

Las enfermedades dopaminérgicas. Mecanismos de producción y opciones terapéuticas

Dopaminergic diseases. Mechanisms of production and therapeutic options

Samuel Guillermo Grunauer Pérez ^{1*} 

Alex Bryan Valdez Banderas ² 

Byron Alexi Rosado Flores ³ 

Jocelyne Tatiana Chiquito Alay ³ 

Johnny Orlando Mejía Guayllasaca ⁴ 

¹ Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA) Machala, El Oro, Ecuador.

² Centro Clínico Quirúrgico Ambulatorio Hospital del día Norte Tarqui. Guayaquil. Guayas, Ecuador.

³ Centro de Primer Nivel de Atención a la Salud Las Delicias, Jipijapa, Manabí, Ecuador.

⁴ Centro de Salud Tipo C Puerto López. Manabí, Ecuador.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: samuelgrunauer@outlook.es

Recibido: 09/01/2025.

Aprobado: 26/02/2025.

RESUMEN

Introducción: La dopamina es un neurotransmisor que participa en la regulación de la atención, la motivación, el procesamiento de la recompensa y el control motor. Se produce en varias zonas del cerebro, como la sustancia negra y el área tegmental ventral y actúa sobre receptores de dopamina en regiones como el córtex prefrontal, el cuerpo estriado y el sistema límbico.

Objetivo: Presentar el estado actual de la participación del sistema dopaminérgico en la producción enfermedades disímiles como el síndrome de las piernas inquietas, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia y el trastorno de déficit de atención e hiperactividad.

Método: Se realizó la búsqueda bibliográfica en las bases de datos Pubmed, Elsevier, SciELO, Lilacs con los descriptores: dopamina, enfermedad de Parkinson, trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH), esquizofrenia y adicciones. Al final, se

ABSTRACT

Introduction: Dopamine is a neurotransmitter involved in the regulation of attention, motivation, reward processing and motor control. It is produced in several areas of the brain, such as the substantia nigra and ventral tegmental area, and acts on dopamine receptors in regions such as the prefrontal cortex, striatum and limbic system.

Objective: To present the current status of the involvement of the dopaminergic system in the production of dissimilar diseases such as restless legs syndrome, Parkinson's disease, schizophrenia and attention deficit hyperactivity disorder.

Method: A bibliographic search was carried out in the databases Pubmed, Elsevier, SciELO and Lilacs with the descriptors: dopamine, Parkinson's disease, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), schizophrenia and addictions. In the end, 23 articles were selected, cited and referenced in the work.

seleccionaron 23 artículos que fueron citados y referenciados en el trabajo.

Desarrollo: Aunque es conocida por su relación con la enfermedad de Parkinson, es un neurotransmisor que participa en vías superiores del sistema nervioso central y su mecanismo de acción se efectúa a través de receptores para cinco tipos de proteínas G. Su deficiencia en las neuronas dopaminérgicas provoca síntomas característicos de las enfermedades descritas en el estudio.

Conclusiones: La participación de las vías dopaminérgicas es común en enfermedades como la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas, la esquizofrenia y el trastorno de déficit de atención e hiperactividad.

Palabras clave: dopamina, trastorno por déficit de atención, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson

Development: Although it is known for its relationship with Parkinson's disease, it is a neurotransmitter involved in higher pathways of the central nervous system and its mechanism of action is through receptors for five types of G proteins. Its deficiency in dopaminergic neurons causes symptoms characteristic of the diseases described in the study.

Conclusions: Involvement of dopaminergic pathways is common in diseases such as Parkinson's disease, restless legs syndrome, schizophrenia, and attention deficit hyperactivity disorder.

Keywords: dopamine, attention deficit disorder, schizophrenia, Parkinson's disease

Introducción

La dopamina es un neurotransmisor que desempeña un papel fundamental en la regulación de la atención, la motivación, el procesamiento de la recompensa y el control motor. Se produce en varias zonas del cerebro, como la sustancia negra y el área tegmental ventral y actúa sobre receptores de dopamina en regiones como el córtex prefrontal, el cuerpo estriado y el sistema límbico. Estas áreas forman parte integral de las funciones ejecutivas, la regulación emocional y el control del comportamiento, procesos que suelen estar alterados en las personas con TDAH.⁽¹⁾

La dopamina se sintetiza a partir del aminoácido L tirosina, por medio de la enzima tirosina hidroxilasa, se convierte en L 3-4 dihidroxifenilalanina (L-Dopa), y con la enzima descarboxilasa de aminoácidos aromáticos se transforma en dopamina (3,4 dihidroxifenilatilamina).⁽²⁾

La dopamina es, por tanto, una monoamina y por presentar en su estructura un anillo de benceno con dos hidroxilos, pertenece al grupo de las catecolaminas. También son catecolaminas la adrenalina y la noradrenalina. La dopamina es el neurotransmisor catecolaminérgico más importante del Sistema Nervioso Central (SNC) en mamíferos, está involucrado en la regulación de las emociones, afectividad, la regulación neuroendócrina y se ha comprobado su relación con el síndrome de piernas inquietas, la enfermedad de

Parkinson, esquizofrenia, trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH), dependencia a drogas, fobias sociales y apatía.^(2,3)

En el sistema nervioso central (SNC) se describen tres vías dopaminérgicas principales:⁽⁴⁾

- La vía nigroestriatal, formada por cuerpos celulares en la sustancia negra cuyos axones terminan en el cuerpo estriado, vinculada con la función motora.
- La vía mesocorticolímbica (también conocida como sistema de recompensa), cuyos cuerpos celulares están situados en el área tegmental ventral y cuyos axones se proyectan a partes del sistema límbico, en particular el núcleo accumbens, el núcleo amigdaloides y a la corteza frontal, vinculada con la cognición relacionada con la recompensa y la aversión, así como en las funciones ejecutivas.
- La vía tuberoinfundibular, cuyos cuerpos celulares se encuentran en el hipotálamo ventral y se proyectan a la eminencia media y la hipófisis, vinculada a la secreción de hormonas como la prolactina.

