

## DOPAMINA Y COREA DE HUNTINGTON

La aplicación de los conocimientos y de las técnicas bioquímicas ha contribuido a un mayor entendimiento de la patogenia de un gran número de entidades nosológicas. Hallazgos recientes hacen pensar que la dopamina regula y modula la respuesta de los ganglios basales a la multiplicidad de estímulos llegados a ellos de la corteza cerebral, tálamo, cerebelo y tallo cerebral. Por lo tanto, la deficiencia o el exceso de dopamina en los ganglios basales jugarían un papel muy importante en la fenomenología típica de los desórdenes extrapiramidales.

Sin duda, los estudios de Sano y col.<sup>1</sup>, al revelar que el 80% de la dopamina cerebral está localizada en el cuerpo estriado, tuvieron una enorme influencia en los trabajos de Barbeau y col.<sup>2</sup>, quienes al medir la excreción urinaria diferencial de dopamina en el parkinsonismo y en algunos síndromes estriados observaron una cantidad disminuida del compuesto en orina de 24 horas de 16 pacientes parkinsonianos. Cuatro pacientes con Corea de Huntington mostraron cifras normales, o ligeramente disminuidas, de dopamina en orina. Ese mismo año Barbeau<sup>3</sup> postula que en la Enfermedad de Parkinson hay una disminución de dopamina en los ganglios basales y que en los llamados síndromes estriados (distanía, corea, atetosis) hay probablemente una acumulación de esa sustancia. La actividad de la dopamina pudiera ser ejercida a

---

1 Sano, I.; Gamo, T.; Kakimoto, Y.; Taniguchi, K.; Takesada, M.; Nishinuma, K. "Distribution of catechol compounds in human brain". *Biochem. et Biophys. Acta.* 32: 586-587, 1959.

2 Barbeau, A.; Murphy, G.; Sourkes, T. L. "Excretion of dopamine in diseases of basal ganglia". *Science.* 133: 1706-1707 1961.

3 Barbeau, A. "Dopamine and basal ganglia diseases". *Archives of Neurology.* 4: 97-102, 1961.

través de alguno de sus metabolitos. En esa época aparece en el mundo científico el excelente trabajo de Ehringer y Hornykiewicz<sup>4</sup> en el cual se demuestra sin lugar a dudas que la concentración de dopamina en el neostriado está significativamente reducida en los casos de parkinsonismo. No observan dichos autores ningún descenso en el contenido de dopamina del núcleo caudado en la Corea de Huntington, enfermedad esta asociada preferencialmente con degeneración de la mayoría de las pequeñas neuronas, consideradas por McLennan<sup>5</sup> como las encargadas de liberar dopamina. Los valores dados por Ehringer y Hornykiewicz, hacen pensar que si bien la concentración de dopamina en el núcleo caudado es normal en la Corea de Huntington, la cantidad de neuronas dopaminérgicas es baja en dicha enfermedad, lo cual sugiere que la concentración de dopamina por neurona activa está elevada en la Corea en contraste con la enfermedad de Parkinson<sup>6</sup>.

Muy contradictorios han sido los resultados obtenidos al medir la cantidad de catecolaminas eliminadas diariamente en la orina por los pacientes coreicos. A diferencia de los hallazgos de Barbeau y col.<sup>1</sup>, O'Reilly y col.<sup>7</sup> reportaron altos niveles de dopamina excretados por el grupo que ellos catalogaron como "desórdenes misceláneos de los ganglios basales", en el cual incluyeron dos casos de Corea de Huntington y uno de Corea Crónica Progresiva, no hereditaria. Pero lo más importante a señalar en este trabajo es el hallazgo de que los pacientes que presentaron la más alta excreción de dopamina tuvieron un denominador común: movimientos anormales involuntarios, lo cual les hizo especular sobre el posible papel que pudiera tener el exceso de dopamina en la patogenia de esos movimientos.

---

4 Ehringer, H.; Hornykiewicz, O. "Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen systems". *Klin. Wochschr.* 38: 1236-1239. 1969.

5 Hornykiewicz, O. "Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function". *Pharmacological Reviews.* 18: 925-957. 1966.

6 Cotzias, G. C.; Papavasiliou, P. S.; Gellene, R. "Modification of Parkinsonism. Chronic treatment with L-Dopa". *The New Eng. J. Med.* 280: 337-344. 1969.

