

Discinesias en la enfermedad de Parkinson, modelación preclínica y alternativas terapéuticas

Dyskinesias in Parkinson's Disease, Preclinical Modeling and Therapeutic Alternatives

Karlamercy de la Caridad Sánchez Llerena¹ <https://orcid.org/0000-0003-4372-583X>

Luis Arturo Fonseca Fonseca^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-6904-5854>

Yanier Núñez Figueredo¹ <https://orcid.org/0000-0001-5633-4518>

¹Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: luis.fonseca@cidem.cu

RESUMEN

Introducción: La discinesia representa la complicación motora más común de la farmacoterapia con levodopa. La mayoría de los pacientes con Parkinson tienden a desarrollar discinesias, de ahí que la evaluación de nuevas alternativas terapéuticas capaces de reducir, eliminar o evitar su aparición, constituya una necesidad.

Objetivo: Abordar las discinesias asociadas a la enfermedad de Parkinson, su presentación clínica y fisiopatología, así como las alternativas terapéuticas y modelación preclínica.

Métodos: Revisión bibliográfica, en base de datos científicas, de artículos relacionados con el tema y publicados entre 1991 y 2022. Se encontraron 120 artículos, 47 se incluyeron tras cumplir los criterios de selección, relevancia científica y metodológica.

Conclusiones: Aunque la discinesia es una complicación bien conocida de la terapia crónica con levodopa, las opciones para su tratamiento médico son limitadas y, a menudo, constituye un reto.

Palabras clave: levodopa; discinesia; enfermedad de Parkinson; dopamina; tratamiento anti-discinesia.

ABSTRACT

Introduction: Dyskinesia represents the most common motor complication of levodopa pharmacotherapy. Most patients with Parkinson's disease tend to develop dyskinesias, hence the evaluation of new therapeutic alternatives capable of reducing, eliminating or avoiding their occurrence is a necessity.

Objective: To address dyskinesias associated with Parkinson's disease, their clinical presentation and pathophysiology, as well as therapeutic alternatives and preclinical modeling.

Methods: Bibliographic review, in a scientific database, of articles related to the topic and published between 1991 and 2022. 120 articles were found, 47 were included after meeting the selection, scientific relevance and methodological criteria.

Conclusions: Although dyskinesia is a well-known complication of chronic levodopa therapy, options for its medical treatment are limited and often challenging.

Keywords: levodopa; dyskinesia; Parkinson's disease; dopamine; anti-dyskinesia treatment.

Recibido: 23/12/2022

Aprobado: 09/10/2023

Introducción

La *enfermedad de Parkinson* (EP) es conocida como el trastorno neurodegenerativo del movimiento más común. En los países industrializados la prevalencia estimada

de la EP es del 0,3 % en la población general, el 1 % en las personas mayores de 60 años y aproximadamente el 80 % en mayores de 80 años. Se estima que las tasas de incidencia de la enfermedad oscilan entre 8 y 18 por cada 100 000 personas/año. Se reconoce la edad como el principal factor de riesgo de la enfermedad.⁽¹⁾

Las características patológicas de la EP incluyen la pérdida de las neuronas dopaminérgicas en la *substantia nigra pars compacta* (SNpc) y la acumulación de la alfa-sinucleína mal plegada, formando los cuerpos de inclusión denominados cuerpos de Lewys. La pérdida de las neuronas dopaminérgicas en esta región provoca la disminución dramática de las concentraciones de dopamina (DA), con la consecuente aparición de los síntomas motores.⁽²⁾ Entre los más característicos se encuentran el temblor en reposo, la rigidez, la bradicinesia/acinesia y la inestabilidad postural, aunque el cuadro clínico incluye otros síntomas motores y no motores.⁽¹⁾

La principal estrategia terapéutica para el tratamiento de la EP consiste en la terapia de sustitución de la DA mediante la administración de su precursor levodopa (L-dopa) o agonistas de los receptores de DA.⁽³⁾ En las primeras etapas, el tratamiento con L-dopa es capaz de aliviar la mayoría de los déficits motores, sin embargo, su uso a largo plazo trae consigo la aparición de otras complicaciones motoras (fluctuaciones motoras y discinesias).

La discinesia inducida por levodopa (DIL) aparece con el tratamiento a largo plazo en la mayoría de los pacientes, al variar las concentraciones de DA en el cerebro, sin embargo, difiere en cuanto a la presentación clínica en dependencia de la dosis máxima de L-dopa y la cronicidad del tratamiento. Se determina por la frecuencia de movimientos involuntarios anormales (MIA) tales como la corea (movimientos hiperkinéticos sin propósito) o distonía (contracciones sostenidas).⁽⁴⁾

El manejo farmacológico de la DIL sigue siendo un asunto de gran preocupación, debido a que este tipo de fluctuación motora es la más común.⁽⁵⁾ En la actualidad, se cree que la DIL está relacionada con cambios pre-postsinápticos que dan lugar a un desequilibrio dopaminérgico. La discinesia está asociada a una serie de acontecimientos que incluyen una estimulación sostenida de los receptores de la DA, mutaciones genéticas y anormalidades en la transmisión no dopaminérgica. Por

lo tanto, los modelos animales están diseñados para explorar los mecanismos implicados en la DIL y para identificar nuevas dianas terapéuticas.⁽⁵⁾

El objetivo fue abordar las discinesias asociadas a la enfermedad de Parkinson, su presentación clínica y fisiopatología, así como las alternativas terapéuticas y modelación preclínica.

Métodos

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica de artículos publicados en Google académico y PubMed. La estrategia de búsqueda se hizo utilizando las palabras clave *dyskinesia*, *dyskinesia animals models*, *dyskinesia Treatment*, *dyskinesia fisiopatology*. Se realizó una búsqueda de artículos publicados entre 1991 y 2022, en inglés y español. Se encontraron 120 artículos; una vez leídos sus resúmenes y tras analizar si cumplían con estos criterios metodológicos, se incluyeron 47.