Aunque se conoce por su relación con la enfermedad de Parkinson, es un neurotransmisor que participa en vías superiores del sistema nervioso central y su mecanismo de acción se efectúa a través de receptores para cinco tipos de proteínas G. Sin embargo, existen receptores de dopamina en localizaciones no relacionadas con las sinapsis, e incluso fuera de las neuronas, en varios tipos de células en los mamíferos tanto dentro como fuera del Sistema Nervioso Central (SNC). En el Sistema Nervioso Periférico, la dopamina participa en la regulación cardíaca y renal, el tono vascular y la motilidad gastrointestinal por lo cual se perfila como uno de los neurotransmisores más importantes.⁽³⁾

La degradación de la DA ocurre en dos pasos enzimáticos catalizados por la monoaminoxidasa y la catecol-O-metiltransferasa (COMT), que producen ácido homovanílico, que se puede determinar en la orina. El nivel de dicho compuesto disminuye en pacientes de Parkinson no tratados y aumenta en pacientes con la terapia de L-DOPA. La determinación de ácido homovanílico en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es un marcador del catabolismo de la DA en el sistema nervioso central.

La DA se oxida de forma no enzimática para producir aminocromo, precursor del pigmento que da su color a la sustancia negra, la neuromelanina. Se ha planteado que la oxidación de

la DA provoca estrés oxidativo que altera la función mitocondrial y produce autofagia en las neuronas dopaminérgicas.⁽³⁾

Las enzimas implicadas en la producción y la degradación de la DA regulan los niveles de catecolaminas y las condiciones homeostáticas. Los fármacos que alteran la actividad de la enzima catecol ortometiltransferasa (COMT), la monoaminoxidasa (MAO) o la dopamina β -hidroxilasa, pueden afectar a la neurotransmisión dopaminérgica. Sin embargo, la inhibición de la COMT o la MAO en dosis adecuadas puede ser beneficiosa para la neuroprotección en la EP.⁽³⁾

Se ha encontrado relación importante entre el intestino y el SNC, con participación del sistema inmune. La dopamina se expresa en la mayor parte de las células del sistema inmune, donde participa en la regulación de procesos como la presentación de antígeno, activación de células T y la inflamación. Su vinculación con el sistema inmune ofrece perspectivas para el empleo de medicamentos relacionados con la dopamina, como moduladores alostéricos de los receptores de dopamina en diversas enfermedades.⁽³⁾ El objetivo de la presente investigación consiste en presentar el estado actual de la participación del sistema dopaminérgico, el cual está involucrado en la producción, liberación, recepción y metabolismo de la dopamina, neurotransmisor relacionado con el movimiento, la motivación, la recompensa y la cognición.

Existe una amplia variedad de células que expresan receptores para la DA, sin embargo, la DA no es una hormona endocrina, ya que no viaja por la sangre, es decir, no viaja por la sangre para llegar a las células de distintos lugares del cuerpo de los mamíferos. La DA actúa de forma local, similar a la acción sináptica por lo que actuar en diferentes escenarios en los que las células intercambian información. Por lo tanto, para que la DA actúe en el intestino y tenga un impacto en el SNC (y en otros sistemas), se necesitan células intermedias. Uno de los mejores ejemplos de la acción local de la DA se produce en la llamada sinapsis inmunológica, donde las células dendríticas interactúan con los linfocitos.

Además, la DA está presente en los ganglios linfáticos en general, donde interactúan los linfocitos B y T. Una subpoblación de células T helper libera DA que acelera las sinapsis productivas en los centros germinales.⁽³⁾

Método

Se realizó la búsqueda bibliográfica en las bases de datos Pubmed, Elsevier, SciELO, Lilacs con los descriptores: dopamina, enfermedad de Parkinson, trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH), esquizofrenia y adicciones. Se recopilaron 91 artículos que fueron organizados en una biblioteca mediante el gestor bibliográfico Zotero, en que se organizaron de acuerdo con cada patología. Se eliminaron las publicaciones duplicadas y también las que no apostaban elementos relacionados con el neurotransmisor. Al final, se seleccionaron 23 artículos que fueron citados y referenciados en el trabajo.

