

ACTUALIZACION POR TEMAS

Neurofarmacología de la enfermedad de Parkinson: aspectos básicos y avances recientes

Simón Brailowsky*
Marianela García-Muñoz**

Summary

Among the best identified pathological consequences of dopamine neurotransmission dysfunction is Parkinson's disease. The major clinical characteristics of the disease include akinesia, rigidity, tremor, postural deficiencies and speech impairments. Other afflictions observed include visuo-spatial deficiencies, difficulty maintaining a mental set and impairment of frontal lobe functions such as alternation and sequencing.

Dopaminergic cell damage, as found in postmortem studies, has been replicated in experimental models of Parkinson in an attempt to understand the various areas of the brain implicated in the disease and to establish alternative treatments. The neurotoxin MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) causes a condition resembling, but not identical, to Parkinson's disease in humans and some experimental animals. The mechanism by which a single dose of this compound can cause selective destruction of nigrostriatal dopaminergic neurons has generated three hypothesis on the origin of the disease, which may complement each other. These hypotheses emphasize the role of a progressive accumulation of noxious stimuli to dopaminergic systems. Neurotoxins, formed as byproducts of environmental or endogenous substances appear related to inhibition of mitochondrial oxidative phosphorylation. The loss of ATP-generating capacity has damaging consequences in the ability to maintain membrane potential and calcium ion homeostasis with a consequent generation of free radicals which may cause neuronal degeneration. However, the significance of these processes in relation to idiopathic Parkinson's disease is not clear. The time-course and pattern of neuronal degeneration induced by neurotoxins such as MPTP cast doubts on the value of the neurotoxin models. It is apparent, however, that in Parkinson's a state of oxidative stress exists in the dopaminergic substantia nigra where free radical scavenging mechanisms are reduced.

In the present review, processes associated with dopamine metabolism: synthesis, release, uptake and catabolism will be examined. So long as different pharmacodynamic and pharmacokinetic processes are identified, more therapeutic opportunities can arise. On the one hand, the anatomical elec-

trophysiological and neurochemical characterization of dopamine receptors which has enabled the development of new and more potent and specific agonist and antagonist drugs will be discussed. On the other hand, the molecular biology of dopamine receptors which has improved the conceptualization of the dopamine receptor as a family of at least five different subtypes will be presented. A prolonged treatment with antipsychotic agents such as phenothiazines and butyrophenones can induce symptoms similar to Parkinson's. Differences in the dyskinetic patterns have been clarified thanks to recent data on dopamine receptor subtypes. The role of other neurotransmitters in Parkinson's disease will be mentioned briefly. During the past decade considerable progress has been made in the understanding of the interaction of dopamine with other neurotransmitter systems. The role of different drugs used in the treatment of the disease, from the classic L-Dopa treatment to the use of systemic dopamine antagonists, devoted of central action, used to block undesired peripheral side-effects, will also be mentioned. Enzymatic inhibitors of dopamine decarboxylase, MAO and COMT as well as other dopaminergic receptor agonists such as the amantadine, aporphines, ergolines, selergine and anticholinergic agents will be described.

This review will conclude with a brief description of possible treatments to other noncardinal symptoms in Parkinson's disease and a discussion on possible new perspectives of modern neuropharmacology to the study of this disease that has contributed so much to the understanding of cerebral functioning.

Resumen

Entre las alteraciones de la neurotransmisión dopaminérgica mejor identificadas se encuentra la enfermedad de Parkinson. Las manifestaciones clínicas características del cuadro incluyen temblor, rigidez, acinesia, anomalías posturales y trastornos del habla; se observan también trastornos visuo-espaciales, dificultades para mantener el "set" mental y alteraciones en tareas de tipo frontal, como son la ejecución de movimientos alternos y secuencias motrices.

Síntomas similares aparecen después de tratamiento prolongado con agentes antipsicóticos de la familia de las fenotiazinas y de las butirofenonas. Las diferencias que existen entre los dos cuadros disquinéticos han podido clarificarse gracias a los avances en nuestro conocimiento sobre los diversos subtipos de receptores dopaminérgicos.

La participación dopaminérgica en el parkinsonismo se apoya sobre sólida evidencia experimental: los efectos de de-

* Instituto de Fisiología Celular, Departamento de Neurociencias, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 México D.F.

** Departamento de Psiquiatría, Escuela de Medicina, Universidad de California San Diego, La Jolla CA 92093-0603, E.U.A.

Correspondencia: Dr. Simón Brailowsky, Departamento de Neurociencias Instituto de Fisiología Celular Universidad Nacional Autónoma de México, A.P. 70-253, 04510 México D.F., Tel. (525) 622-5761 fax (525) 622-5607

pleción catecolaminérgica de la reserpina, el cuadro inducido por la lesión de células dopaminérgicas mediante la 6-hidroxidopamina, y más recientemente, por la introducción del modelo del MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina), neurotoxina que produce un cuadro similar, mas no idéntico, a la enfermedad de Parkinson en humanos y algunas especies animales; el MPTP lesiona selectivamente las neuronas dopaminérgicas en el hombre y el primate. La especificidad del efecto del MPTP ha generado 3 hipótesis, posiblemente complementarias, sobre el origen de la enfermedad de Parkinson, todas ellas centradas sobre la generación de neurotoxinas, sea a partir de productos ambientales, como el MPTP mismo, o de sustancias endógenas relacionadas al estrés oxidativo o a anomalías mitocondriales. La pérdida de la capacidad para la generación de ATP acarrea consecuencias dañinas a nivel del mantenimiento del potencial de membrana y de la homeostasis del ion calcio. Estas alteraciones pueden conducir a la producción de radicales libres y a daño celular. Sin embargo, el patrón temporal de la degeneración neuronal inducida por neurotoxinas como el MPTP (extremadamente rápido) arroja dudas sobre el valor de los modelos farmacológicos de la enfermedad, a pesar de que sea clara la presencia del estrés oxidativo y de la disminución de la capacidad para manejar radicales libres.

En este trabajo se pasará revista a los procesos implicados en el metabolismo dopaminérgico: síntesis, liberación, recaptura y metabolismo. En la medida en la que se identifican los diferentes elementos farmacodinámicos y farmacocinéticos que participan en estas reacciones, aparecen más oportunidades de intervención terapéutica.

La caracterización anatómica, electrofisiológica y neuroquímica de los receptores dopaminérgicos ha permitido desarrollar fármacos agonistas y antagonistas de una especificidad cada vez mayor.

Por otra parte, las técnicas de biología molecular han modificado el panorama que hasta hace poco teníamos sobre los receptores a la dopamina. De la antigua clasificación en receptores D1, cuya activación produce la activación de la adenil ciclasa, y D2, hemos pasado a una clasificación que incluye 5 subtipos de receptor, cada uno de ellos con variantes genéticamente determinadas. La clonación de estos 5 subtipos de receptor indica diferencias en el número de aminoácidos, en la presencia de intrones y de exones, en el porcentaje de homología entre ellos, en su localización cromosómica, en su acoplamiento o no con proteínas G, en la distribución de los ARNm de cada uno de los diferentes subtipos de receptor y, de relevancia para el tema que nos ocupa, en su farmacología (i.e. afinidad por dopamina, haloperidol, clozapina, espiperona, sulpiride, etc.)

Pasaremos revista, brevemente, al papel de otros neurotransmisores en el parkinsonismo, ya sea de manera primaria (noradrenalina, serotonina, acetilcolina, sustancia P), o de manera secundaria.

