A. y Genest, J.: *Sex differences in the urinary catecholamines*. Endocr. Res. Commun. 2: 549, 1975.
- Perkins, C. M.; Hancock, K. W.; Copc, G. F. y Lee, M. R.: *Urine free dopamine in normal primigravid pregnancy and women taking oral contraceptives*. Clin. Sci. 61: 423, 1981.
- Zagur, H. A.; Tyson, J. E.; Ziegler, M. G. y Lake, C. R.: *Plasma dopamine-beta hydroxylase activity and norepinephrine levels during the human menstrual cycle*. Am. J. Obstet. Gynecol. 130: 148, 1978.