Generalidades de las discinesias en la EP

La EP es la causa más común de los trastornos del movimiento discinético, los cuales tienen un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes y a veces son más incapacitantes que la propia enfermedad; de hecho, representan una complicación importante de su farmacoterapia.⁽⁶⁾ La discinesia y otras fluctuaciones motoras aparecen en el 40 % de los pacientes después de 4-6 años con el tratamiento de L-dopa y hasta en el 90 % de los pacientes después de 10 años.⁽⁷⁾ Los pacientes con EP de inicio temprano tienden a ser más propensos a desarrollar DIL que los pacientes de inicio más tardío.⁽⁸⁾

La terapia farmacológica con L-dopa a largo plazo provoca una serie de fluctuaciones motoras. La discinesia es la más debilitante y está asociada a las características farmacocinéticas de la L-dopa que implican una fluctuación en las concentraciones de dopamina.⁽⁹⁾ La DIL puede tener una fenomenología clínica diferente, pero en términos generales, son de tres tipos: discinesia de dosis máxima,

discinesia encendido/apagado y discinesia difásica; de las cuales la discinesia de dosis máxima es la más común.⁽⁹⁾

El patrón común de DIL consiste en movimientos coreiformes que son más graves cuando la concentración plasmática de la L-dopa es máxima, de ahí el término de discinesia de dosis máxima.⁽¹⁰⁾ En algunos pacientes, estos movimientos involuntarios son más prominentes al inicio y final de cada dosis de L-dopa; dicho patrón es conocido como discinesias difásicas. Esta última DIL suele afectar a la parte interior del cuerpo y las piernas, y se manifiesta como movimiento distónico o estereotipia. También pueden aparecer movimientos involuntarios en el período *off* de la L-dopa, principalmente como una distonía de los pies (*distonía off*).⁽¹⁰⁾

Los factores de riesgo de DIL son la gravedad y la duración de la enfermedad, las altas dosis iniciales y acumuladas de L-dopa y una edad temprana de inicio de la EP. Con la progresión de la enfermedad, la probabilidad de obtener una buena respuesta clínica disminuye y los riesgos de desarrollar DIL y de obtener una respuesta insatisfactoria aumentan. Otro factor de riesgo es el tipo de medicación que también es importante, al ser la L-dopa más probable para inducir la discinesia que los agonistas del receptor de la DA.⁽¹⁰⁾ Sin embargo, la L-dopa es más eficaz que los agonistas dopaminérgicos para el tratamiento de los déficits motores de la EP. El método pulsátil de administración del fármaco tiene un papel importante en el origen de las fluctuaciones motoras y quizás también las discinesias, lo que mejora con la estimulación dopaminérgica continua (p. ej. infusión de L-dopa intratecal).⁽¹¹⁾

Fisiopatología de la discinesia

En los últimos años se ha producido un aumento sin precedentes en la comprensión de los mecanismos neurales que subyacen a la manifestación de la DIL en la EP. Dichos mecanismos se han asociado con una secuencia de eventos que incluyen la estimulación de los receptores de DA, cambios en las proteínas y los genes, todo lo cual se combina para producir alteraciones en los patrones de disparo neuronal que señalan entre los núcleos basales y la corteza. Además del sistema dopaminérgico,

numerosos sistemas no dopaminérgicos se han observado también implicados en la fisiopatología de la discinesia.⁽¹²⁾

El tiempo de vida media de la L-dopa es de aproximadamente 1,5 a 2 horas, lo que conlleva a fluctuaciones en los niveles plasmáticos. Se cree que esta característica desempeña un papel importante en el desarrollo de la discinesia y subyace el concepto de la estimulación dopaminérgica continua.⁽⁸⁾ En el estado normal, la liberación de DA es tanto tónica como fásica, lo que implica que sus niveles basales nunca caen por debajo de un determinado umbral. En el estado parkinsoniano, especialmente en las últimas etapas de la enfermedad, en la cuales la "capacidad de amortiguación" del transportador de DA ha desaparecido, la liberación tónica de la DA acaba por desaparecer y se vuelve exclusivamente fásica, es decir, pulsátil, después de cada dosis de L-dopa. Los cambios en la liberación vesicular de DA y la recaptación con la progresión de la enfermedad podrían contribuir a exacerbar la fluctuación de los niveles de dicho neurotransmisor.⁽⁸⁾

Según el modelo clásico de organización de los núcleos basales, la corteza cerebral envía eferentes excitatorios, de tipo glutamatérgico, a los núcleos caudado o putamen del estriado. El estriado constituye la principal estructura aferente en el circuito de los núcleos basales y a partir de él surgen dos proyecciones diferentes que llegan a los núcleos de salida (globo pálido interno (GPi) y SNpr). Estos núcleos están formados por neuronas de proyección GABAérgicas que mantienen un alto nivel de inhibición tónica sobre sus objetivos talámicos y del tronco encefálico. El estriado regula la capa de salida de los núcleos basales a través de dos vías GABAérgicas: una proyección directa (vía directa) y una proyección indirecta (vía indirecta).⁽¹³⁾

Las proyecciones de las vías directa e indirecta son moduladas a través de los receptores dopaminérgicos D1 y D2 de las neuronas DA procedentes de la SNpc.⁽¹⁴⁾ Dichas proyecciones tienen papeles funcionales opuestos, facilitando o inhibiendo el movimiento respectivamente. Se cree que un desequilibrio en su actividad conduce a los trastornos del movimiento: la hipocinética (parkinsonismo) o hiperkinética (discinesia). Las neuronas estriales de la vía directa envían

proyecciones inhibitorias de tipo GABA al GPi/SNpr que también emiten fibras GABAérgicas hacia el talámo. En la vía indirecta, los axones GABAérgicos del estriado conectan con el globo pálido externo (GPe), que envía fibras inhibitorias hacia el núcleo subtalámico (NST). Este último, a su vez emite entonces axones glutamatérgicos hacia los núcleos de salida. En la EP, la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la SNpc altera la organización funcional de las redes de los núcleos basales al causar un desequilibrio entre las dos vías de salida del estriado (hipoactividad de la vía directa e hiperactividad de la vía indirecta), que es responsable de la acinesia.⁽¹³⁾

En el estado discinético la administración de L-dopa conduce a una actividad excesiva de las neuronas de proyección estriatal de la vía directa.⁽¹³⁾ Esto podría ser el resultado de una inhibición excesiva sobre el GPe tras la eliminación del tono inhibitorio que la DA ejerce sobre la vía indirecta. Así, la transmisión mediada por D1 se vuelve hiperactiva, lo que conduce a la actividad excesiva a lo largo de la vía directa y, por otro lado, la actividad mediada por D2 a lo largo de la vía indirecta también se vuelve sobreactiva, pero esto resulta en una reducción de la actividad a lo largo de esta vía.