A continuación, se abordarán los diferentes fármacos utilizados en la terapia y prevención de la enfermedad de Parkinson, desde la ya clásica L-DOPA hasta bloqueadores dopaminérgicos de efectos periféricos, útiles para limitar los efectos colaterales de los agentes dopaminérgicos. Se hablará de los inhibidores enzimáticos, tanto de la descarboxilasa como de la MAO y de la COMT; también de otros agentes dopaminérgicos directos, como la amantadina, las aporfinas, las ergolínicas, la selegilina, sin olvidar a los clásicos agentes anticolinérgicos. Terminaremos mencionando las posibilidades de tratamiento de los síntomas "no cardinales" de la enfermedad de Parkinson, para concluir con una breve discusión de las perspectivas que se avisoran en la neurofarmacología moderna de esta alteración neuropsiquiátrica que tanto nos ha enseñado sobre el funcionamiento cerebral.

1. Antecedentes

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo de los ganglios basales que progresa hasta dejar al paciente incapacitado para produ-

cir movimientos voluntarios. Se observa aproximadamente en un 1% de la población por arriba de los 55 años, edad en la que la enfermedad es más frecuentemente diagnosticada. La EP se detecta primero como un ligero temblor en una o varias extremidades, rigidez muscular, anomalías posturales y bradiquinesia. Estos síntomas se pueden acompañar de pérdida del apetito y subsecuente pérdida de peso, depresión, disminución de la capacidad intelectual y disfunciones autónomas (e.g. estreñimiento, seborrea, disfunción vesical, hipotensión, sudor excesivo, disfagia, intolerancia al calor, alteraciones vasomotoras e impotencia sexual). La severidad de los síntomas puede aumentar en el transcurso de 10-15 años hasta reducir al paciente a un estado de completa aquinesia y de demencia (12,58).

Hace aproximadamente 35 años se inició la nueva era de la neurofarmacología de la EP. En 1957 Montagu detectó en homogenizados de cerebros completos de varias especies animales, además del cerebro humano, adrenalina, noradrenalina, 3,4-dihidroxifenilalana (DOPA) y 3,4-ácido dihidroxifenilacético (DOPAC). Montagu identificó también la sustancia "X" la cual sugirió, aunque sin probarlo, podía ser la 3,4-dihidroxifeniletilamina (dopamina, DA). En menos de un año Carlsson (18) demostró que la DA detectada en tejido cerebral de ratón se comportaba de forma similar a la noradrenalina. Los niveles de DA eran disminuidos con reserpina y aumentados con la administración de L-DOPA, particularmente si la monoamino-oxidasa (MAO) era inhibida. Poco después, el mismo Carlsson (19) observó altas concentraciones de DA en el núcleo caudado y putamen (en conjunto denominados cuerpo estriado), la sustancia negra (SN) y el globo pálido. El avance en técnicas anatómicas de fluorescencia permitió demostrar que el alto contenido de DA en el núcleo caudado y globo pálido se debía a la existencia de una vía dopaminérgica que se origina en la SN (*pars compacta*) (31). En 1960, Ehringer y Hornykiewicz (34) demostraron que tejido *postmortem* de pacientes con EP muestra una disminución en el contenido de DA en las células pigmentadas que forman la SN (*pars compacta*). En el tejido *postmortem* de pacientes con síntomas no severos se observan disminuciones en el contenido de DA del 70-80%; la aquinesia severa se acompaña de pérdidas del neurotransmisor del 95% o más. Poco menos de un año después de la publicación de esta observación neuroquímica asociada a la neuropatología de la enfermedad, dos grupos independientes de investigación empezaron los estudios clínicos con LDOPA, el precursor inmediato de la DA, el cual a diferencia de ella, sí cruza la barrera hematoencefálica (6,11). La terapia predominante para esta enfermedad es básicamente médica (9). Como se verá en la sección 14, antes del descubrimiento de la terapia sustitutiva con L-DOPA, se utilizaban los alcaloides de la belladona, de los cuales la atropina era la más común. Estos fármacos alivian los síntomas de rigidez y muchos de los problemas autonómicos que acompañan la enfermedad, pero pueden exacerbar la demencia. Desafortunadamente al cabo de 8 a 10 años, el tratamiento pierde efectividad y la mayoría de los síntomas se presentan con la misma intensidad que antes del tratamiento.

2. Alteraciones psiquiátricas en el Parkinson

A pesar de que varios estudios han asociado síntomas psiquiátricos a la enfermedad de Parkinson (e.g. depresión y demencia), su etiología exacta y prevalencia aún no han sido establecidas. Se ha visto que varios factores pueden incrementar la susceptibilidad de estos pacientes a las enfermedades psiquiátricas. Por ejemplo, la edad en la que se presenta el Parkinson se asocia de por sí, con un aumento en las probabilidades de que se den cuadros de disfunción afectiva e intelectual. La enfermedad misma se debe a un proceso degenerativo el cual puede predisponer a la depresión y a la demencia. También, los problemas motores asociados a la enfermedad pueden predisponer al paciente a la depresión y, por último, el tratamiento del Parkinson puede por sí mismo, producir alteraciones psiquiátricas. La depresión se presenta en el 40% de los pacientes y se asocia con ansiedad. Factores que se asocian con la depresión son el inicio temprano de la enfermedad, sexo femenino y mayor daño en el hemisferio izquierdo. Pacientes parkinsonianos con depresión muestran menores niveles de dopamina y noradrenalina, y mayor daño en el lóbulo frontal (30).

3. Modelos experimentales de parkinsonismo

Aún antes del descubrimiento de la falta de DA asociada a la neuropatología del Parkinson, se sabía que la reserpina, alcaloide que aumenta la liberación y depleta los almacenes de DA recién sintetizada, no sólo causaba catalepsia sino que administrada al humano reproducía los síntomas de la enfermedad: aquinesia, rigidez y temblor (54). Los modelos animales han jugado un papel muy importante en el estudio de la neuropatología y la neurofarmacología asociadas a la enfermedad (122). En particular dos neurotoxinas han sido de gran utilidad: la 6-hidroxi-dopamina (6-OHDA) y la 1-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina (MPTP) (65,69,116). Estas toxinas destruyen neuronas dopaminérgicas aunque otros elementos neuronales también se dañan inevitablemente debido a lesión inespecífica. Animales con lesiones producidas por la administración de neurotoxinas muestran aquinesia, catalepsia, déficits en la integración sensoriomotora y pérdida de conductas motivadas como comer y beber (77,117). La 6-OHDA puede ser administrada unilateralmente, produciendo disfunciones neurológicas y asimetrías posturales similares a las observadas en el hemiparkinsonismo (49). Este tipo de lesión unilateral no produce déficits en la ingesta de agua y alimentos lo cual reduce la necesidad de cuidado postoperatorio intensivo.

El impacto del MPTP administrado a primates no humanos es particularmente importante por la similitud en los déficits motores observados en pacientes parkinsonianos (16). Sin embargo, no hay modelo animal que a la fecha reproduzca todos los síntomas de la enfermedad y es más, existen marcadas diferencias entre los modelos y la enfermedad. Por ejemplo, con el uso de neurotoxinas se produce la lesión total en corto tiempo y por lo tanto no se reproduce el proceso neu-

rodegenerativo gradual que ocurre en el paciente. Además, rara vez el enfermo muestra signos de remisión, mientras que animales con lesión producida por neurotoxinas tienden a recuperarse, a menos de que la lesión de la SN sea total (121). Otra distinción implica especificidad: las lesiones inducidas por toxinas destruyen la vía principal implicada en el síndrome clínico (vía nigroestriada), pero no producen toda la neuropatología asociada a la enfermedad, la cual abarca a otras estructuras del sistema nervioso central.