Síndrome de piernas inquietas (restless legs syndrome)

Es un trastorno que se caracteriza por la necesidad urgente de mover las piernas. En el mismo se ha encontrado disminución de los niveles de dopamina en sangre y los receptores de dopamina tipo D2Rs.⁽⁵⁾ Los receptores de dopamina tipo D2Rs disminuyen su expresión en las células blancas en pacientes de síndrome de piernas inquietas, que no se revierte por el tratamiento, aunque la mayoría de los tratamientos aumentan los niveles de dopamina en sangre. La insensibilidad de los monocitos a los niveles de dopamina y la disminución de sus receptores en el síndrome de piernas inquietas resulta de utilidad como marcador de dicho trastorno.⁽⁵⁾

El síndrome de las piernas inquietas (SPI), considerado como la cuarta causa de insomnio, tiene relevancia clínica y suele ser una afección médica infradiagnosticada entre los trastornos del sueño. La comprensión de la etiopatogenia del SPI mediante el examen de factores endógenos y exógenos, como las hipótesis dopaminérgica del SNC y de la deficiencia de hierro como señas de identidad etiológicas del SPI, ha mejorado nuestra comprensión clínica de este trastorno y ha contribuido a la mejora de los enfoques diagnósticos y terapéuticos.⁽⁶⁾

Los agonistas dopaminérgicos disminuyen los movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño, así como la calidad del sueño. Las comparaciones descriptivas indirectas revelaron la mayor eficacia de los agonistas dopaminérgicos ergolínicos: cabergolina y pergolida, que debe sopesarse frente a efectos secundarios potencialmente graves como la

fibrosis de la válvula cardíaca. Los agonistas dopaminérgicos no ergolínicos lisurida, pramipexol, rotigotina y ropinirol mostraron una eficacia adecuada.^(6,7)

El tratamiento farmacológico del SPI se limita a la medicación sintomática, ya que no se han desarrollado formas etiológicas de terapia. La disminución de los síntomas del SPI con agonistas dopaminérgicos, junto con el aumento de los síntomas cuando se reciben antagonistas dopaminérgicos que atraviesan la barrera hematoencefálica, así como la falta de respuesta a la domperidona (un compuesto que no atraviesa la barrera hematoencefálica) apoyan la alteración de la transmisión dopaminérgica como fisiopatológica de esta enfermedad.⁽⁶⁾

Diversos estudios han reportado el efecto beneficioso de un programa de ejercicios físicos en los pacientes de síndrome de piernas inquietas, en que predominan los pacientes que refieren mejoría de los movimientos involuntarios durante el sueño.^(8,9)

Enfermedad de Parkinson

La EP es más que un trastorno del sistema neurotransmisor DA; también están implicados otros campos neuronales y sistemas neurotransmisores, como la amígdala, el hipocampo, el sistema nervioso autónomo y la corteza cerebral, lo que provoca una disminución de noradrenalina, serotonina y acetilcolina. Esta pérdida provoca síntomas como deterioro cognitivo, alteraciones del sueño y depresión, así como trastornos gastrointestinales y genitourinarios.⁽¹⁰⁾

Se ha establecido la relación entre la deficiencia de dopamina y la enfermedad de Parkinson, por deficiencia de dopamina en el striatum y la sustancia negra, debido a lo cual se estableció la administración de L-DOPA como tratamiento de los síntomas de la enfermedad de Parkinson. En el sistema nervioso central, es producido y liberado por las llamadas neuronas dopaminérgicas, que se encuentran en diferentes áreas cerebrales, pero son especialmente abundantes en la sustancia negra. Las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta se proyectan al cuerpo estriado, donde se activan receptores específicos y la señal se transmite mediante neuronas de proyección y otros circuitos al pálido, el tálamo y la sustancia negra pars reticulata. La dopamina (DA), participa en casi todos los procesos controlados centralmente, desde el control motor hasta la cognición.⁽³⁾

La DA actúa a través de dos mecanismos: la transmisión por cableado y por volumen. La transmisión por cableado participa en la liberación de DA a la hendidura sináptica, donde actúa sobre los receptores postsinápticos de DA, en cambio la transmisión por volumen se produce cuando la DA extracelular llega a neuronas distintas de las que están relacionadas con la hendidura postsináptica, por lo cual se une a receptores en otras neuronas (o células gliales) que no están en contacto directo con la célula que ha liberado el neurotransmisor.⁽³⁾ El cerebro presenta por este mecanismo cierto grado de tono dopaminérgico producido por la dopamina liberada al medio extracelular, que activa receptores extrasinápticos en diferentes células de todo el cerebro. Hasta ahora se han descrito cinco receptores DA (D1, D2, D3, D4 y D5), que pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G. Durante un tiempo se pensó que la DA producía sus efectos mediante la modificación de los niveles intraneuronales de AMPc.⁽³⁾

La proteína G relacionada con los receptores D1 y D5 es Gs, cuya participación activa la enzima adenilato ciclasa y aumenta la concentración de AMPc intracelular. En cambio, la proteína relacionada con los receptores D2, D3 y D5 es Gi, cuyo acoplamiento inactiva la enzima adenilato ciclasa y disminuye el AMPc intracelular.⁽³⁾ El acoplamiento Gs o Gi puede ocurrir en células distintas de las neuronas porque los receptores DA se encuentran en muchos tipos de células (incluso en la periferia). Se han descrito polimorfismos genéticos para los receptores de dopamina, que incluyen el polimorfismo de un solo nucleótido, que pueden asociarse a adicciones de droga, alcohol y la obesidad.⁽³⁾