La actividad discinética inducida por la L-dopa podría deberse a un posible efecto de cebado. El cebado se define clásicamente como el proceso por el cual el cerebro se sensibiliza de tal manera que la administración de un tratamiento dopaminérgico modifica la respuesta a tratamientos posteriores.⁽¹⁵⁾ De este modo, con la cronicidad del tratamiento se establece el estado discinético y la gravedad de la discinesia aumenta. Este proceso de cebado es causado por estimulantes directos o indirectos del transportador de DA. Aparentemente, se requieren dos o más tratamientos para la inducción y el mantenimiento del estado discinético. Se cree que el resultado del cebado son las altas dosis de L-dopa y una extensa denervación de la DA. Una vez establecidas e incluso en ausencia de tratamiento, el cerebro mantiene un estado de sensibilización de tal manera que una sola administración aguda de L-dopa o agonista de la DA por muchos meses, e incluso años, después de la terapia inicial, provocará un DIL de casi la misma gravedad.⁽¹⁵⁾

Modelos animales de DIL

Las complicaciones motoras que surgen como parte del tratamiento con L-dopa continúan siendo un obstáculo para el tratamiento de la EP avanzada. Una vez establecidas estas fluctuaciones motoras y en particular las discinesias, son difíciles de eliminar sin comprometer la eficacia de la terapia antiparkinsoniana o la introducción de terapias quirúrgicas. En este contexto, la búsqueda de un modelo preclínico de DIL similar a las discinesias de los pacientes con EP es esencial para explorar los mecanismos fisiopatológicos y encontrar nuevas alternativas terapéuticas.⁽¹⁶⁾

Todos los modelos animales de DIL descritos hasta el momento comparten dos factores causales principales, uno de ellos es la lesión de la vía nigroestriatal y la otra la estimulación pulsátil de los receptores dopaminérgicos mediante el tratamiento con L-dopa. Los modelos de DIL más comúnmente utilizados son aquellos que reflejan el patrón de discinesia de dosis máxima; los modelos de discinesia difásica o distonía en período *off* no se han descrito todavía y los mecanismos subyacentes siguen siendo desconocidos. Los principales modelos de DIL se reproducen en primates no humanos (PNH) lesionados con MPTP (del inglés, *1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine*) y en roedores tratados con 6-hidroxidopamina (6-OHDA).⁽¹⁶⁾

Los modelos en roedores son altamente predictivos de los efectos farmacológicos observados en los modelos de PNH que son generalmente considerados como los más acertados para la investigación traslacional sobre el tema, debido a sus notables similitudes anatómicas con los humanos. Al utilizar un gran número de sujetos, los estudios en roedores pueden proporcionar información precisa sobre la respuesta a la dosis y los perfiles farmacodinámicos de los candidatos. Por lo tanto, está muy justificado evaluar los fármacos antidiscinéticos en roedores antes de emprender estudios más costosos en los PNH.⁽¹⁷⁾

Modelos de DIL en roedores

Hasta mediados de la década de 1990 se suponía que la discinesia solo podía reproducirse en PNH, cuya fenomenología del movimiento se asemeja claramente a la del hombre. Sin embargo, a finales de esta década quedó demostrado que las ratas lesionadas unilateralmente con 6-OHDA⁽¹⁷⁾ y tratadas con L-dopa mostraba movimientos involuntarios anormales (MIA) que afectaban al lado del cuerpo contralateral a la lesión. Estos MIA mostraban el mismo perfil temporal que la dosis máxima de DIL y complicaciones que se manifiestan luego de 2 a 3 semanas de tratamiento diario con L-dopa.⁽¹⁸⁾

En la descripción original del modelo, se informó de cuatro subtipos topográficos principales de MIA, que implicaban locomoción contraversiva (MIA locomotores) o movimientos anormales del cuello-tronco (MIA axiales), de la extremidad anterior (MIA de extremidades) o de los músculos y de la lengua (MIA orolinguales).⁽¹⁸⁾ Los movimientos clasificados como discinéticos eran claramente distinguibles de las estereotipias clásicas dependientes de la DA (acicalamiento, olfateo, lamido, roído), que afectaban igualmente a ambos lados del cuerpo. La gravedad de la discinesia se calificó en función de la proporción del tiempo de observación durante el cual los MIA eran evidentes. Recientemente se ha introducido una escala de calificación de MIA adicional para evaluar la "amplitud de la discinesia", definida como el grado de desviación de una parte del cuerpo discinética a su posición natural de reposo.⁽¹⁶⁾

Aunque el modelo de rata de DIL se desarrolló originalmente en animales con lesiones unilaterales, es muy posible aplicar el método a ratas con lesiones bilaterales de 6-OHDA, en las que los MIA afectarán a ambos lados del cuerpo.⁽¹⁹⁾

Sin embargo, las lesiones unilaterales ofrecen importantes ventajas sobre todo porque son bien toleradas por los animales. Además, en un modelo unilateral, los MIA pueden distinguirse fácilmente de los movimientos normales comparando el lado del cuerpo contralateral a la lesión (el lado parkinsoniano) con el ipsilateral. Por razones similares, el lado no afectado del cuerpo se utiliza generalmente como control interno en la evaluación conductual de los déficits motores inducidos por la lesión.⁽²⁰⁾

Los ratones con lesiones unilaterales de 6-OHDA pueden utilizarse para obtener modelos de DIL con métodos similares a los desarrollados en la rata. Así, los MIA de ratón pueden clasificarse según los mismos criterios utilizados en el modelo de rata, al reflejar la distribución topográfica y la frecuencia. Los MIA de ratón tienen características distónicas e hiperkinéticas similares a las observadas en la rata. Sin embargo, estos primeros intentos se vieron obstaculizados por la alta mortalidad asociada a las lesiones de 6-OHDA en ratones.⁽²¹⁾

Alternativas terapéuticas para el manejo de DIL

El estado discinético parece ser un conjunto complejo de fenómenos, tanto en lo que respecta a la presentación clínica como a la farmacocinética. Esta complejidad quizá explique por qué, a pesar de la amplia investigación preclínica y clínica centrada en aumentar el arsenal farmacoterapéutico, son pocos los agentes que han conseguido reducir o eliminar la discinesia o trasladarla con éxito de la preclínica a la clínica. Una de las razones ha sido que la mayoría de las investigaciones realizadas hasta la fecha se han centrado en modelos de dosis máxima, y muchos sujetos con EP pueden experimentar una mezcla de discinesia máxima y discinesia difásica.⁽²²⁾

En la actualidad se disponen de varios enfoques para el tratamiento de la DIL: dopaminérgico, no dopaminérgico y las terapias quirúrgicas.

Enfoque dopaminérgico

La DIL es una complicación motora derivada de la concentración pulsátil de DA en el cerebro. Teóricamente, alcanzar un estado inestable de concentración de la DA puede precipitar la discinesia. Por ello, los investigadores se han centrado en desarrollar terapias que proporcionen estimulación dopaminérgica continua al cerebro.⁽²³⁾ Esto podría lograrse a partir del uso de formulaciones de administración prolongada de agonistas dopaminérgicos. Estos, a su vez, promueven una estimulación continua y restringen los cambios postsinápticos, los cuales desempeñan un rol principal en la inducción de la DIL. Por ejemplo, el uso de algunos

agonistas dopaminérgicos tales como la cabergolina, el pramipexol y el ropinirol disminuyen el desarrollo de la discinesia en comparación con la monoterapia de L-dopa durante la terapia inicial en pacientes con EP.⁽²⁴⁾ La pergolida, que es otro ejemplo de agonista del receptor de DA, retrasa la complicación motora más que el tratamiento con L-dopa.⁽⁵⁾