4. Sistemas dopaminérgicos ascendentes

Desde la primera descripción de las proyecciones dopaminérgicas ascendentes nigroestriada, mesolímbica y tuberoinfundibular hace casi 30 años (31), han sido descritas otras vías dopaminérgicas y se ha demostrado la presencia en ellas de péptidos, como la colecistoquinina (CCK), colocalizados con la DA (52).

4.1. Vía nigroestriada

El sistema nigroestriado se origina en la SN, principalmente en la zona compacta (grupo A9). En el humano, las neuronas dopaminérgicas son multipolares, están pigmentadas y su árbol dendrítico se extiende ventralmente hacia la zona reticulada de la SN. La liberación dendrítica de DA regula la actividad de estas células. Los axones que salen de la SN entran al haz del cerebro medio anterior y a nivel del núcleo entopeduncular penetran a la cápsula interna. El núcleo caudado y el putamen (cuerpo estriado), reciben la inervación más profusa. Colaterales de estos axones también terminan en el globo pálido y en el núcleo subtalámico. La gran mayoría de las células ramifican sus terminales; sólo algunas terminan en regiones delimitadas que han sido denominadas islas o estriomas. Existe una precisa organización topográfica en el sistema nigroestriado en la dirección mediolateral y anteroposterior. La vía es fundamentalmente ipsilateral con un número menor de fibras cruzadas. Un componente menor de esta vía se origina en la extensión caudal y dorsolateral de la SN, el área 8 mesencefálica. Estas células se conectan principalmente con la región ventral del putamen.

En la SN (principalmente las regiones medial y lateral) se encuentra una subpoblación neuronal que contiene colecistoquinina. Su función aún se desconoce.

Varias vías convergen en la SN: entre las más notables está la GABAérgica proveniente del cuerpo estriado y el globo pálido. Algunas de las fibras estriado-nigrales también contienen sustancia P y dinorfina. Estas fibras terminan fundamentalmente en la región reticulada de la SN. Además, las células de la SN están inervadas por terminales que contienen neurotensina. Otra entrada importante proviene del rafe dorsal y contiene serotonina (37).

4.2. Vía mesolímbica

La vía mesolímbica se origina en el área ventrotemporal mesencefálica y en la porción medial de la

SN, y se proyecta al núcleo *accumbens*, al tubérculo olfatorio y a la región dorsal del núcleo intersticial de la estria medular. Esta vía también viaja por el haz del cerebro medio anterior. La proyección al núcleo *accumbens* está organizada topográficamente.

La región llamada estriado dorsal está inervada en su sección medial por la corteza prefrontal y por la corteza sensorial, y en su sección lateral por la corteza motora. La región llamada estriado ventral está inervada por la corteza piriforme, la corteza amigdalina y la corteza entorrinal. El estriado dorsal se conecta con el pálido ventral (región ventral del globo pálido) el cual se relaciona a su vez con el núcleo dorsomedial del tálamo. Este núcleo talámico proyecta a la corteza prefrontal. Esta vía de salida utiliza GABA y encefalinas como sus neurotransmisores. El globo pálido proyecta a los núcleos ventrolateral y ventral anterior del tálamo los cuales envían a su vez fibras a la corteza motora.

Células principalmente GABAérgicas en el estriado ventral y en el hipotálamo y área preóptica proyectan al área ventrotegmental del mesencéfalo (área 10). Una subpoblación del núcleo ventromedial del mesencéfalo contiene colecistoquinina colocalizada con DA. La región ventral del núcleo *accumbens* y el tubérculo olfatorio reciben inervación de esta región. Otro subgrupo celular contiene neurotensina. El significado funcional de esta heterogeneidad celular está aún en investigación (37).

4.3. Vía mesocortical

Otra proyección del área ventrotegmental mesencefálica termina en el *septum* (principalmente núcleo lateral) y en varias regiones límbicas como la corteza amigdalina, el hipocampo y la corteza prefrontal (regiones vecinas a la rodilla del cuerpo caloso). Algunas fibras se extienden también al núcleo olfatorio anterior y al bulbo olfatorio.

4.4. Vía mesotalámica

Esta vía se origina en el área ventrotegmental mesencefálica (área 10). Los axones llegan al tálamo a través del fascículo retroflexo y terminan en la porción lateral y medial de la habénula.

4.5. Implicaciones clínicas

La vía nigroestriada es sin lugar a dudas la más afectada en esta enfermedad; sin embargo, se empieza a acumular evidencia sobre la posible participación de las vías mesolímbica y mesocortical en la neuropatología de la EP.

Recientemente estudios en tejido *postmortem* de pacientes con EP han reportado daño a porciones específicas de la SN asociadas a diferentes alteraciones en la función. La SN aunque destruida en su gran mayoría, parece estar más afectada en la porción lateral y ventral, lo que trae como consecuencia, gracias a su topografía, una pérdida de la inervación dopaminérgica en las porciones caudales y laterales del putamen

(43, 89). Cuando se observa dañada la región medial de la SN (además de la lateral) se reportan signos de demencia (89).

En otros estudios se ha reportado que la pérdida de neuronas dopaminérgicas en el área 8 se asocia con temblor mientras que la pérdida masiva de neuronas en las vías nigroestriatal y mesolímbica resultan en akinesia y rigidez sin temblor (51).

5. Receptores dopaminérgicos

Como hemos visto, la DA ha adquirido una relevancia clínica a partir del descubrimiento de su presencia en concentraciones importantes a nivel de los ganglios basales y de su disminución en el estriado de enfermos parkinsonianos. Un dato confirmatorio fue la mejoría experimentada por estos pacientes después de la administración de L-DOPA, aminoácido precursor de la DA.

Avances recientes en las técnicas anatómicas y de biología molecular han permitido definir con mucho más detalle la distribución de núcleos y vías dopaminérgicas así como la existencia de varios subtipos de receptor. Esta heterogeneidad arroja luz sobre las bases funcionales de las diversas acciones reportadas para este neurotransmisor.

5.1. Metabolismo de la DA

5.1.1. Síntesis - La DA depende para su síntesis del aporte exógeno de tirosina y de su transporte a través de la barrera hematoencefálica (BHE).

La tirosina es hidroxilada hacia L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA) por la tirosina hidroxilasa (TH) y ésta convertida a DA por la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos. El paso limitante de la síntesis se encuentra a nivel de la TH. Esta enzima puede ser regulada en 4 niveles:

- competencia entre las catecolaminas, como inhibición por producto final, con la tetrahidrobiopterina (BH-4), cofactor de la TH,
- disponibilidad intracelular de BH-4 y, en particular, de su forma fosforilada,
- autoreceptores presinápticos, cuya activación regula la síntesis y liberación de DA. Este nivel es relevante para la farmacología de los sistemas dopaminérgicos,
- a nivel estriatal, el aumento en la frecuencia de descarga neuronal incrementa la activación de TH.

Recientemente se reportó la estructura genómica y la localización cromosómica (banda 7p12.1-p12.3) de esta enzima en el humano (111).

Por otra parte, la L-DOPA puede metabolizarse directamente hacia 3-O-metil-DOPA (3-OMD) por la catecol-O-metil-transferasa (COMT), y ésta hacia el ácido 3-metoxi-4-hidroxifenilacético. Esta vía alterna es importante desde el punto de vista terapéutico, pues la 3-OMD compite con la L-DOPA a nivel del transportador sangre-cerebro, además de que ésta O-metilación contribuye a disminuir la vida media de la L-DOPA.

Como veremos después, se están ensayando inhibidores de la COMT como coadyuvantes en el tratamiento de la EP.