En las células dopaminérgicas, la DA puede reutilizarse o degradarse; sin embargo, en las células de la glándula suprarrenal, se convierte en noradrenalina que por la acción de la enzima dopamina β-hidroxilasa. La hidroxilación de la tirosina para dar lugar a la L-DOPA requiere poder reductor, por lo cual la síntesis sostenida de DA puede provocar estrés oxidativo. Las neuronas poseen mecanismos para incorporar la DA intersticial y reutilizarla, lo que disminuye el estrés oxidativo. En la enfermedad de Parkinson (EP), se produce la muerte de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y el cuerpo estriado, lo que disminuye la disponibilidad de dopamina y se caracteriza por síntomas motores, temblores en reposo y dificultad para realizar movimientos.⁽³⁾

La DA participa en la regulación de los circuitos de recompensa, lo que provoca que la EP se asocie con trastornos del control impulsivo, de forma similar a otros trastornos relacionados

con la deficiencia de dopamina, como la adicción a drogas. Se ha reportado hasta un 40 % de los pacientes tienen tendencias impulsivas, de las cuales la hipersexualidad es la más común, con predominio en los hombres.⁽³⁾ Los principales síntomas clínicos de la EP incluyen bradicinesia, inestabilidad postural, rigidez y temblor; además, algunos pacientes también sufren ansiedad, depresión, alteraciones autonómicas y demencia.⁽¹⁰⁾

Se ha mostrado que la cocaína, la anfetamina, la morfina y la nicotina incrementan la transmisión dopaminérgica en áreas cerebrales límbicas involucradas con la emotividad. En el caso de la morfina se ha sugerido que activa un sistema opioide endógeno localizado en el área ventro tegmental y estimula así la transmisión dopaminérgica.⁽²⁾ Sin embargo, no puede utilizarse la dopamina como agente terapéutico porque no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo cual se utiliza la L-DOPA (L 3-4 dihidroxifenilalanina), que al pasar dicha barrera se transforma en DA en el cerebro. Las fluctuaciones en los niveles hematoencefálicos del fármaco y la necesidad de un tratamiento crónico pueden provocar algunos efectos secundarios, principalmente discinesia.⁽³⁾

Debido a la presencia en el plasma de enzimas que convierten a la L-DOPA a dopamina, el precursor se administra a la par de un inhibidor de las descarboxilasas periféricas, como las hidrazidas carbidopa y bencerasida, en particular la primera.⁽²⁾ Se han desarrollado formas de administración de L-DOPA de acción prolongada, que reducen la frecuencia de administración del medicamento, lo que permite mejor control de la sintomatología en la enfermedad de Parkinson, para lo cual se han desarrollado los sistemas de liberación continua de L dopa.⁽¹¹⁾ Como forma oral, Depomed, funciona como forma de retención gástrica de levodopa/carbidopa para el tratamiento de la EP avanzada. Si embargo, los tratamientos dopaminérgicos continuos no orales se prefieren para los pacientes con EP con fluctuaciones en la respuesta y discinesias asociadas a la levodopa.⁽¹¹⁾

En las últimas décadas, se han desarrollado varias estrategias para tratar las complicaciones motoras. El enfoque común ha sido prolongar la duración de la estimulación del receptor dopaminérgico estriatal que puede conseguirse con el tratamiento estándar con L-Dopa. La acción de la L-Dopa en el receptor dopaminérgico está limitada por la vida media corta del medicamento y la reducida capacidad de producir y almacenar dopamina en las vesículas

sinápticas de las fibras nigroestriatales dopaminérgicas en degeneración. Esto último conduce a una reducción continua de la respuesta a largo plazo durante el curso de la enfermedad y también explica por qué la duración total de la enfermedad y no el tiempo de tratamiento con L-Dopa se correlaciona con la aparición de complicaciones motoras.⁽¹²⁾

Estrategias de acción prolongada basadas en levodopa

La terapia de infusión intrayeyunal continua de Levodopa (IJLI, por sus siglas en inglés) se introdujo por primera vez en Suecia en la década de 1990 y desde su introducción se utiliza en pacientes con EP avanzada, en los que se ha observado reducción del tiempo de inactividad, aumento del tiempo de actividad sin discinesias molestas y mejora de las medidas de calidad de vida en comparación con la administración oral intermitente del fármaco.⁽¹¹⁾

Aunque se introdujo para tratar los síntomas motores en pacientes que experimentan periodos de desconexión y conexión con discinesia molesta y otras fluctuaciones motoras, se ha demostrado que la IJLI también tiene un efecto pronunciado sobre los síntomas no motores, en que ha sido beneficioso para el sueño, el estado de ánimo, problemas gastrointestinales y calidad de vida.⁽¹¹⁾

Sin embargo, se ha encontrado que es menos adecuada en pacientes con respuesta deficiente a la levodopa, demencia pronunciada e incapacidad para manejar la bomba de infusión. La depresión y el deterioro cognitivo leve no son una contraindicación y tampoco existe un límite superior de edad.⁽¹¹⁾ El tratamiento con IJLI se asocia a un mayor riesgo de desarrollo o empeoramiento de la polineuropatía preexistente (PNP). Hasta el 9% de los pacientes que reciben IJLI desarrollan PNP subaguda, que es una razón para interrumpir el tratamiento.^(11,13)

A pesar de su evidente efecto terapéutico, el tratamiento crónico con L-DOPA conduce a una pérdida de la eficacia del tratamiento, así como a la aparición de efectos adversos severos después de un periodo de 3 a 10 años. Después de este tiempo se presentan una disminución progresiva de la eficacia del fármaco, seguida por una fase en la que se observan periodos alternantes de respuesta adecuada y de falta de respuesta a la L-DOPA. Entre los efectos adversos más importantes se encuentra la discinesia tardía, que se observa en el 60-80 % de los pacientes bajo tratamiento crónico con L-DOPA y que caracteriza por movimientos involuntarios e incontrolables de los músculos de la cara y de los miembros superiores e inferiores.⁽²⁾