El CVT-301, un ejemplo de formulación inhalada de L-dopa utilizada en pacientes con EP, también ha demostrado su capacidad en la mejora de las complicaciones motoras.⁽²⁵⁾ Las microesferas de L-dopa/benserazida (ácido poliláctico-glicósico), un enfoque terapéutico novedoso han demostrado ser eficaces como terapia antiparkinsoniana sin inducir discinesias.⁽⁵⁾

- Terapia adyuvante con L-dopa. Los inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT), aumentan la biodisponibilidad de L-dopa en el cerebro. La progresión de la discinesia puede superarse en los pacientes con EP manteniendo la concentración plasmática de la L-dopa en el organismo. La entacapona y la tolcapona son los fármacos que ayudan a reducir la fluctuación de la concentración de L-dopa. El único inconveniente es que la tolcapona provoca toxicidad hepática.⁽⁵⁾ La opicapona pertenece a la tercera generación de inhibidores de la COMT, un fármaco más seguro y con mayor actividad. Este fármaco aumenta la biodisponibilidad de la L-dopa, lo que se ha demostrado en varios estudios experimentales, aunque también presenta efectos adversos como el insomnio y mareos.⁽⁵⁾ Los inhibidores de la monoamino oxidasa B, como la safinamida, que también actúan sobre el sistema glutamatérgico, ayudan a mejorar la biodisponibilidad de la L-dopa.⁽⁵⁾

Enfoque no dopaminérgico

- Fármacos glutamatérgicos. Varios estudios han confirmado que durante el estado discinético, la transmisión glutamatérgica se encuentra hiperactiva, lo cual ha quedado demostrado en el potencial antidiscinético que muestran varios antagonistas de los receptores de glutamato.⁽²⁶⁾ Se observó que la administración del traxoprodil, un antagonista del receptor N-metil-D-

Aspartato (NMDA) específico de la subunidad NR2B, provocó una reducción del 30 % en la gravedad de la discinesia, pero no hubo reducción de las anomalías motoras o de ciertas dificultades cognitivas asociadas a la terapia.⁽²⁷⁾ Otros antagonistas del receptor NMDA como la memantina y la amantadina disminuyeron en gran medida la DIL en un modelo de 6-OHDA en rata.⁽⁵⁾ La administración de inhibidores de la liberación de glutamato (naftazona) en un modelo en rata inducido por 6-OHDA, alivió la discinesia, sin perjudicar el beneficio antiparkinsoniano de la L-dopa.⁽²⁸⁾

- Sistema opiodes. Existen reportes de que el aumento de la señalización por péptidos opiodes pueda favorecer el desarrollo de la DIL, ya que se ha encontrado una importante alteración de la señalización opioide en pacientes con EP.⁽⁸⁾ Por lo tanto, los fármacos moduladores de este sistema pueden ser una terapia alternativa para el tratamiento de la DIL. Los estudios farmacológicos han proporcionado pruebas que apoyan el aumento de la transmisión de opiodes mediada por los receptores de tipo μ en el estado discinético. Así, los antagonistas de los receptores μ , tales como la ciproindina y el ADL5510 aliviaron el DIL en los PNH con lesiones por MPTP sin afectar a la eficacia antiparkinsoniana de la L-dopa.⁽⁸⁾

La estimulación selectiva no subtipo de los receptores opiodes con morfina o meperidina alivió la DIL en los PNH lesionados con MPTP sin afectar la eficacia antiparkinsoniana de la L-dopa. La eficacia antidiscinética de los antagonistas selectivos de los receptores opiodes no subtipo también se ha evaluado en estudios preclínicos y clínicos. Así, la naloxona alivió los MIA estabilizados en la rata lesionada con 6-OHDA, aunque fue ineficaz en el macaco lesionado con MPTP.⁽⁸⁾

- Sistema serotoninérgico. El sistema serotoninérgico ha sido mucho menos estudiado que los sistemas dopaminérgico y glutamatérgico en el estado discinético, aunque se cree que desempeña un papel clave en la fisiopatología de las discinesias. Las neuronas serotoninérgicas desempeñan un papel crítico en la liberación de DA. En las fases avanzadas

de la EP, la falsa neurotransmisión dopaminérgica es una implicación patológica grave en la manifestación de los síntomas de DIL.⁽⁸⁾

El precursor de la serotonina, el 5-hidroxi-triptófano, alivió el DIL en ratones lesionados con 6-OHDA. El mecanismo básico de su actividad es el aumento de la serotonina, que compite con la DA en las neuronas serotoninérgicas y disminuye la liberación dopaminérgica en las terminales nerviosas.⁽²⁹⁾ Se ha demostrado que puede servir como un potente complemento a la terapia con L-dopa y minimiza el desarrollo de DIL.

Varios inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como el citalopram, la paroxetina y la fluoxetina, disminuyeron la DIL. Por lo tanto, el bloqueo de la captación de serotonina pudiera ser el mecanismo preferido de acción antidiscinética.⁽³⁰⁾

La estimulación de los receptores 5-hidroxitriptamina (1A) o en combinación con los receptores 5-hidroxitriptamina (1B) reduce la liberación de DA en el estriado y se cree que es un mecanismo clave por el que los agonistas de la 5-HT_{1A} alivian la discinesia. Por lo tanto, la reducción de la liberación de glutamato representa probablemente un segundo mecanismo por el cual los agonistas 5-HT_{1A} alivian la discinesia. Sin embargo, a pesar de los fuertes mecanismos antidiscinéticos, la eficacia de agonistas 5-HT_{1A} ha sido bastante decepcionante en clínica y también hay pruebas de que pueden perjudicar la acción antiparkinsoniana de la L-dopa.⁽⁸⁾

Los receptores 5-hidroxitriptamina (2A) han sido ampliamente estudiados en la EP y DIL, lo que ha proporcionado evidencia indirecta de la alteración de la neurotransmisión mediada por este subtipo de receptores en el estado discinético. Además, antagonizar los receptores 5-HT_{2A} con los antipsicóticos atípicos (clozapina y quetiapina) condujo a una reducción de la gravedad de los MIA en ratas lesionadas con 6-OHDA. No obstante, cabe señalar que tanto la clozapina como la quetiapina se unen a otros receptores serotoninérgicos y no serotoninérgicos y que, aunque su eficacia

antidiscinética suele atribuirse a la antagonización de los receptores 5-HT_{2A}, no puede excluirse una contribución de estas otras dianas.⁽⁸⁾

El antagonismo del receptor 5-HT₃ es otro posible punto de control en el tratamiento del DIL. Se observó que el ondansetrón, un conocido antagonista de este receptor, redujo significativamente el desarrollo de la DIL. Estos resultados sugieren que el antagonismo del receptor 5-HT₃ tiene potencial para controlar el desarrollo de la DIL, pero se necesita más investigación para explorar su máximo potencial.⁽⁵⁾ En modelos murinos de DIL, se ha descubierto que el levetiracetam disminuye los MIA de forma dependiente de la dosis. Aunque se desconoce el mecanismo de esta mejora, se cree que se produce como resultado de su efecto en muchos puntos de la cascada del DIL, incluyendo un cambio en la expresión de factores de transcripción y quinasas fosforiladas en el estriado.⁽⁸⁾