5.1.2. Liberación - Como para otros neurotransmisores, la liberación de DA parece efectuarse mediante la entrada de calcio a la terminal, iniciada por la llegada del impulso nervioso y por el patrón de dicha descarga (i.e. descargas en ráfagas inducen mayor liberación que potenciales de acción únicos) (74). Se ha visto que la cantidad basal de DA en dialisados estriatales está determinada por la actividad electrofisiológica de las neuronas dopaminérgicas nigroestriadas (62). Por otra parte, la activación de autoreceptores disminuye la liberación, mientras que los antagonistas de este receptor la aumentan.

5.1.3. Recaptura (uptake)- Se ha identificado un transportador para la DA que funciona bidireccionalmente dependiendo del gradiente de concentración del neurotransmisor. Este transportador juega un papel importante en la inactivación y reciclado de la DA y constituye un sitio importante de acción farmacológica (la cocaína debe su efecto, en parte, a la inhibición de la recaptura de las CA). A este respecto, dos grupos distintos de investigadores reportaron, en el mismo número de la revista *Science*, la clonación y expresión de un transportador a la DA sensible a la cocaína que, curiosamente, comparte algunas de las características de los transportadores para el GABA y la noradrenalina (63,105).

5.1.4. Metabolismo - Una vez liberada, la DA es inactivada ya sea después de su recaptura a la terminal o desde el espacio extrasináptico. En el primer caso, la inactivación es realizada por la monoaminoxidasa (MAO) hacia ácido dihidroxi-fenilacético (DOPAC), mientras que fuera de la sinapsis, ésta se realiza por la COMT y por otra MAO hacia ácido homovanílico (HVA). El HVA es el principal metabolito de la DA a nivel cerebral, y se ha utilizado su determinación en el líquido cefalorraquídeo (LCR) como índice de actividad dopaminérgica. En la EP y en el modelo primate del MPTP se ha encontrado una disminución de HVA en el LCR de enfermos y animales.

5.2. Sitios de acción farmacológica en la neurona dopaminérgica

En el contexto de la terapéutica de la EP, podemos clasificar a los receptores que pueden ser influidos por fármacos dopaminérgicos en dos grupos (25):

- receptores en células no dopaminérgicas, a los que nos referiremos como *receptores postsinápticos* y que se activan por la liberación de DA a partir de una neurona dopaminérgica, y
- receptores presentes en la célula dopaminérgica, conocidos como *autoreceptores*.

Los receptores postsinápticos a la DA se han clasificado clásicamente en dos subtipos: D1 y D2.

En el estriado, estos receptores regulan la actividad de la vía nigroestriada a través de retroalimentación usualmente negativa (60). La ocurrencia de estos receptores aumenta en casos de lesión de dicha vía (por

ejemplo, después de lesiones con 6-OHDA) o de exposición crónica a antagonistas dopaminérgicos. A la inversa, los tratamientos prolongados con agonistas producen disminución en la sensibilidad de dichos receptores a la DA.

Los autoreceptores pueden encontrarse en cualquier parte de la neurona dopaminérgica. A nivel del soma o de terminales somato-dendríticas, estos receptores se comportan como de tipo D2 y exhiben también super o subsensibilidad después de administración crónica a antagonistas o agonistas dopaminérgicos, respectivamente. Los autoreceptores se desensibilizan más rápidamente que los receptores postsinápticos y este hecho podría tener relación con el fenómeno del "on-off" de enfermos con EP sometidos a L-DOPA por largo tiempo.

Se puede subdividir a los autoreceptores de acuerdo a la función neuronal con la que se relacionan: síntesis, liberación o regulación de la frecuencia de descarga de la neurona dopaminérgica. No se sabe aún si se trata de varias formas de la misma proteína o de variedades estructurales de un mismo receptor (106).

Una de las diferencias principales entre los receptores postsinápticos y los autoreceptores radica en que estos últimos son 5 a 10 veces más sensibles a los efectos de la DA y de la apomorfina que los primeros. La consecuencia práctica es que niveles bajos de agonistas dopaminérgicos estimulan más a los autoreceptores, y que para lograr una activación de receptores postsinápticos se requieren concentraciones más altas de agonistas.

Recientemente se han sintetizado antagonistas específicos de los autoreceptores, los cuales tienen como efecto neto la estimulación de la transmisión dopaminérgica (25).

La clasificación de los receptores a la DA en dos subtipos, se estableció originalmente de acuerdo a su capacidad de estimular (D1) o inhibir (D2) a la adenilato ciclasa. Los efectos sobre esta enzima están mediados por segundos mensajeros de la superfamilia de proteínas G. Un aumento en la concentración intracelular de AMP cíclico (por activación de los receptores D1) conduce, entre otros efectos, a la fosforilación de proteínas que han sido activadas a través de calmodulinas o cinasas. Una de estas proteínas, presente en células dopaminérgicas, es la llamada DARRP-32, utilizada ampliamente por el grupo de Greengard para identificación (por inmunohistoquímica) y estudio de los procesos intracelulares de regulación (48).

Así, el receptor D1 interactúa con el complejo Gs (s por *stimulation*) para activar a la adenilato-ciclasa, mientras que el receptor D2 interactúa con el complejo Gi (*i* por *inhibitory*) para inhibir la producción de AMP cíclico (61,110).

5.3. Farmacodinamia de los receptores dopaminérgicos

Las alteraciones anatómicas (v.g. destrucción de la vía nigroestriada) o farmacológicas (v.g. exposi-

ción crónica a antagonistas dopaminérgicos) inducen aumento en la densidad de los receptores a la DA así como una hipersensibilidad de denervación cuando se administran agonistas de este receptor (70). Esta hipersensibilidad se ha correlacionado con las disquinesias tardías observadas con los neurolepticos. En casos de EP bajo tratamiento con L-DOPA, las alteraciones en la densidad de receptores parecen corregirse.

5.4. Biología molecular de los receptores dopaminérgicos

A partir de la clonación del receptor β -adrenérgico en 1986, se observó la similitud que existía entre éste y la rodopsina (receptor retiniano), y dado que ambos receptores interactúan con la familia de proteínas G, se pensó que los receptores ligados a estas proteínas podrían pertenecer a una familia de genes comunes. Se vió que los receptores asociados a las proteínas G compartían 3 características estructurales: 1) siete regiones hidrofóbicas, 2) cerca de dos docenas de residuos aminoácidos conservados, algunos de los cuales pueden ser blancos de cambios post-traduccionales, y 3) un grado significativo de similitud de la secuencia de péptidos y nucleótidos (23,24,42,106).

Esta homología fue aprovechada ingeniosamente para identificar otros receptores ligados a proteínas G. Utilizando como sonda la secuencia que codificaba para el receptor β -adrenérgico, se identificaron 90 clonas positivas, de las cuales cerca de 20 fueron caracterizadas y parcialmente secuenciadas. Entre estas

clonas, se identificaron aquellas que codificaban para el receptor β 1-adrenérgico de la rata, el receptor serotoninérgico 1A (5-HT1A), el receptor muscarínico 4 y una clona que se le denominó RGB-2, más tarde identificada como la del receptor dopaminérgico tipo 2 (D2), todo esto en artículos aparecidos entre 1988 y 1989 (24). Estos hallazgos cambiaron profundamente la concepción existente sobre la diversidad de receptores dopaminérgicos. Poco tiempo después (1989-1990), y utilizando técnicas de cernimiento de bibliotecas de ADN complementario o empleando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se descubrió en ocho laboratorios distintos la existencia de dos tipos de receptor D2 en tejido humano, bovino y de roedor. Estas dos formas difieren en 29 residuos aminoácidos. La forma corta (D2S) es la descrita originalmente, mientras que la larga (D2L) es nueva. Ambas parecen provenir del mismo gene, derivadas por *splicing* alternativo y compartir la misma farmacología.

