

CARTAS AL EDITOR

Tiramina en la orina de los parkinsonianos idiopáticos

Resumen

Hemos tabulado los datos, recuperados por pubmed.gov, de la excreción urinaria de la tiramina pues sus niveles anormales, previos a la aparición de signos clínicos, permitirían la identificación preclínica precoz de los parkinsonianos idiopáticos. El tamizado para excreción de tiramina en la orina debería realizarse, especialmente en enfermos con Parkinson, antes de cualquier tratamiento farmacológico, y en grupos de alto riesgo,. Se deben llevar a cabo estudios cuantitativos para completar las cifras normales de tiramina en la orina según el sexo, la edad, el ritmo circadiano, la dieta y otros factores que puedan afectar dicha excreción.

Introducción

Boulton (1) reportó que 16 de 20 pacientes (80%) con enfermedad de Parkinson excretaban tiramina como principal componente de la mal llamada “mancha rosada” (“pink spot”) (2) y consideró que también lo hacían los 14 de 17 (87%) estudiados por Barbeau (3). Con métodos cuantitativos, Ivor Smith primero (4) y Boulton después (5) reportaron cifras anormales de excreción, con un grupo por debajo y otro por encima de la excreción urinaria de sus controles. Como aparece en la tabla I, Smith correlacionó las cifras halladas con la gravedad de sus pacientes y Boulton con el resultado de pruebas de sobrecarga con levodopa. Scaro encontró una distribución similar al desarrollar un método analítico por cromatografía después de conjugación de la tiramina con fluorescamina (6).

Resultados

Los datos extraídos de los artículos revisados se presentan en las tablas 1 y 2.

Tabla 1. Resultados en microgramos por día. Datos cuantitativos en enfermos con Parkinson

AÑO	AUTOR(Ref.)	CONTROLES		TOTAL		EP SEVERA		EPILEVE	
		N	promedio	N	promedio	N	promedio	N	promedio
969	Smith (4)	15	400	19	505	8	590	11	443
		CONTROLES				ALTA EXCRECIÓN		BAJA EXCRECIÓN	
				2					
1972	Boulton (5)	31	312	8	500	17	726	11	161
1980	Scaro (6)	63 muestras		8	1.555	4	1.698	4	263
		0.- 0.5 mg/lt							
		TRATADOS CON LEVODOPA				TIRAMINA DISMINUÍDA		TIRAMINA IGUAL	
		3 (15 muestras)		2					
1972	Boulton (5)		618	8	152	17	125	11	192

Tabla 2. Resultados cuantitativos de tiramina en orina de controles

	AÑO	AUTOR (Ref.)	CASOS (N)	PROMEDIO (x) mg/day	(N) x (x) TOTAL	RANGO
1	1959	Sjoerdsma (7)	4	0,316	1,264	0.280 - 0.375
2	1962	Kakimoto (8)	55	0,400		
3	1962	Levine (9)	4	0,400	1,600	0.2 - 0.6
4	1962	Tompsett (10)	8	1,300	10,400	0.8 - 2.6
5	1966	Perry (11)	2	0,437	0,874	
6	1967	Vogel (12)	12	0,593	7,116	0.247 - 1.240
7	1967	De Quattro (13)	17	0,443	7,531	0.269 - 0.794
8	1969	Smith Ivor (4)	15	0,400	6,000	
9	1971	Youdim (14)	12	1,128	13,536	
10	1972	Smith Ivor (15)	9	1,000	9,000	
11	1972	Boulton (5)	31	0,312	9,672	
12	1976	Slingsby (16)	21	0,489	10,269	
13	1977	Hoag (17)	10	0,283	2,830	
13	1979	Karoum (18)	15	0,608	9,120	0.209 - 1.564
14	1979	Faraj (19)	8	0,220	1,760	
15	1980	Scaro (6)	63	0.135 mg/liter		0 - 0.600
16	1982	Ohki (20)	9	1,289	11,601	
	TOTALES		177	0.597 mg/day	102,573	