Agonistas dopaminérgicos (AD)

Los agonistas dopaminérgicos (AD) representan una clase farmacológica de fármacos que actúan sobre el sistema nervioso. Las siguientes moléculas son todas AD: bromocriptina, pergolida, piribedil, lisurida, cabergolina, pramipexol, ropinirol, rotigotina y apomorfina. La principal indicación de esta clase de fármacos es la EP. La bromocriptina, la pergolida, el piribedil y la cabergolina muestran una ligera selectividad por los receptores dopaminérgicos D2/3 frente a los D1. La lisurida actúa específicamente sobre los receptores D2.⁽⁴⁾

El uso de la bromocriptina, la pergolida, la lisurida y la cabergolina, todos ellos derivados del cornezuelo del centeno, está actualmente limitado debido principalmente a sus efectos adversos. De hecho, estos fármacos han sido sustituidos por el pramipexol y el ropinirol, que son selectivos D2/3 y, por tanto, mejor tolerados. Estos dos fármacos tienen una afinidad muy específica por los receptores D3 cerebrales, que se sabe que están localizados en el sistema mesolímbico.

La rotigotina es un nuevo AD, administrado mediante un parche transdérmico, que es muy selectivo para los receptores D3 en comparación con los D2. La apomorfina, que tiene aproximadamente la misma afinidad por los receptores D2 y D3, solo es activa cuando se administra mediante inyección y tiene un tiempo de inicio y una duración cortos.⁽⁴⁾ Los trastornos del control de impulsos constituyen efectos adversos de la terapéutica con antagonistas dopaminérgicos. Cuando se producen, lo primordial es detener o controlar el comportamiento impulsivo, para minimizar los daños.

La primera etapa pretende optimizar el tratamiento de la EP mediante:

- La reducción de la dosis diaria equivalente de L-dopa o la interrupción del agonista dopaminérgico (AD), pero con el riesgo de deterioro de la función motora y la aparición del síndrome de abstinencia.
- El cambio de un AD por otro que sea menos selectivo de los receptores D3.
- La combinación del AD oral a una dosis más baja con apomorfina o selegilina desintegrante por vía oral, que es un inhibidor selectivo de la monoamino oxidasa de tipo B.

- La segunda etapa consiste en proponer enfoques no farmacológicos, especialmente la terapia cognitiva y conductual (TCC). Esto implica promover vínculos entre neurólogos y psiquiatras y adaptar la TCC a las características particulares de estos pacientes para disminuir el riesgo de recaída y abandono durante el tratamiento.⁽⁴⁾

Estrategias de acción prolongada no basadas en levodopa.

El parche transdérmico de rotigotina (RTG), se utiliza desde hace más de 15 años y fue la primera terapia transdérmica ampliamente disponible para los pacientes con EP en todas las fases de la enfermedad. La rotigotina muestra niveles plasmáticos constantes y estables durante todo el día, incluida la noche. Al igual que la apomorfina, la RTG es uno de los pocos agonistas dopaminérgicos con un efecto significativo sobre los receptores de tipo D1, a diferencia del pramipexole, que tiene una potente actividad D3. La RTG no solo tiene un claro efecto sobre los síntomas motores en la EP; también se ha demostrado su eficacia para varios síntomas no motores, como el sueño y el dolor (relacionados con la fluctuación dopaminérgica).⁽¹¹⁾

Se han reportado evidencias del papel del microbiota intestinal en el desarrollo de la enfermedad de Parkinson, en que la comunicación se establece mediante la regulación de la composición de la microbiota y la función intestinal por moléculas producidas por la microbiota o las células intestinales, en lo cual participa la DA del intestino.⁽³⁾ Las células de Paneth son células epiteliales secretoras de monoaminas del intestino situadas en las criptas de Lieberkühn, presentan agregados de DA y 1-3,4-dihidroxifenilalanina en su citoplasma. Estas células intervienen en el control de la composición de la flora intestinal y junto con los enterocitos, se encuentran en primera línea de defensa, por lo que mantienen una relación íntima con las células del sistema inmunitario.⁽³⁾

Esquizofrenia

Se ha reportado que la aparición de síntomas psicóticos está asociada a alteraciones de la función dopaminérgica. Sin embargo, los resultados de la investigación clínica sobre los mecanismos específicos de la disfunción dopaminérgica en la esquizofrenia no han sido aclarados. Los síntomas psiquiátricos varían entre lo normal a lo patológico, lo que significa que el umbral para el diagnóstico de esquizofrenia en la práctica clínica es un reto. El

diagnóstico clínico de la esquizofrenia se basa en gran medida en los síntomas positivos asociados a un episodio psicótico prolongado. En cambio, un porcentaje relativamente alto de la población general (8-30 %) refiere experiencias delirantes o alucinaciones a lo largo de su vida, que para la mayoría de las personas son transitorias. Los síntomas psicóticos tampoco son específicos de un trastorno mental concreto.⁽¹⁴⁾

La eficacia clínica de los fármacos antipsicóticos está fuertemente correlacionada con su capacidad para bloquear los receptores subcorticales de dopamina, lo que sugiere que la señalización dopaminérgica es importante.⁽¹⁴⁾ Los neurolepticos como el haloperidol, que son antagonistas de los receptores dopaminérgicos de la familia D2, mostraron ser útiles en el manejo farmacológico de la esquizofrenia, sustentan así la hipótesis de que este trastorno se debe al menos en parte a una hiperactividad de la transmisión dopaminérgica.