Más recientemente se han identificado dos subtipos más de receptor D2, a los que se han denominado D3 y D4. El receptor D3 muestra características diferentes a los previos en su localización (altas concentraciones en estructuras límbicas, bajas en el estriado y ausente en la hipófisis) y en su afinidad por el agonista dopaminérgico quinpirol (cerca de 100 veces más sensible que los D2L y D2S). Se ha visto también colocalización (presencia en la misma terminal presináptica) con el receptor D2 en terminales dopaminérgicas de la SN y del área tegmental ventral.

El gene del receptor D4 muestra alta homología con los receptores D2 y D3 humanos. Su perfil farmacológico recuerda al de los receptores D2 y D3, aun-

CUADRO 1
Receptores dopaminérgicos clonados

Receptor	D1	D2	D3	D4	D5
AA humano	446	414-443	400	387	477
Rata	446	415-444	446	—	475
Presencia de intrones	No	Si	Si	Si	No
Exones	1	6	6 (rata)	5	1
% de identidad (secuencia de AA)	100	44 100	41 75 100	41 52 51 100	—
Cromosoma humano	5q35.1	11q22-23	3p13.3	11p	4p15.1-16.1
Acoplamiento con proteína G	Si	Si	?	Si	—
Activación de AC	+	-	-(?)	-(?)	+
Distrib. de RNAm (kB)	Caudado-putamen, accumbens, b. olfatorio (4.2)	Como el D1 (2.9)	Hipotálamo, accumbens, bulbo olfatorio (8.3)	Corteza frontal, mesencéfalo, amígdala, médula (5.3)	hipocampo, hipotálamo (3.0-3.7)
Farmacol (Kd en nM)					
Afinidad por Dopamina	D _{1A} = 2300-12000 D _{1B} = 3 900	alta = 2.8-474 baja = 1 705-2 490	25-27 9.8	28-450 5.1	228-235 48-151
Haloperidol	27-203	0.45-1.0	180	9	250-336
Clozapina	141-343	56-138	0.6	0.08	4 500
Espiperona	220-2 600	0.03-0.07	25	52	11 000-29 000
Sulpiride	20 400-21 210	4.8-46	20	4.1	152-363
Apomorfina	210-680	24			

que su afinidad por la clozapina (antipsicótico atípico) es una orden de magnitud más alta. Comparando las porciones transmembranales del receptor D4, se encontró una identidad de 41%, 52% y 51% con las de los receptores D1, D2 y D3 respectivamente (cuadro 1). El receptor D4 se distribuye particularmente en el sistema mesocorticolímbico, más que en el nigroestriado. Este último dato explica, en parte, los efectos antipsicóticos de la clozapina y la ausencia de efectos colaterales a nivel motor.

Van Tol y cols. (118) han diferenciado 5 variantes genéticamente determinadas del receptor D4, las cuales difieren en el número de repeticiones de una secuencia de 48 pares de bases que codifican los aminoácidos de la tercera asa citoplásmica del receptor.

También se han descrito subvariedades de receptor D1. Recientemente se ha clonado un gene que codifica a una proteína de 477 aminoácidos que muestra una alta homología con el receptor D1 clonado. Este subtipo de receptor D1, llamado D5, posee un perfil farmacológico similar al del D1 pero presenta una afinidad 10 veces superior por la DA. Como en el caso del receptor D1, la estimulación del receptor D5 estimula la adenilato ciclasa. El receptor D5 se localiza en las neuronas de áreas límbicas pero no se encuentra en la glándula paratiroides, el riñón o las adrenales (28). El grupo de Civelli ha reportado la existencia de múltiples genes para el receptor D5 humano (44), lo cual apunta a que en el futuro cercano puedan aparecer otros subtipos de receptor a la DA con codificación múltiple (ver revisiones recientes en 23, 42, 106).

Estas diferencias estructurales en la composición (codificación genética) de los receptores dopaminérgicos pueden explicar, al menos en parte, las variaciones individuales en la respuesta a fármacos dopaminérgicos.

5.5. Elementos neuroquímicos en la enfermedad de Parkinson

La pérdida de terminales dopaminérgicas nigroestriadas acarrea la desaparición concomitante del transportador de la DA. Por lo mismo, todos aquellos estudios (i.e. la tomografía por emisión de positrones -PET-) que utilizan marcadores de este transportador (v.g. cocaína, nomifensina, mazindol, etc.) muestran su pérdida a nivel estriatal. Los cerebros de enfermos parkinsonianos muestran también la pérdida de otros neurotransmisores de carácter peptídico: somatostatina, neurotensina, sustancia P, encefalinas, colecistoquinina, etc. Esto implica que la EP no puede ser considerada exclusivamente como un síndrome de deficiencia dopaminérgica nigroestriada. La interacción entre los neurotransmisores y los procesos plásticos implicados en su regulación es aún desconocida en cerebros carentes de uno de sus componentes, en este caso, la DA.

A partir de los hallazgos de deficiencia dopaminérgica, la estrategia de intervención farmacológica se ubica a diferentes niveles: aporte aumentado de sustrato enzimático, agonistas dopaminérgicos directos o indirectos, administración de inhibidores metabólicos

(inhibidores de la monoaminoxidasa -MAO- o de la COMT) o inhibidores de la recaptura. Hasta la fecha, el tratamiento más eficaz ha sido el de la L-DOPA.

Aquí trataremos la neurofarmacología básica de la EP. Sin embargo, no podemos dejar de mencionar datos recientes que tendrán, sin duda alguna, repercusiones a nivel clínico. Por ejemplo, se ha mostrado que los agonistas dopaminérgicos inducen activaciones selectivas de la expresión de los llamados genes tempranos inmediatos (*immediate early genes -IEG*) tanto en la matriz como en los estriomas estriatales (91). Estos genes codifican proteínas que tienen influencia directa sobre el ADN y, por lo tanto, influyen en la expresión y regulación genéticas (8,78).

Anticuerpos contra la familia de los protooncogenes *c-fos* han permitido desarrollar técnicas inmunohistoquímicas para la identificación de los sitios que se activan en determinados estados funcionales, normales y patológicos. Así, se ha observado una activación de los IEG en ratas en las que se ha administrado apomorfina o agonistas específicos de receptores D1 y D2 después de lesiones inducidas por 6-hidroxidopamina (6-OHDA).

La pérdida de las neuronas dopaminérgicas resulta en una elevación en el número de receptores postsinápticos y en una supersensibilidad por denervación a los agonistas dopaminérgicos. Esta supersensibilidad es más prolongada en los animales (116), mientras que en tejido *postmortem* de pacientes sometidos a terapia sustitutiva con L-DOPA, sólo se observa en las etapas iniciales y medias de la enfermedad (96). Tanto en modelos animales como en tejido *postmortem*, se ha observado que la severidad de las alteraciones neurológicas se correlaciona con la pérdida de inervación dopaminérgica (121). Es asombroso que sujetos con una pérdida neuronal en la SN del 60-80% no muestren alteraciones neurológicas aparentes. De hecho el diagnóstico de la enfermedad en etapas iniciales puede ser difícil ya que el examen neurológico por lo general es insensible a alteraciones producidas por la lesión, hasta que la degeneración es extensa.