- Sistema GABAérgico. La transmisión mediada por ácido- γ -aminobutírico (GABA) es fundamental para la fisiología de los núcleos basales. Como tal, la modulación de la transmisión GABAérgica representa una forma atractiva para aliviar la DIL.⁽⁸⁾ Son muy pocos los estudios farmacológicos que evalúan el potencial antidiscinético de la modulación de la transmisión GABAérgica en la DIL. En el modelo de MPTP, el modulador alostérico del receptor GABA (A) positivo diazepam alivió la DIL sin afectar a la acción antiparkinsoniana de la L-dopa, mientras que el agonista GABA (B) baclofeno no alteró la gravedad de la DIL, pero redujo la eficacia antiparkinsoniana de la L-dopa.⁽⁸⁾ El diazepam también ejerció un leve efecto antidiscinético en un estudio clínico piloto. En un informe de caso, el zolpidem, un modulador alostérico GABA (A) positivo, alivió significativamente la DIL, aunque tales efectos no se observaron en otro estudio clínico.⁽⁸⁾ Aunque el diazepam redujo eficazmente la discinesia en PNH lesionado con MPTP y en un pequeño estudio clínico, el uso de benzodiacepinas para aliviar la DIL podría complicarse por el hecho de que estos fármacos son susceptibles de

tolerancia, pueden causar sedación y dependencia, y por estas razones, el paciente no desea iniciar la medicación para aliviar la discinesia.⁽⁸⁾

- Sistema de adenosina. Los receptores de adenosina desempeñan un papel crucial en el desarrollo de la DIL. La adenosina interactúa estrechamente con la dopamina y regula la neurotransmisión excesiva del glutamato en la EP, así como en la DIL.⁽³¹⁾ Se descubrió que la cafeína, antagonista de los receptores de adenosina A_{2A} , era capaz de aliviar los síntomas de DIL.⁽³²⁾ Los estudios farmacológicos con antagonistas de la A_{2A} se han centrado en su potencial para prolongar la duración del tiempo de permanencia, pero unos pocos estudios han examinado su potencial efecto antidiscinético. Así, en los PNH lesionados con MPTP, la administración de novo de apomorfina combinada con istradefilina atenuó el desarrollo de la discinesia inducida por la apomorfina.⁽³³⁾ En el ámbito clínico, la istradefilina potenció la acción antiparkinsoniana de la L-dopa intravenosa en dosis bajas, mientras que provocó una discinesia significativamente menor que la L-dopa sola.⁽³³⁾ Por lo tanto, tiene el potencial de utilizarse como monoterapia en la EP; de ese modo, eliminará la ocurrencia de DIL.⁽³⁴⁾
- Sistema de cannabinoides. La modulación de receptores cannabinoides CB1 ha recibido una considerable atención en la última década, lo cual podría representar una herramienta potencial para aliviar los MIA. En el PNH lesionados con MPTP, el antagonista CB1 rimonabant redujo la discinesia establecida sin perjudicar la acción antiparkinsoniana de la L-dopa.⁽³⁵⁾
- Sistema adrenérgico. Los conocimientos actuales han implicado el sistema adrenérgico en el desarrollo de la EP y DIL. En un estudio se observó que en ratas hemiparkinsonianas tratadas con 6-OHDA, el uso de bloqueadores de los receptores alfa y beta adrenérgicos puede aliviar el desarrollo de la DIL.⁽³⁶⁾ Los antagonistas de los receptores adrenérgicos tienen un gran potencial como complemento del tratamiento clásico con L-dopa; pueden ser beneficiosos para aumentar la duración de la terapia y proporcionar estimulación dopaminérgica continua.

El antagonista α -adrenérgico no selectiva yohimbina redujo la gravedad de los MIA establecidas en la rata lesionada por 6-OHDA, aunque a expensas de la eficacia antiparkinsoniana de la L-dopa.⁽³⁷⁾ En el PNH con lesiones por MPTP, el idazoxan, así como la yohimbina (dos antagonistas α_1 y α_2 no selectivos que también actúan como agonistas 5-HT_{1A} y antagonistas 5-HT_{2A}) aliviaron eficazmente la discinesia; el idazoxan también potenció la acción antiparkinsoniana de la L-dopa.⁽⁸⁾ El antagonista selectivo de los receptores α_2 fipamezol también se ha observado que reduce el DIL en modelos de MPTP en primates.⁽³⁸⁾ A nivel clínico, el idazoxan y el fipamezol alivió eficazmente la DIL.⁽³⁹⁾ Otro ejemplo es la clonidina, un agonista de los receptores α_2 , que alivió los MIA en la rata lesionada por 6-OHDA, pero disminuyó la eficacia antiparkinsoniana de la L-dopa.⁽³⁷⁾

Según los estudios farmacológicos, la transmisión β -adrenérgica también parece desempeñar un papel en la fisiopatología de la DIL. De hecho, en la rata lesionada con 6-OHDA, el propranolol y su enantiómero redujeron la expresión y el desarrollo de los MIA.⁽³⁷⁾ En un pequeño estudio clínico, el propranolol también alivió la corea, pero no la distonía, sin que la eficacia antiparkinsoniana de la L-dopa se viera afectada.⁽³⁷⁾

- Sistema histaminérgico. Existen pruebas farmacológicas de una implicación del sistema histaminérgico en la fisiopatología de la EP. Así, el antagonista H₂ famotidina redujo algunos síntomas de la DIL en el macaco tratado con MPTP.⁽⁴⁰⁾ En un pequeño estudio clínico cuyo criterio de valoración no estaba relacionado con la discinesia, la famotidina alivió la discinesia establecida en dos pacientes con EP. También se han estudiado antagonistas H₃ que han aliviado eficazmente la corea inducida por L-dopa pero no la distonía en animales dañados con MPTP, sin afectar negativamente al beneficio antiparkinsoniano de la L-dopa.⁽⁸⁾
- Neurotransmisión colinérgica. Los estudios farmacológicos han sugerido una implicación de la neurotransmisión nicotínica en el estado discinético. Además, se ha demostrado que tanto la nicotina como los agonistas

nicotínicos previenen o alivian la DIL en modelos de EP.⁽⁴¹⁾ Sin embargo, en los estudios de fase II ninguno de los cuales examinó el efecto de la nicotina en la DIL, la nicotina transdérmica fue mal tolerada por los pacientes con EP,⁽⁸⁾ lo que socava el potencial terapéutico del tratamiento. Paradójicamente, la administración crónica del antagonista nicotínico mecamilamina también alivió MIA en la rata lesionada con 6-OHDA.⁽³⁷⁾

Enfoque quirúrgico en el manejo clínico de la discinesia

Los enfoques neuroquirúrgicos han demostrado ser los más eficaces para proporcionar un alivio sostenido de la DIL en los pacientes con EP. Principalmente, aquellos relacionados con el funcionamiento de los núcleos basales como la estimulación cerebral profunda (ECP) y la ablación quirúrgica.