Esta hipótesis recibió apoyo adicional al observarse que los fármacos psicoestimulantes (como las anfetaminas), los cuales aumentan la transmisión dopaminérgica, inducen estados psicóticos con aparición de los signos positivos de la esquizofrenia, como euforia y alucinaciones auditivas. En conjunto estos datos sugerían que la esquizofrenia podría relacionarse con alteraciones específicas de la transmisión dopaminérgica.⁽²⁾

Las pruebas actuales indican que estas alteraciones implican una transmisión dopaminérgica hiperactiva en las áreas mesolímbicas, el cuerpo estriado y el hipocampo, mientras que se ha descrito una transmisión dopaminérgica hipoactiva en el córtex prefrontal de los pacientes esquizofrénicos. En consecuencia, la esquizofrenia se asocia a diversas alteraciones cognitivas y conductuales. Se ha descubierto que el sistema inmunitario colabora con el sistema nervioso central en varias funciones cognitivas y conductuales, que están desreguladas en la esquizofrenia.⁽¹⁵⁾

Además, cada vez hay más pruebas que asocian la esquizofrenia con la inflamación. Es importante destacar que diferentes líneas de evidencia han demostrado que la dopamina es un importante regulador de la inflamación. En este sentido, la dopamina podría ejercer una fuerte regulación en la actividad, migración, diferenciación y proliferación de las células inmunitarias pues se ha demostrado que contribuyen a las funciones cognitivas, incluidas las células T, las células microgliales y los monocitos periféricos.⁽¹⁵⁾

De este modo, las alteraciones de los niveles de dopamina asociadas a la esquizofrenia podrían afectar a la respuesta inflamatoria de las células inmunitarias y, en consecuencia, a algunas funciones del comportamiento, como la memoria de referencia, el aprendizaje, el comportamiento social y la resistencia al estrés. En conjunto, estos hallazgos apoyan la implicación de una activa interacción entre los sistemas dopaminérgico e inmunitario en la fisiopatología de la esquizofrenia.⁽¹⁵⁾

Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH)

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por síntomas de falta de atención, hiperactividad e impulsividad. Aunque las causas exactas del TDAH siguen siendo complejas y polifacéticas, la investigación ha destacado constantemente el papel de la dopamina, un neurotransmisor clave, en la fisiopatología del trastorno.⁽¹⁶⁾

Se ha planteado la relación entre el TDAH y la disfunción dopaminérgica. La dopamina es un neurotransmisor clave que interviene en la regulación de la atención, la motivación y la recompensa, y se cree que su desregulación contribuye a los síntomas del TDAH. Las pruebas sugieren que, aunque la dopamina está implicada, la naturaleza de su disfunción en el TDAH no se comprende del todo, y algunos estudios indican un desequilibrio fásico/tónico en lugar del simple déficit de dopamina.⁽¹⁷⁾

Disfunción dopaminérgica en el TDAH:

- La señalización dopaminérgica está implicada en el TDAH, observándose alteraciones en los transportadores y receptores de dopamina en los pacientes.⁽¹⁸⁾
- Los estudios genéticos han identificado varios genes relacionados con la dopamina asociados con el TDAH, como DRD1, DRD2 y DAT1, lo que pone de relieve la base genética de la disfunción dopaminérgica.⁽¹⁹⁾
- Los estudios de imagen han mostrado cambios en regiones cerebrales como el córtex prefrontal y el cuerpo estriado, que son ricos en receptores de dopamina y cruciales para la atención y la función ejecutiva.⁽²⁰⁾

Disregulación de la dopamina en el TDAH

Las investigaciones sugieren que el TDAH está asociado a una disregulación del sistema dopaminérgico del cerebro. Los hallazgos clave incluyen:

- Disponibilidad reducida de dopamina: Los estudios que utilizan técnicas de neuroimagen, como la PET y la fMRI, han demostrado que los individuos con TDAH suelen presentar niveles más bajos de dopamina en regiones cerebrales clave, sobre todo en el córtex prefrontal y el cuerpo estriado. Esta reducción puede contribuir a las dificultades para mantener la atención y regular los impulsos.⁽²¹⁾
- Disfunción del transportador de dopamina: El transportador de dopamina (DAT) es responsable de retomar la dopamina de la hendidura sináptica, terminando su acción. En el TDAH, hay pruebas de un aumento de la densidad del DAT, lo que conduce a una eliminación más rápida de la dopamina y a una reducción de la neurotransmisión. Esto puede explicar por qué los medicamentos estimulantes, que bloquean la DAT, son eficaces para aliviar los síntomas del TDAH.
- Factores genéticos: Las variaciones en los genes relacionados con la función dopaminérgica, como los genes DRD4 y DAT1, se han relacionado con el TDAH. Estas diferencias genéticas pueden influir en la sensibilidad de los receptores de dopamina o en la eficacia del transportador, contribuyendo al desarrollo del trastorno.⁽²²⁾
- Déficit en el procesamiento de la recompensa: La dopamina es fundamental para el sistema de recompensa del cerebro. Los individuos con TDAH a menudo exhiben un procesamiento alterado de la recompensa, caracterizado por una preferencia por las recompensas inmediatas sobre la gratificación demorada. Esto puede deberse a una señalización insuficiente de dopamina en la vía mesolímbica.⁽²³⁾