Se ha propuesto que las neuronas dopaminérgicas remanentes son capaces de mantener la función que normalmente mantiene la vía nigroestriatal completa. Pero se propone que no es simplemente debido a una redundancia en el sistema, sino a mecanismos activos de compensación que ocurren en el estriado, incluyendo adaptaciones neuroquímicas como las mencionadas anteriormente (para una revisión más extensa de los procesos implicados en la compensación funcional, ver 14). Como parte de esos mecanismos se propone un aumento en la frecuencia de descarga de las neuronas residuales, un subsecuente aumento en la síntesis de DA y una disminución en la inactivación del neurotransmisor debido a una saturación del transporte de alta afinidad a la DA. Como resultado se debe observar un aumento en la concentración de DA en el espacio extracelular la cual debe difundirse a distancias mayores debido a la degeneración terminal y la resultante pérdida de sitios de recaptura (120). A la fecha este modelo ha sido confirmado en todos sus aspectos (1,3,122), excepto el aumento de la actividad de las células dopaminérgicas subsecuente a la lesión

(53) y por razones de imposibilidad técnica, a la fecha, la difusión del neurotransmisor a distancias mayores. Sin embargo, evidencias indirectas indican que la liberación de las terminales residuales se encuentra aumentada en animales lesionados parcialmente y que esta liberación se aumenta con la administración de nomifensina, inhibidor de la recaptura (108). Quizá el aumento observado se debe en parte a una disminución en la velocidad con que la DA es retomada del líquido extracelular.

Este modelo (120) parece estar apoyado también por la cuantificación de la densidad de los sitios de recaptura. Si en tejido *postmortem* del caudado y putamen de sujetos con EP se miden los sitios de recaptura utilizando cocaína, nomifensina o GBR 12935 radiactivos, se observa una reducción del 20-60% la cual parece no correlacionarse con la marcada pérdida en el contenido del neurotransmisor (> 90%) (83). Recientemente Seeman y Niznik (100) proponen que tal discrepancia no existe, que tanto el transportador como la DA se encuentran disminuidos en igual proporción siempre y cuando se midan en muestras de tejido purificado. Ya que el transportador de DA es una proteína asociada a la membrana, puede ser aislada al pasarla por una columna de aglutinina del germen de trigo. Sus datos revelan una total pérdida del transportador de DA en tejido de pacientes parkinsonianos, comparados con tejido obtenido de sujetos normales.

Las densidades de receptores D1 y D2 se encuentran aumentadas en tejido *postmortem* de pacientes parkinsonianos que murieron bajo tratamiento con L-DOPA. Recientemente se han realizado estudios en pacientes con tomografía por emisión de positrones (PET) los cuales no han aportado resultados claros; por ejemplo Rutgers y col. (93) no encontraron cambios en los receptores D2 marcados con metil-espiperona radiactiva en 6 pacientes, mientras que Perlmutter y col. (84) encontraron un aumento del 40% en el marcaje en un paciente. Es posible que las densidades elevadas de receptores dopaminérgicos D1 y D2 puedan explicar la supersensibilidad por denervación a los agonistas dopaminérgicos (10, 70). Con la terapia sustitutiva con L-DOPA las densidades de los receptores regresan a niveles normales (99); esto pudiera explicar por qué después de un tratamiento prolongado con la L-DOPA este pierde efectividad (33).

6. Otros neurotransmisores implicados

Reportes recientes enfatizan, cada vez con más frecuencia, la necesidad de considerar que otros núcleos y sistemas de neurotransmisores se encuentran también implicados en la enfermedad de Parkinson y que las alteraciones encontradas no se ubican únicamente en sistemas motores.

Además de examinar en modelos animales las consecuencias del daño de la vía nigroestriada, se han estudiado los efectos producidos por una lesión en otras proyecciones dopaminérgicas ascendentes y de vías noradrenérgicas y serotoninérgicas. La lesión de las proyecciones dopaminérgicas mesolímbicas por lo general altera los componentes motores relacionados

con la conducta motivada. Animales con lesión en áreas límbicas se mueven normalmente, pero no muestran conducta de exploración. Lesiones de la vía dopaminérgica hacia la corteza prefrontal producen desinhibición conductual que se manifiesta en un aumento en la conducta espontánea, aumento a la respuesta a señales externas y mayor número de errores en una tarea de alternación. Basados en estos estudios se ha concluido que algunos de los síntomas de alteración intelectual y emocional que se presentan en el Parkinson pueden resultar del daño en otras proyecciones dopaminérgicas ascendentes además de las estriatales. Sin embargo este es todavía un tema en discusión (76,86). Las lesiones de vías no-dopaminérgicas también pueden acompañar al parkinsonismo. Aunque la contribución de tal daño a la sintomatología de la enfermedad ha sido explorada en estudios *postmortem*, algunas investigaciones en animales indican que los problemas neurológicos mayores no se presentan al lesionar vías no-dopaminérgicas. Sin embargo se postula que este tipo de lesión pueda estar ligada a otros síntomas menos obvios pero también asociados a la enfermedad.

6.1. Noradrenalina

Las lesiones de la vía noradrenérgica que se origina en el *locus coeruleus* y proyecta a la corteza reducen la atención, disminuyen la capacidad de aprender y de responder en condiciones de alto estrés; éstas y otras observaciones han llevado a sugerir que este sistema está involucrado en la respuesta a situaciones de emergencia, en procesos de vigilancia y de atención selectiva (4,41,57,104). Quizá el daño en las proyecciones noradrenérgicas observado en la EP pueda estar relacionado con una disminución en la capacidad intelectual, incluyendo una bradifrenia (2) y la disminución de la capacidad para responder al estrés (98).

6.2. Serotonina

La lesión de las neuronas serotoninérgicas produce hiperactividad, conducta agresiva, facilitación del aprendizaje de respuestas que implican aversión y aumento en la ingesta de alimentos. Estos resultados han llevado a proponer que la disminución en la actividad serotoninérgica observada en pacientes con EP (45, 59) bien puede ser compensadora para reestablecer un equilibrio en lugar de contribuir a exacerbar los déficits neurológicos (66).

6.3. Acetilcolina (Ach)

Las enfermedades de Parkinson y de Alzheimer han sido consideradas tradicionalmente como alteraciones separadas. Sin embargo recientemente se han presentado evidencias a favor de un traslapamiento de las dos alteraciones (15, 29, 113). La innervación colinérgica proveniente del núcleo basal de Meynert y la vía dopaminérgica mesocortical parecen interactuar a nivel postsináptico en la corteza cerebral. Por ejemplo, la lesión del núcleo basal de Meynert no sólo disminuye el contenido de Ach en la corteza, sino que también

cambia las concentraciones de DA tanto en la corteza como en el estriado, lo que refleja interacciones funcionales indirectas entre los dos sistemas (50). También se han reportado cambios en marcadores colinérgicos en la enfermedad de Parkinson como la reducción en la actividad en la colinaacetil transferasa en pacientes con o sin demencia establecida clínicamente. De hecho se observa una correlación negativa entre los síntomas de demencia y la actividad de la enzima (85,92). De igual manera, se ha observado una correlación negativa entre la pérdida de receptores nicotínicos y el grado de demencia del paciente parkinsoniano (88). Sin embargo, aún en estadios avanzados de la EP no se observan los síntomas clásicos asociados a la enfermedad de Alzheimer como afasia, agnosia y apraxia. Se ha propuesto que el sistema colinérgico se degenera en ambas enfermedades, pero que la expresión de receptores nicotínicos y muscarínicos subsecuente a la lesión se afecta de manera diferencial. Por ejemplo, una correlación positiva entre la proporción de receptores muscarínicos *versus* nicotínicos y el grado de demencia sólo se observa en la EP (89).