Discusión

Los métodos semi-cuantitativos inicialmente utilizados (7-9) dieron en promedio 0.4 mg diarios de excreción urinaria de tiramina. Los resultados del trabajo de Tompsett (10) se refieren a tiramina libre y conjugada ya que su método de análisis hidrolizaba los sulfatos fenólicos por calentar en medio ácido. En forma similar Asatoor (21) reportó 2.2 mg de tiramina total (libre + conjugada) en un solo caso. Los nueve controles reportados por Smith en 1972 (15) son dos veces y media más altos que los de su informe de 1969 (4) pero en este caso también los controles muestran que tres de ellos tenían en promedio 1.649 mg mientras que los seis restantes tenían 0.68 mg. cercano al promedio reportado un año antes por el mismo autor (22) de 0.8 mg. El alto promedio que hemos adscrito al reporte de Youdim (14) puede ser el resultado de la extrapolación de sus muestras tomadas en un período de tres horas con ingestión de solo lactosa, multiplicando ese resultado por ocho, aunque podría pensarse que esta dieta disminuiría la producción de tiramina. Perry (11) es el único autor que reporta la edad y el sexo de sus dos colaboradores que sirvieron de controles en ese estudio.

La diversidad de cifras se podría explicar por las técnicas utilizadas por cada autor y sus colaboradores y la perfección lograda por ellos, como es el caso de Boulton (1,2,5). Intuímos que tanto la edad como el sexo pueden influir en la excreción, así como el momento de tomar la muestra, por posibles variaciones en la síntesis a lo largo de las veinticuatro horas del día. Las investigaciones futuras sobre este tema deberían realizarse adaptando las técnicas desarrolladas para el estudio de

la tiramina en algunos vinos y quesos y otros alimentos, considerados responsables de reacciones adversas en pacientes que toman inhibidores de las monoaminooxidasas, y los métodos analíticos avanzados para detectar tiramina en la orina (23-26), publicados sin dar cifras para ella, en consonancia con la ausencia de esos datos en los últimos veintiocho años.

Summary

We have tabulated reported tyramine urinary excretion data because abnormal levels of tyramine, preceding clinical signs, would permit the early preclinical detection of idiopathic parkinsonians. Screening of tyramine urinary excretion should be done in Parkinson's disease patients, before any pharmacological treatment, and to persons in high risk groups. Quantitative studies must be carried on in order to establish the normal levels according to gender, age, circadian rhythm, diet and other factors which might affect tyramine urinary excretion.

Agradecimientos

A Inés Perea Gaitán por la elaboración de las tablas y a María Elvira Ramírez Castilla por la obtención de documentos bibliográficos.

José Perea-Sasián

(D.M.C.) Doctor en Medicina y Cirugía
Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina

Correspondencia: josepesa@gmail.com

Referencias

1. **Boulton AA, Pollitt RJ, Majer JR.** Identity of a urinary «pink spot» in schizophrenia and Parkinson's disease. *Nature*. 1967; 215:132-134.
2. **Boulton AA.** The pink spot. *The Lancet*. 1966; ii: 1362-1363.
3. **Barbeau A.** The pink spot, 3,4-dimethoxyphenylethylamine and dopamine. Relationship to Parkinson's disease and to schizophrenia. *Rev Can Biol*. 1967; 28: 55-79.
4. **Smith I, Kellow AH.** Aromatic amines and Parkinson's disease. *Nature*. 1969; 221: 1261.
5. **Boulton AA, Marjerrison GL.** Effect of L-Dopa therapy on urinary p-tyramine excretion and EEG changes in Parkinson's disease. *Nature*. 1972; 236: 76-9.
6. **Scaro J, Morrissey JL, Shihabi ZK.** Urinary tyramine assay by high-performance liquid chromatography. *J Liquid Chromat*. 1980;3: 537-543.
7. **Sjoerdsma A, Lovenberg W, Oates JA, Crout JR, Udenfriend S.** Alteration in the pattern of amino excretion in man produced by a monoamine oxidase inhibitor. *Science*. 1959;130: 225.