Implicaciones para el tratamiento

La hipótesis dopaminérgica del TDAH tiene importantes implicaciones para las estrategias de tratamiento. La mayoría de las intervenciones farmacológicas para el TDAH se dirigen al sistema dopaminérgico:⁽²¹⁾

- Medicamentos estimulantes: Fármacos como el metilfenidato (Ritalin) y las anfetaminas (Adderall) aumentan los niveles de dopamina bloqueando su recaptación o favoreciendo su liberación. Estos medicamentos mejoran la atención y reducen la hiperactividad y la impulsividad en muchos individuos con TDAH.

- Medicamentos no estimulantes: La atomoxetina (Strattera), un medicamento no estimulante para el TDAH, actúa inhibiendo la recaptación de norepinefrina, que modula indirectamente los niveles de dopamina en el córtex prefrontal.
- Intervenciones conductuales y de estilo de vida: Aunque los medicamentos son eficaces, combinarlos con terapias conductuales, ejercicio y ajustes dietéticos puede contribuir aún más a la regulación de la dopamina. Por ejemplo, se ha demostrado que la actividad física estimula la producción de dopamina y mejora el funcionamiento ejecutivo.

Nuevas investigaciones y orientaciones futuras

Estudios recientes siguen perfeccionando nuestra comprensión del TDAH y la dopamina. Las áreas de interés incluyen:

- Variabilidad individual: No todos los individuos con TDAH responden igual a los tratamientos dirigidos a la dopamina, lo que sugiere la implicación de otros neurotransmisores y vías.
- Neuroplasticidad: La investigación está explorando cómo intervenciones, como el entrenamiento cognitivo y la atención plena, pueden inducir cambios neuroplásticos y mejorar potencialmente la función dopaminérgica con el tiempo.
- Eje intestino-cerebro: las nuevas pruebas sugieren que la microbiota intestinal puede influir en la producción de dopamina, lo que abre nuevas vías para el tratamiento del TDAH a través de la dieta y los probióticos.

El aporte científico de esta investigación consiste en la descripción de mecanismos que relacionan el metabolismo de la dopamina con trastornos que afectan la motilidad, la conducta y la cognición, esto presenta implicaciones diagnósticas y terapéuticas.

Conclusiones

La participación de las vías dopaminérgicas es común en enfermedades como la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas, la esquizofrenia y el trastorno de déficit de atención e hiperactividad. De forma general el tratamiento se basa en mantener la

disponibilidad de dopamina en el sistema nervioso central, para ello es necesario resolver la incapacidad de la dopamina administrada para atravesar la barrera hematoencefálica. Se utilizan también antagonistas dopaminérgicos, además de cambios en el estilo de vida y programas de ejercicios físicos.

Referencias Bibliográficas

- 1 Channer B, Matt SM, Nikoloff-Bybel EA, Pappa V, Agarwal Y, Wickman J, et al. Dopamine, Immunity, and Disease. *Pharmacol Rev.* 2023 [citado 23/07/2024];75(1):62-158. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9832385/pdf/pharmrev.122.000618.pdf>
2. Bahena Trujillo R, Flores G, Arias Montaña JA. Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. *Rev Bioméd.*2000 [citado 12/03/2024];11(1):39-60. Disponible en: <https://revistabiomedica.uady.mx/index.php/revbiomed/article/view/218>
3. Franco R, Reyes Resina I, Navarro G. Dopamine in Health and Disease: Much More Than a Neurotransmitter. *Biomedicines.*2021 [citado 17/03/2024];9(2):109. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7911410/pdf/biomedicines-09-00109.pdf>
4. Grall Bronnec M, Victorri Vigneau C, Donnio Y, Leboucher J, Rousselet M, Thiabaud E, et al. Dopamine Agonists and Impulse Control Disorders: A Complex Association. *Drug Saf.* 2018 [citado 23/07/2024];41(1):19-75. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5762774/pdf/40264_2017_Article_590.pdf
5. Mitchell UH, Obay JD, Hunsaker E, Garcia BT, Clarke TJ, Hope S, et al. Peripheral Dopamine in Restless Legs Syndrome. *Front Neurol.* 2018 [citado 23/07/2024];9:155. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5862810/pdf/fneur-09-00155.pdf>

6. Vlasie A, Trifu SC, Lupuleac C, Kohn B, Cristea MB. Restless legs syndrome: An overview of pathophysiology, comorbidities and therapeutic approaches (Review). *Exp Ther Med*. 2022 [citado 17/04/2024];23(2):185. Disponible en:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8764906/pdf/etm-23-02-11108.pdf>

7. Scholz H, Trenkwalder C, Kohnen R, Riemann D, Kriston L, Hornyak M. Dopamine agonists for restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 [citado 23/07/2024];2011(3):CD006009. Disponible en:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8908466/pdf/CD006009.pdf>

8. Altayb Ismail MA, Daffalla I, Singh T, Siddique QR, Almadhoun MKIK, Irfan R, et al. Efficacy of Aerobic and Stretching Exercises in Managing Willis-Ekbom Disease (Restless Leg Syndrome) Among Hemodialysis Patients. *Cureus*. 2024 [citado 13/03/2024];16(10):e71470. Disponible en:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11563054/pdf/cureus-0016-00000071470.pdf>