La ECP es un procedimiento muy eficaz y el preferido en los pacientes con complicaciones motoras asociadas a la terapia con L-dopa, especialmente con discinesias.⁽⁴²⁾ Varios ensayos controlados aleatorios han demostrado que la ECP reduce los síntomas de la EP, las discinesias y reduce la necesidad de estimulación dopaminérgica en la EP.⁽⁴³⁾ Los objetivos principales de la ECP son el NST y el GPi. Muchos ensayos clínicos han demostrado que la ECP del NST y la del GPi tienen más éxito en aliviar los síntomas de la discinesia que el tratamiento médico.⁽⁵⁾

Existen estudios contradictorios acerca del mecanismo de la ECP para reducir las DIL. No está del todo claro si el efecto beneficioso se debe a su estimulación directa, a la reducción de la dosis de L-dopa o una mezcla de ambos. Sin embargo, algunos estudios sugieren que los efectos son dependientes de la diana. Como en el caso de la ECP de GPi, las discinesias mejoran sin reducir la dosis de L-dopa necesaria, mientras que en el caso de la ECP del NST el mecanismo es de tipo mixto.⁽⁴⁴⁾

La ablación quirúrgica es otro procedimiento justificado en el tratamiento de la DIL. Este método es preferible cuando existen pocos recursos financieros, dificultades de seguimiento durante varios años y el riesgo de complicaciones por la implantación de electrodos, lo que hace que la ECP sea menos práctica de seguir.⁽⁴⁵⁾

La palidotomía unilateral ha demostrado dar lugar a una mejoría duradera y

sostenida en el estado discinético.⁽⁵⁾ La ablación por ultrasonidos o ablación focalizada por ultrasonidos es un procedimiento mínimamente invasivo que ha demostrado ser muy eficaz en el tratamiento de la DIL.⁽⁴⁶⁾

En la tabla se hace un resumen de los principales fármacos disponibles.

Tabla - Principales fármacos disponibles para el tratamiento de las DIL

Fármacos antidisicnéticos	Medicamentos disponibles	Mecanismo de acción	Referencia
Basados en la terapia dopaminérgica	Carbegolida, Pramipexol, Ropirinol, Pergolida	Agonistas dopaminérgicos	(5,24)
	Microesferas de levodopa/benserazida Cápsulas de liberación prolongada de levodopa/carbidopa	Formulaciones de acción prolongada de L-dopa	(5)
	Safinamida, Zonisamida	Inhibidores de la MAO-B (terapia adyuvante con L-dopa)	(5)
	Entacapona, Tolcapona, Opicapona	Inhibidores de la COMT (terapia adyuvante con L-dopa)	(5)
Adrenérgicos	Idazoxan y la yohimbina	Antagonistas no selectivo α_1 y α_2	(5,37)
	Fipamezol, clonidina	Antagonista receptor α_2 Agonista receptor α_2	(38,39)
	Propanolol	Antagonista β_2	(37)
Glutamatérgicos	Amantadina, memantina, dextrometorfano, traxoprodil	Antagonista receptor NMDA	(5, 27, 47)
	Topiramato	Antagonista receptor AMPA	(47)
	Mavoglurant, dipraglurant,	Antagonista receptor mGluR ₅	(47)
	Nafotozona	Inhibidor de la liberación de glutamato	(28,47)

Serotoninérgicos	Buspirona, eltoprazine	(Agonista mixto del receptor 5-HT _{1A} y receptor α 1) Agonista receptor 5-HT _{1A/1B}	(47)
	Levetiracetam, Ondansetrón	Antagonista 5-HT ₃	(8)
	Citalopram, paroxetina, fluoxetina	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	(30)
	Clozapina, quetiapina	Antagonistas receptores 5-HT _{2A}	(8)
Cannabinoides	Cannabidiol	Agonista receptor cannabinoide	(47)
Histaminérgicos	Famotidina	Antagonista receptor H ₂	(40)
Sistema adenosina	Istradefilina, preladenant, tozadenant (SYN115)	Antagonista receptor A _{2a}	(33,47)
GABAérgicos	Zolpidem, diazepam, baclofeno	Modulador alósterico de receptores GABA	(8,47)
Opiodes	Morfina, meperidina	Antagonista opiode no subtipo	(8)

Conclusiones

Aunque la discinesia es una complicación bien conocida de la terapia crónica con L-dopa, las opciones de tratamiento médico no son específicas para tratar dicha enfermedad y las que existen no han mostrado un efecto a largo plazo, por lo cual el manejo de la discinesia es a menudo un reto. Todavía se necesitan terapias modernas y más eficaces para la discinesia grave e incapacitante, con el fin de ofrecer a los pacientes una mejor calidad de beneficio mientras están en el estado activado. Para lograr la traslación de la preclínica a la clínica será necesario establecer un modelo animal capaz de reproducir la fenomenología y los mecanismos fisiopatológicos implicados en la aparición de las discinesias.

Referencias bibliográficas

1. Balestrino R, Schapira A. Parkinson disease. *European journal of neurology*. 2020;27(1):27-42. DOI: [10.1111/ene.14108](https://doi.org/10.1111/ene.14108)
2. Kaur R, Mehan S, Singh S. Understanding multifactorial architecture of Parkinson's disease: pathophysiology to management. *Neurological Sciences*. 2019;40(1):13-23. DOI: [10.1007/s10072-018-3585-x](https://doi.org/10.1007/s10072-018-3585-x)
3. Charvin D, Medori R, Hauser RA, Rascol O. Therapeutic strategies for Parkinson disease: beyond dopaminergic drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2018;17(11):804-22. DOI: [10.1038/nrd.2018.136](https://doi.org/10.1038/nrd.2018.136)
4. Guzman J, Otalora C, Caro P, Mayorga E, Alcazar J, Turner L. Disminución de las discinesias en un modelo de Parkinson en ratas Wistar, mediada por el fitofármaco *Mucuna pruriens*. *Neurology Perspectives*. 2021;1(1):56-65. DOI: [10.1016/j.neurop.2021.03.011](https://doi.org/10.1016/j.neurop.2021.03.011)
5. Bandopadhyay R, Mishra N, Rana R, Kaur G, Ghoneim MM, Alshehri S, *et al*. Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies for Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease: A Perspective Through Preclinical and Clinical Evidence. *Frontiers in pharmacology*. 2022;13. DOI: [10.3389/fphar.2022.805388](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.805388)
6. Antonini A, Moro E, Godeiro C, Reichmann H. Medical and surgical management of advanced Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2018;33(6):900-8. DOI: [10.1002/mds.27340](https://doi.org/10.1002/mds.27340)
7. Bogetofte H, Alamyar A, Blaabjerg M, Meyer M. Levodopa therapy for Parkinson's disease: history, current status and perspectives. *CNS Neurological Disorders-Drug Targets*. 2020;19(8):572-83. DOI: [10.2174/1871527319666200722153156](https://doi.org/10.2174/1871527319666200722153156)
8. Huot P, Johnston TH, Koprach JB, Fox SH, Brotchie JM. The pharmacology of L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Pharmacological reviews*. 2013;65(1):171-222. DOI: [10.1124/pr.111.005678](https://doi.org/10.1124/pr.111.005678)