6.4. Sustancia P

Recientemente, utilizando técnicas inmunohistoquímicas en tejido *postmortem*, se observó que también se encuentran lesionadas neuronas postganglionares que contienen sustancia P en el núcleo motor dorsal del vago (45). Quizá la degeneración de estas neuronas pueda explicar la peristalsis disminuida y la dilatación del esófago reportada en pacientes con EP (73). Estos resultados confirman una vez más que la EP se asocia a una degeneración progresiva de varios núcleos en el sistema nervioso. En el futuro, el diseño de nuevas terapias tendrá que considerar estos factores, aunque quizá será más benéfico aún el encontrar cuál es la etiología de la enfermedad para contribuir a su prevención.

7. Alteraciones secundarias en la neurotransmisión

Aunque muchos de los cambios neuropatológicos observados en la enfermedad de Parkinson son reflejo de una degeneración neuronal primaria de la vía dopaminérgica que inerva el caudado, putamen y globo pálido, muchos otros pueden ser también explicados como respuestas secundarias a tal lesión. En el núcleo caudado se encuentran en concentraciones variables, pero por lo general altas, la mayor parte de los neurotransmisores conocidos a la fecha. No es de extrañar, por lo tanto, que en ausencia de la inervación dopaminérgica se alteren los niveles de algunos neurotransmisores. Dado que estos neurotransmisores a su vez están implicados en la regulación de la conducta, movimiento, memoria y otras funciones estriatales, cualquier desequilibrio se refleja en alteraciones funcionales (38).

7.1. Neuropeptidos

En el tejido *postmortem* del núcleo caudado y del putamen de pacientes parkinsonianos que muestra una disminución mínima en la concentración de DA de

más del 80%, se observa una reducción significativa en los niveles de meta-enkefalina y de sustancia P. Por el contrario, los niveles de dinorfina no se encuentran alterados (7,107). Todavía está en investigación la participación de estos transmisores en la expresión de la enfermedad. Quizá la modificación farmacológica de estos sistemas peptidérgicos sea importante para el diseño de estrategias terapéuticas en el futuro.

7.2. Acetilcolina

En el cuerpo estriado la relación entre las concentraciones de DA y de Ach ha sido considerada de gran importancia para el control de la actividad motora. Se ha propuesto que un desequilibrio a favor de la Ach está asociado con la EP. Los síntomas de la enfermedad pueden reducirse ya sea elevando los niveles de DA o disminuyendo los de Ach. En el estriado la relación entre estos dos neurotransmisores ha sido estudiada intensamente ya que previamente el tratamiento de la EP se basaba en la administración de antagonistas a la Ach. Las bases anatómicas para una interacción directa entre terminales de fibras dopaminérgicas y neuronas colinérgicas ha sido controvertida. Recientemente se ha demostrado una relación directa entre ambas (21,67). El estriado contiene un denso plexo de axones colinérgicos y terminales provenientes de neuronas locales (interneuronas) (112). Las especializaciones sinápticas con elementos neuronales son siempre de tipo simétrico, independientemente de la región postsináptica con la que se haga contacto (32). Al tñir terminales colinérgicas con histoquímica para la acetilcolinesterasa y células estriatales con impregnación de Golgi, se observa que las terminales colinérgicas terminan no sólo en el soma y las dendritas cercanas al soma, sino también en regiones distales del árbol dendrítico y en espinas dendríticas (13,56). Estas células con espinas dendríticas son las más frecuentes en el estriado y no se indentifican como colinérgicas, sino más bien están asociadas con GABA y neuropeptidos. Aunque no existiera una relación directa entre las terminales colinérgicas, dopaminérgicas y glutamatergicas que convergen en espinas dendríticas de células estriatales (36,56), su cercanía podría explicar un control presináptico a distancia (39, 40). En el estriado, la DA inhibe tónicamente la liberación de Ach (71) y la Ach aumenta los niveles de DA (87). Además se ha demostrado que tanto la DA como la Ach pueden afectar su propia liberación al activar sus propios auto-receptores (22, 60). Como consecuencia de la interacción entre DA y Ach, la descarga eléctrica de las células estriatales puede cambiar y modular a su vez otras estructuras de los ganglios basales.

7.3. GABA

Con lesiones de la vía nigroestriatal, que depletan las concentraciones de DA en cantidades mayores al 85%, se observa que la actividad de la enzima implicada en la síntesis de GABA, la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), aumenta significativamente y se mantiene elevada varios meses después de la lesión (94). Este aumento en la actividad enzimática refleja

cambios secundarios que ocurren en el estriado como resultado de la lesión de la vía dopaminérgica que lo inerva. Si se considera que la actividad eléctrica de las neuronas del cuerpo estriado -y su modulación por la transmisión dopaminérgica- se expresa funcionalmente a través de relevos en otras estructuras (i.e. globo pálido, núcleo entopeduncular, SN), entonces resulta importante saber también cómo se altera la neurotransmisión en esas áreas. A este respecto la transmisión GABAérgica ha sido la más estudiada. Cuatro semanas después de una lesión de la vía nigroestriatal, la actividad de la GAD se aumenta no sólo en el estriado sino también en el globo pálido y en la SN (102). Estos cambios en la actividad enzimática han sido correlacionados con un aumento en la liberación de GABA en el globo pálido (102, 103) y con un incremento en los niveles de mRNA al GAD en la SN (101). Estos resultados demuestran cómo la ausencia de neurotransmisión dopaminérgica no sólo altera la actividad de las neuronas gabaérgicas en el estriado, sino que produce una cascada de efectos en la actividad eléctrica, enzimática y genética en otras neuronas en los ganglios basales. Además se ha observado que las neuronas GABAérgicas de la SN (*pars reticulata*) se hipertrofian como consecuencia de la lesión de las células dopaminérgicas del área compacta (81). Se sugiere que tal aumento en tamaño celular puede reflejar cambios plásticos asociados a un incremento en la producción de GABA en áreas de proyección de la SN reticulada como son el colículo superior y el tálamo (79).

8. Neurofarmacología de la L-DOPA

8.1. Química - La L-DOPA se forma a partir de la l-tirosina como uno de los pasos en la síntesis de catecolaminas. La DA se sintetiza, como decíamos más arriba, por acción de la descarboxilasa de l-aminoácidos aromáticos (ver sección 5.1).

8.2. Propiedades farmacológicas - Los efectos de la L-DOPA son mínimos. Su acción terapéutica (y efectos colaterales) son debidos al producto de su descarboxilación, la DA. Menos del 5% de la L-DOPA administrada por vía oral llega al SNC, debido a la descarboxilación que sucede en la sangre. La administración de inhibidores de esta enzima permite disminuir la dosis oral requerida para obtener efectos centrales. Nos referiremos brevemente a los efectos sobre otros aparatos y sistemas.

8.2.1. Aparato cardiovascular - La DA producida en la sangre por conversión enzimática de la L-DOPA tiene efectos sobre los receptores alfa y beta-adrenérgicos, aunque su potencia es menor que las de otras catecolaminas (adrenalina, noradrenalina, isoproterenol). La DA puede también inducir la liberación de noradrenalina (NA) a partir de neuronas adrenérgicas periféricas. A este mecanismo se debe la estimulación cardíaca, por acción sobre los receptores β_1 -adrenérgicos. Algunos pacientes pueden presentar taquicardia transitoria, arritmias cardíacas y ligero aumento en la contractilidad del miocardio. El tratamiento crónico induce tolerancia a estos efectos, así como a la hipotensión ortostática observada en algunos casos.

La administración oral de L-DOPA a sujetos con insuficiencia cardíaca congestiva severa puede mejorar la contractilidad del miocardio y aumentar la diuresis.