8. **Kakimoto Y, Armstrong MD.** The phenolic amines of human urine. *J Biol Chem.* 1962;237: 208-214.
9. **Levine RJ, Oates JA, Vendsalu A, Sjoerdsma A.** Studies on the metabolism of aromatic amines in relation to altered thyroid function in man. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1962; 22: 1242-1250.
10. **Tompsett SL.** The use of a cation-exchange resin in the determination of some basic substances (tyrosine, tyramine, kynurenine, 3-hydroxykynurenine and cystine) in urine. *Clin Chim Acta.* 1962; 7: 50-54.
11. **Perry TL, Hansen S, Hestrin M, Macintyre L.** Exogenous urinary amines of plant origin. *Clin Chim Acta.* 1965;11: 24-34.
12. **Vogel WH, Ahlberg CD, Di Carlo V, Horwitt MK.** Pink spot, p-tyramine and schizophrenia. *Nature.* 1967; 216: 1038-1039.
13. **Dequattro VL, Sjoerdsma A.** Origin of urinary tryptamine and tyramine. *Clin Chim Acta.* 1967;16: 27-33.
14. **Youdim MB, Carter SB, Hanington E, Wilkinson M, Sandler M.** Conjugation defect in tyramine-sensitive migraine. *Nature.* 1971; 230: 127-128.
15. **Smith I, Kellow AH.** The estimation of true urinary tyramine in man. *Clin Chim Acta.* 1972; 40: 353-358.
16. **Slingsby JM, Boulton AA.** Separation and quantitation of some urinary arylalkylamines. *J Chromatogr.* 1976;123: 51-56.
17. **Hoag GN, Hill A, Zaleski W.** Urinary p-tyramine in hereditary tyrosinemia: I. levels as compared to normal individuals, effect of diet, and relationship to urinary tyrosine. *Clin Biochem.* 1977; 10: 24-25.
18. **Karoum F.** Mass fragmentation of phenylethylamine, m- and p-tyramine and related amines in plasma, cerebrospinal fluid, urine and brain. *J Neurochem.* 1979;133:201-212.
19. **Faraj BA, Newman SL, Caplan DB, Farouk M, Camp VM, Ahmann PA.** Evidence of hypertyraminemia in Reye's syndrome. *Pediatrics* 1979; 64: 76-80.
20. **Ohki T, Saito A, Ohta K.** Amine metabolite profile of normal and uremic urine using gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr.* 1982; 233: 1-8.
21. **Asatoor AM.** The origin of urinary tyramine. Formation in tissue and by intestinal microorganisms. *Clin Chim Acta.* 1968; 22: 223-229.
22. **Smith I, Kellow AH, Mullen PE, Hanington E.** Dietary migraine and tyramine metabolism. *Nature.* 1971; 230: 246-248.
23. **Yoshida H, Nohta H, Harada Y, Yoshitake M, Todoroki K, Yamagata K, Yamaguchi M.** A simple liquid chromatographic method based on intramolecular excimer-forming derivatization and fluorescence detection for the determination of tyrosine and tyramine in urine. *J Chromatogr B.* 2005; 821: 88-93.
24. **Yoshitake M, Nohta H, Ogata S, Todoroki K, Yoshida H, Yoshitake T, Yamaguchi M.** Liquid chromatography method for detecting native fluorescent bioamines in urine post-column derivatization and intramolecular FRET detection. *J Chromatograph B.* 2007; 858: 307-312 .
25. **Xu Z, Okada J, Timerbaev AR, Hirokawa T.** Sensitive profiling of biogenic amines in urine CE with transient isotachophoretic preconcentration. *J Sep Sci.* 2009; 32: 4143-4147.
26. **Zhao S, Huang Y, Shi M, Liu YM.** Quantification of biogenic amies by microchip electrophoresis with chemiluminescence detection. *J Chromatogr A.* 2009;1216: 5155-5159.