7 O'Reilly, S.; Loncin, M.; Cooksey, B. "Dopamine and basal ganglia disorders". *Neurology.* 15: 980-984. 1965.

Cotzias y col.<sup>8</sup> al considerar el potencial terapéutico de la DL-DOPA en el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson, observaron movimientos atetoides sólo en aquellos pacientes en los cuales el efecto terapéutico fue más impresionante. Los movimientos involuntarios se presentaron también cuando se ensayó la L-DOPA<sup>9</sup> y se observaron más nitidamente en aquellos pacientes que tenían una evolución mayor de su enfermedad. Estos movimientos aparecían al controlar clínicamente a la enfermedad y desaparecían al desmejorar el cuadro clínico parkinsoniano.

Al administrar grandes dosis de fenilalanina<sup>9</sup> o de L-DOPA<sup>10</sup> se produce un aumento en la concentración de dopamina cerebral. Este aumento provocaría una depresión de la inhibición que ejerce el estriado sobre los movimientos espontáneos, determinando un incremento de la actividad motora, con aparición de movimientos involuntarios<sup>5</sup>.

En resumen, los hallazgos patológicos, clínicos y experimentales correlacionan al exceso de dopamina con los movimientos anormales involuntarios. Puesto que la dopamina deriva de la acción que ejerce la descarboxilasa de la dopa sobre esta última, es lógico pensar que una disminución en la síntesis de la dopamina acarrearía un mejoramiento del cuadro clínico coreico. Sourkes y col.<sup>11</sup> apoyándose en los efectos beneficiosos de la reserpina (potente liberador de aminas cerebrales) en la Corea de Huntington sugirieron el ensayo terapéutico de la alfa-metildopa en esta enfermedad. Esta droga actuaría inhibiendo la descarboxilasa de la dopa con la cual disminuiría la concentración de la dopamina tisular. A tres pacientes coreicos les administraron alfa-metildopa

---

8 Cotzias, G. C.; Van Woert, M. H.; Schiffer, L. M. "Aromatic amino acids and modification of Parkinsonism". *The New Eng. J. Med.* 276: 374-379, 1967.

9 Green, H.; Greenberg, S. M.; Erickson, R. W.; Sawyer, J. L.; Ellison, T. "Effect of dietary Phenylalanine and Tryptophan upon rat brain amine levels". *J. Pharmacol. and Exper. Therap.* 136: 174-178, 1962.

10 Everett, G. M.; Borcherting, J. W. L-Dopa. Effect on concentration of Dopamine, Norepinephrine and Serotonin in brains of mice". *Science.* 168: 849-850, 1970.

11 Sourkes, T. L.; Murphy, G. F.; Chavez-Lara, B. *Proceedings The Third World Congress of Psychiatry, Montreal, Canada, 4-10 June 1961.* 1: 649, 1962. University of Toronto Press and McGill University Press.



por largo tiempo<sup>12</sup> y observaron ciertos hallazgos clínicos beneficiosos. La droga no causó depresión ni acentuó ninguna depresión existente como sucede con la reserpina. Además, se notaron cambios objetivos evidentes caracterizados por una normalización del electroencefalograma. Es posible que el éxito relativo alcanzado con la alfa-metildopa se deba al hecho de que aún la casi total inhibición de la dopa decarboxilasa permite la síntesis de dopamina.

Los hallazgos acumulados apoyan la hipótesis de que la hidroxilasa de la tirosina cataliza la reacción limitante de la tasa de biosíntesis de las catecolaminas<sup>13</sup>. Se ha demostrado además, que el descenso de los niveles de dopamina, producido por alfa-metiltirosina y alfa-metilfenilalanina, está directamente relacionado al grado de inhibición de la hidroxilasa de la tirosina.

Los argumentos reunidos hasta ahora nos hacen pensar muy seriamente en la posibilidad de utilizar alfa-metiltirosina y alfa-metilfenilalanina terapéuticamente en casos de Corea de Huntington. En efecto, de esa forma bloquearíamos la reacción fundamental del esquema biosintético de las catecolaminas, con lo cual disminuiríamos drásticamente los niveles de dopamina cerebral y obtendríamos casi seguramente un efecto beneficioso sobre el cuadro clínico de la Corea, enfermedad que representa un grave problema de salud pública.

Dr. Ernesto Bonilla.

---

<sup>12</sup> Sourkes, T. L. "The effect of Alpha-Methyldopa in the brain". *Brit. Med. Bull.* 21: 66-69. 1965.

<sup>13</sup> Udenfriend, S.; Saltzman-Nirenberg, P.; Gordon, R.; Spector, S. "Evaluation of the biochemical effects produced in vivo by inhibitors of the three enzymes involved in Norepinephrine biosynthesis". *Mol. Pharmacol.* 2: 95-105. 1965.