9. Müller T, Möhr J-D. Recent clinical advances in pharmacotherapy for levodopa-induced dyskinesia. *Drugs*. 2019;79(13):1367-74. DOI: [10.1007/s40265-019-01170-5](https://doi.org/10.1007/s40265-019-01170-5)
10. Tran TN, Vo TN, Frei K, Truong DD. Levodopa-induced dyskinesia: clinical features, incidence, and risk factors. *Journal of Neural Transmission*. 2018;125(8):1109-17. DOI: [10.1007/s00702-018-1900-6](https://doi.org/10.1007/s00702-018-1900-6)
11. Olanow CW, Calabresi P, Obeso JA. Continuous dopaminergic stimulation as a treatment for Parkinson's disease: current status and future opportunities. *Movement Disorders*. 2020;35(10):1731-44. DOI: [10.1007/s00702-018-1900-6](https://doi.org/10.1007/s00702-018-1900-6)
12. Guerra A, Suppa A, D'Onofrio V, Di Stasio F, Ascì F, Fabbrini G, *et al.* Abnormal cortical facilitation and L-dopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Brain Stimulation*. 2019;12(6):1517-25. DOI: [10.1016/j.brs.2019.06.012](https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.06.012)
13. Cenci MA, Jörntell H, Petersson P. On the neuronal circuitry mediating L-DOPA-induced dyskinesia. *Journal of neural transmission*. 2018;125(8):1157-69. DOI: [10.1007/s00702-018-1886-0](https://doi.org/10.1007/s00702-018-1886-0)
14. Sgambato V, Tremblay L. Pathophysiology of dyskinesia and behavioral disorders in non-human primates: the role of serotonergic fibers. *Journal of Neural Transmission*. 2018;125(8):1145-56. DOI: [10.1007/s00702-018-1871-7](https://doi.org/10.1007/s00702-018-1871-7)
15. Espay AJ, Morgante F, Merola A, Fasano A, Marsili L, Fox SH, *et al.* Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: current and evolving concepts. *Annals of Neurology*. 2018;84(6):797-811. DOI: [10.1002/ana.25364](https://doi.org/10.1002/ana.25364)
16. Cenci MA, Crossman AR. Animal models of l-dopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2018;33(6):889-99. DOI: [10.1002/mds.27337](https://doi.org/10.1002/mds.27337)
17. Engber TM, Susel Z, Kuo S, Gerfen CR, Chase TN. Levodopa replacement therapy alters enzyme activities in striatum and neuropeptide content in striatal output regions of 6-hydroxydopamine lesioned rats. *Brain research*. 1991;552(1):113-8. DOI: [10.1016/0006-8993\(91\)90667-k](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)90667-k)

18. Peng Q, Zhong S, Tan Y, Zeng W, Wang J, Cheng C, *et al.* The rodent models of dyskinesia and their behavioral assessment. *Frontiers in Neurology*. 2019;10:1016. DOI: [10.3389/fneur.2019.01016](https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01016)
19. Paillé V, Henry V, Lescaudron L, Brachet P, Damier P. Rat model of Parkinson's disease with bilateral motor abnormalities, reversible with levodopa, and dyskinesias. *Movement disorders*. 2007;22(4):533-9. DOI: [10.1002/mds.21308](https://doi.org/10.1002/mds.21308)
20. Winkler C, Kirik D, Björklund A, Cenci MA. L-DOPA-induced dyskinesia in the intrastriatal 6-hydroxydopamine model of parkinson's disease: relation to motor and cellular parameters of nigrostriatal function. *Neurobiology of disease*. 2002;10(2):165-86. DOI: [10.1006/nbdi.2002.0499](https://doi.org/10.1006/nbdi.2002.0499)
21. Tronci E, Francardo V. Animal models of L-DOPA-induced dyskinesia: the 6-OHDA-lesioned rat and mouse. *Journal of Neural Transmission*. 2018;125(8):1137-44. DOI: [10.1007/s00702-017-1825-5](https://doi.org/10.1007/s00702-017-1825-5)
22. Cenci MA, Skovgård K, Odin P. Non-dopaminergic approaches to the treatment of motor complications in Parkinson's disease. *Neuropharmacology*. 2022;210:109027. DOI: [10.1016/j.neuropharm.2022.109027](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109027)
23. Majali MA, Sunnaa M, Chand P. Emerging pharmacotherapies for motor symptoms in parkinson's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry Neurology*. 2021;34(4):263-73. DOI: [10.1177/08919887211018275](https://doi.org/10.1177/08919887211018275)
24. Binde CD, Tvette IF, Gåsemyr JI, Natvig B, Klemp M. Comparative effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase type-B inhibitors for Parkinson's disease: a multiple treatment comparison meta-analysis. *European journal of clinical pharmacology*. 2020;76(12):1731-43. DOI: [10.1007/s00228-020-02961-6](https://doi.org/10.1007/s00228-020-02961-6)
25. Stocchi F, Vacca L, Stirpe P, Torti M. Pharmacokinetic drug evaluation of CVT-301 for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opinion on Drug Metabolism Toxicology*. 2018;14(12):1189-95. DOI: [10.1080/17425255.2018.1550483](https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1550483)
26. Negida A, Ghaith HS, Fala SY, Ahmed H, Bahbah EI, Ebada MA, *et al.* Mavoglurant (AFQ056) for the treatment of levodopa-induced dyskinesia in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neurological Sciences*. 2021;42(8):3135-43. DOI: [10.1007/s10072-021-05319-7](https://doi.org/10.1007/s10072-021-05319-7)