9. Cederberg KLJ, Sikes EM, Mignot E. Perceptions of exercise and restless legs syndrome: Results from a nationwide survey. *J Sleep Res*. 2024 [citado 11/08/2024];33(1):e13980. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10748789/pdf/nihms-1913282.pdf>

10. Di Stefano A, Sozio P, Cerasa LS. Antiparkinson prodrugs. *Mol Basel Switz*. 2008 [citado 21/08/2024];13(1):46-68. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18259129>

11. van Wamelen DJ, Grigoriou S, Chaudhuri KR, Odin P. Continuous Drug Delivery Aiming Continuous Dopaminergic Stimulation in Parkinson's Disease. *J Park Dis*. 2018 [citado 13/03/2024];8(s1):65-72. Disponible en:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6311379/pdf/jpd-8-jpd181476.pdf>

12. Oertel W, Schulz JB. Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. *J Neurochem*. 2016 [citado 17/07/2024];139(Suppl 1):325-337. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jnc.13750>

13. Romagnolo A, Merola A, Artusi CA, Giorgio Rizzone M, Zibetti M, Lopiano L. Levodopa-Induced Neuropathy: A Systematic Review – PMC. *Mov Disord Clin Pract*. 2018 [citado 08/09/2024]; 8;6(2):96–103. Disponible en:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6384168/pdf/MDC3-6-96.pdf>

14. Kesby JP, Eyles DW, McGrath JJ, Scott JG. Dopamine, psychosis and schizophrenia: the widening gap between basic and clinical neuroscience. *Transl Psychiatry*. 2018 [citado 08/09/2024]; 31;8:30. Disponible en:

https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5802623/pdf/41398_2017_Article_71.pdf

15. Vidal PM, Pacheco R. The Cross-Talk Between the Dopaminergic and the Immune System Involved in Schizophrenia. *Front Pharmacol*. 2020 [citado 13/07/2024];11:394. Disponible en:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7137825/pdf/fphar-11-00394.pdf>

16. Salvi V, Ribuoli E, Servasi M, Orsolini L, Volpe U. ADHD and Bipolar Disorder in Adulthood: Clinical and Treatment Implications. *Med Kaunas Lith*. 2021 [citado 21/09/2024];57(5):466. Disponible en:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8151516/pdf/medicina-57-00466.pdf>

17. Drechsler R, Brem S, Brandeis D, Grünblatt E, Berger G, Walitza S. ADHD: Current Concepts and Treatments in Children and Adolescents. *Neuropediatrics*. 2020 [citado 17/08/2024];51(5):315-335. Disponible en:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7508636/pdf/10-1055-s-0040-1701658.pdf>

18. Purper Ouakil D, Ramoz N, Lepagnol Bestel AM, Gorwood P, Simonneau M. Neurobiology of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatr Res*. 2011 [citado 21/08/2024];69(8):69-76. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/pr9201196.pdf>

19. Kessi M, Duan H, Xiong J, Chen B, He F, Yang L, et al. Attention-deficit/hyperactive disorder updates. *Front Mol Neurosci*. 2022 [citado 21/07/2024];15:925049. Disponible en:

<https://typeset.io/pdf/attention-deficit-hyperactive-disorder-updates-2hm65az8.pdf>

20. MacDonald HJ, Kleppe R, Szigetvari PD, Haavik J. The dopamine hypothesis for ADHD: An evaluation of evidence accumulated from human studies and animal models. *Front Psychiatry*. 2024 [citado 21/03/2024];15:1492126. Disponible en:

<https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsy.2024.1492126/full>

21. Elnaem MH, AbouKhatwa MM, Elrggal ME, Dehele IS. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: What Are Pharmacists' Roles and Associated Outcomes? *Int J Environ Res Public Health*. 2023 [citado 11/07/2024];20(3):2754. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36768120>

22. Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2019 [citado 21/08/2024];24(4):562-575. Disponible en:

<https://www.nature.com/articles/s41380-018-0070-0>

23. Jangmo A, Stålhandske A, Chang Z, Chen Q, Almqvist C, Feldman I, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, School Performance, and Effect of Medication. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2019 [citado 12/10/2024];58(4):423-32. Disponible en:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6541488/pdf/nihms-1025844.pdf>

Conflicto de intereses

No se declaran conflicto de intereses

Financiamiento

Esta investigación no contó con financiamiento

Contribución de autoría

Samuel Guillermo Grunauer Pérez: participó en conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, redacción del borrador original, redacción, revisión y edición.

Alex Bryan Valdez Banderas: curación de datos, análisis formal, administración del proyecto, recursos, software, supervisión, validación, visualización, redacción del borrador original, redacción, revisión y edición.

Byron Alexi Rosado Flores: adquisición de fondos, investigación, metodología, administración del proyecto, recursos, software, redacción, revisión y edición

Jocelyne Tatiana Chiquito Alay: investigación, metodología, validación, visualización, redacción del borrador ori original, redacción, revisión y edición.

Johnny Orlando Mejía Guayllasaca: investigación, metodología, administración del proyecto, visualización, redacción del borrador ori original, redacción, revisión y edición.



Esta obra está bajo [una licencia de Creative Commons Reconocimiento-
No Comercial 4.0 Internacional.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)