27. Kong M, Ba M, Liu C, Zhang Y, Zhang H, Qiu H. NR2B antagonist CP-101,606 inhibits NR2B phosphorylation at tyrosine-1472 and its interactions with Fyn in levodopa-induced dyskinesia rat model. *Behavioural Brain Research*. 2015;282:46-53. DOI: [10.1016/j.bbr.2014.12.059](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.12.059)
28. Corvol J-C, Durif F, Meissner WG, Azulay J-P, Haddad R, Guimarães-Costa R, et al. Naftazone in advanced Parkinson's disease: An acute L-DOPA challenge randomized controlled trial. *Parkinsonism Related Disorders*. 2019;60:51-6. DOI: [10.1016/j.parkreldis.2018.10.005](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.10.005)
29. Maffei ME. 5-Hydroxytryptophan (5-HTP): Natural occurrence, analysis, biosynthesis, biotechnology, physiology and toxicology. *International journal of molecular sciences*. 2020;22(1):181. DOI: [10.3390/ijms22010181](https://doi.org/10.3390/ijms22010181)
30. Farajdokht F, Sadigh-Eteghad S, Majdi A, Pashazadeh F, Vatandoust SM, Ziaee M, et al. Serotonergic system modulation holds promise for L-DOPA-induced dyskinesias in hemiparkinsonian rats: A systematic review. *Experimental and clinical sciences Journal*. 2020;19:268. DOI: [10.17179/excli2020-1024](https://doi.org/10.17179/excli2020-1024)
31. Pinna A, Serra M, Morelli M, Simola N. Role of adenosine A2A receptors in motor control: relevance to Parkinson's disease and dyskinesia. *Journal of Neural Transmission*. 2018;125(8):1273-86. DOI: [10.1007/s00702-018-1848-6](https://doi.org/10.1007/s00702-018-1848-6)
32. Chen J-F, Schwarzschild MA. Do caffeine and more selective adenosine A2A receptor antagonists protect against dopaminergic neurodegeneration in Parkinson's disease? *Parkinsonism Related Disorders*. 2020;80:S45-S53. DOI: [10.1016/j.parkreldis.2020.10.024](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.10.024)
33. Bara-Jimenez W, Sherzai A, Dimitrova T, Favit A, Bibbiani F, Gillespie M, et al. Adenosine A2A receptor antagonist treatment of Parkinson's disease. *Neurology*. 2003;61(3):293-6. DOI: [10.1212/01.wnl.0000073136.00548.d4](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000073136.00548.d4)
34. Uchida S-i, Soshiroda K, Okita E, Kawai-Uchida M, Mori A, Jenner P, et al. The adenosine A2A receptor antagonist, istradefylline enhances anti-parkinsonian activity induced by combined treatment with low doses of L-DOPA and dopamine agonists in MPTP-treated common marmosets. *European Journal of Pharmacology*. 2015;766:25-30. DOI: [10.1016/j.ejphar.2015.09.028](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.09.028)

35. Junior NCF, dos-Santos-Pereira M, Guimarães FS, Del Bel E. Cannabidiol and cannabinoid compounds as potential strategies for treating Parkinson's disease and L-DOPA-induced dyskinesia. *Neurotoxicity Research*. 2020;37(1):12-29. DOI: [10.1007/s12640-019-00109-8](https://doi.org/10.1007/s12640-019-00109-8)
36. Barnum CJ, Bhide N, Lindenbach D, Surrena MA, Goldenberg AA, Tignor S, et al. Effects of noradrenergic denervation on L-DOPA-induced dyskinesia and its treatment by α - and β -adrenergic receptor antagonists in hemiparkinsonian rats. *Pharmacology Biochemistry Behavior*. 2012;100(3):607-15. DOI: [10.1016/j.pbb.2011.09.009](https://doi.org/10.1016/j.pbb.2011.09.009)
37. Dekundy A, Lundblad M, Danysz W, Cenci MA. Modulation of L-DOPA-induced abnormal involuntary movements by clinically tested compounds: further validation of the rat dyskinesia model. *Behavioural brain research*. 2007;179(1):76-89. DOI: [10.1016/j.bbr.2007.01.013](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.01.013)
38. Johnston TH, van der Meij A, Brotchie JM, Fox SH. Effect of histamine H2 receptor antagonism on levodopa-induced dyskinesia in the MPTP-macaque model of Parkinson's disease. *Movement disorders*. 2010;25(10):1379-90. DOI: [10.1002/mds.23069](https://doi.org/10.1002/mds.23069)
39. Beaudry F, Huot P. The MPTP-lesioned marmoset model of Parkinson's disease: proposed efficacy thresholds that may potentially predict successful clinical trial results. *Journal of Neural Transmission*. 2020;127(10):1343-58. DOI: [10.1007/s00702-020-02247-2](https://doi.org/10.1007/s00702-020-02247-2)
40. Leta V, Jenner P, Chaudhuri KR, Antonini A. Can therapeutic strategies prevent and manage dyskinesia in Parkinson's disease? An update. *Expert opinion on drug safety*. 2019;18(12):1203-18. DOI: [10.1080/14740338.2019.1681966](https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1681966)
41. Fabbrini A, Guerra A. Pathophysiological mechanisms and experimental pharmacotherapy for L-Dopa-induced dyskinesia. *Journal of Experimental Pharmacology*. 2021;13:469. DOI: [10.2147/JEP.S265282](https://doi.org/10.2147/JEP.S265282)
42. Liu Y, Li F, Luo H, He Q, Chen L, Cheng Y, et al. Improvement of deep brain stimulation in dyskinesia in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Frontiers in neurology*. 2019;10:151. DOI: [10.3389/fneur.2019.00151](https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00151)

43. Elkouzi A, Vedam-Mai V, Eisinger RS, Okun MS. Emerging therapies in Parkinson disease—repurposed drugs and new approaches. *Nature Reviews Neurology*. 2019;15(4):204-23. DOI: [10.1038/s41582-019-0155-7](https://doi.org/10.1038/s41582-019-0155-7)
44. Bonenfant J, Drapier S, Houvenaghel JF, Naudet F, Haegelen C, Sauleau P, et al. Pallidal stimulation in Parkinson's patients with contraindications to subthalamic target: A 3 years follow-up. *Parkinsonism Related Disorders*. 2017;34:20-5. DOI: [10.1016/j.parkreldis.2016.10.007](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.10.007)
45. Sharma VD, Patel M, Miocinovic S. Surgical treatment of Parkinson's disease: Devices and lesion approaches. *Neurotherapeutics*. 2020;17(4):1525-38. DOI: [10.1007/s13311-020-00939-x](https://doi.org/10.1007/s13311-020-00939-x)
46. Sinai A, Katz Y, Zaaroor M, Sandler O, Schlesinger I. The role of the anesthesiologist during magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for tremor: a single-center experience. *Parkinson's Disease*. 2018. DOI: [10.1155/2018/9764807](https://doi.org/10.1155/2018/9764807)
47. Gonzalez-Latapi, Paulina Bhowmick, Suvorit Subhas, Saranza, Gerard, Fox, Susan H. Non dopaminergic treatments for motor control in Parkinson's disease: An update. *CNS drugs*. 2020. DOI: [10.1007/s40263-020-00754-0](https://doi.org/10.1007/s40263-020-00754-0)

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.