8.2.2. Efectos metabólicos y endócrinos - La DA inhibe la secreción de prolactina, por su acción a nivel del sistema túbero-infundibular dopaminérgico. En la EP, la regulación hipotalámica de la adenohipófisis puede ser anormal (68) por lo que la liberación de hormona de crecimiento que se observa en sujetos normales en respuesta a la L-DOPA puede ser mínima o ausente en la EP.

8.3. Mecanismo de acción - La L-DOPA debe sus efectos terapéuticos a su conversión a DA en sujetos que presentan una deficiencia de este neurotransmisor. Se han encontrado en cerebros de sujetos con EP que han recibido altas dosis de L-DOPA hasta el momento del fallecimiento, concentraciones elevadas de DA en el estriado (5 a 8 veces más altas que en sujetos no tratados), lo cual indica que estos pacientes mantienen cierta capacidad de sintetizar y almacenar DA, así como actividad enzimática suficiente para restaurar, al menos en parte, los depósitos de DA perdidos. No se conoce con exactitud la localización de la enzima, y se ha sugerido que neuronas no dopaminérgicas y células gliales podrían participar en la conversión de la L-DOPA a DA (46).

La DA ejerce su acción farmacológica por la ocupación de receptores de las familias D1 y D2, en la forma descrita en la sección 5.2. A pesar de que el neurotransmisor ocupa ambos tipos de receptor, el efecto terapéutico parece deberse más a los D2.

8.4. Farmacocinética - La L-DOPA se absorbe rápidamente del tracto gastrointestinal por transporte activo. Su concentración máxima en plasma se alcanza entre 0.5 y 2 horas después de la ingestión. La vida media es de 1 a 3 horas.

El ritmo de absorción de la L-DOPA depende en gran medida del estado de la función gástrica: desde el grado de acidez hasta la presencia de alimentos. En esta última condición, la absorción puede disminuir hasta en un 30%.

Más del 95% de la dosis administrada de L-DOPA es descarboxilada en la mucosa gastrointestinal y en el plasma. De allí la utilidad de la administración concomitante de inhibidores de la enzima. La mayor parte del aminoácido administrado es transformado a DA y, de acuerdo a la localización celular, pequeñas cantidades de DA se transforman en noradrenalina y adrenalina. Los principales metabolitos son la DOPAC y el HVA, aunque se han encontrado cerca de 30 metabolitos más. Se ha descrito una aceleración en el metabolismo de la L-DOPA después de exposición crónica, quizás debida a inducción enzimática.

Cerca del 80% de la dosis administrada se excreta por la orina dentro de las primeras 24 horas que siguen a la administración. La DOPAC y el HVA representan aproximadamente el 50%. Una pequeña fracción de estos metabolitos puede detectarse en LCR. En terapia crónica, la relación DOPAC:HVA puede aumentar. Para más detalles sobre la farmacocinética de la L-DOPA, se puede consultar la revisión de Cedarbaum (20).

8.5. Efectos colaterales y toxicidad - Estos son relativamente frecuentes y dependen de la dosis administrada. Al inicio de la terapia pueden aparecer náusea y vómito. En cardiópatas, pueden aparecer arritmias. Después de la terapia crónica, se aprecia el desarrollo de movimientos anormales y de alteraciones psiquiátricas en un buen número de sujetos. Estos efectos adversos son reversibles al disminuir la dosis. Por lo anterior, es importante vigilar de cerca a enfermos con insuficiencia cardíaca, arritmias, enfermedad cerebrovascular oclusiva, trastornos afectivos o psicosis. Además, la suspensión brusca del tratamiento crónico puede producir la aparición de un síndrome maligno de tipo neuroléptico (hipertermia y rigidez muscular). Los efectos colaterales más frecuentes de la administración de L-DOPA incluyen molestias gastrointestinales, en particular las debidas a la estimulación directa del centro del vómito, localizado fuera de la barrera hematoencefálica, en el área postrema, y alteraciones cardiovasculares (arritmias, hipotensión postural).

De particular importancia son las disquinesias que aparecen después del consumo prolongado del L-DOPA. Aparecen en casi 80% de los pacientes, y consisten en movimientos coreoatetoides, balismo, distonía, mioclonus, tics y temblores. El control de los mismos es difícil, particularmente si se quiere mantener al mismo tiempo el efecto antiparkinsoniano del precursor.

También se han observado alteraciones mentales, más frecuentes en los sujetos que ya presentaban una patología psiquiátrica, de tipo depresivo, ansioso, confusional o alucinatorio. A diferencia de las disquinesias, éstas se pueden agravar con el uso de carbidopa.

Entre los problemas más serios de la terapia con L-DOPA se encuentra la disminución en la respuesta terapéutica y las fluctuaciones en el control del cuadro sintomático. La primera puede deberse ya sea al desarrollo de tolerancia o al carácter progresivo de la enfermedad, lo cual ha conducido a discutir la conveniencia de iniciar la terapia con L-DOPA lo más tarde posible. La controversia no se ha resuelto aún. El problema de los periodos "on-off" no se ha elucidado. El paciente puede presentar, en forma súbita y hasta varias veces al día, una completa desaparición de los efectos benéficos de la L-DOPA, los cuales vuelven a instalarse espontáneamente. Estas fluctuaciones pueden deberse a variaciones en las concentraciones séricas del aminoácido.

8.6. Interacciones con otros fármacos - Además de recibir medicación orientada específicamente a disminuir la sintomatología de la EP, el parkinsoniano está sujeto a la eventual exposición a otros fármacos. Ello implica interacción medicamentosa. Muchas de estas interacciones pueden ser predecidas si se conocen las características farmacocinéticas y los mecanismos de acción de las sustancias implicadas. Así, es posible anticipar cambios cuantitativos en la respuesta cuando se combinan fármacos que actúan sobre el mismo receptor o en casos de interferencia con la absorción del medicamento (e.g. cambios en el pH o en el tiempo de vaciamiento gástrico)

o con su metabolismo. En el caso de la L-DOPA, se ofrecen a continuación algunos ejemplos de interacciones medicamentosas que ilustran estos puntos:

- anticolinérgicos: pueden producir una disminución en la absorción gástrica al retardar el tiempo de vaciamiento gástrico;
- inhibidores de la MAO: se han reportado efectos cardiovasculares adversos graves (hiperpirexia y crisis hipertensivas) debidos al aumento en el almacenamiento y liberación de las catecolaminas;
- metildopa: puede provocar hipotensión aditiva y antagonismo de los efectos de la L-DOPA;
- fenotiazinas: pueden inhibir la respuesta terapéutica a la L-DOPA en la EP;
- reserpina: puede inhibir los efectos de la L-DOPA por depleción de DA.
- piridoxina: puede aumentar el metabolismo de la L-DOPA y por tanto, disminuir su acción terapéutica. Esta última interacción es importante, ya que dosis ligeramente por arriba de las recomendadas pueden disminuir significativamente los efectos terapéuticos de la L-DOPA. Y a la inversa: la piridoxina puede revertir rápidamente los efectos tóxicos de dosis altas de L-DOPA (excepto cuando se administra en combinación con antagonistas de la descarboxilasa pues éstos se unen a la enzima en el mismo sitio que la vitamina).

9. Inhibidores de la descarboxilasa

La administración concurrente de L-DOPA con un inhibidor periférico de la enzima que la cataboliza permite que una mayor proporción de la dosis administrada alcance los receptores dopaminérgicos centrales. En otras palabras, mayores concentraciones de L-DOPA en el plasma y una vida media más larga. Entre los inhibidores usados encontramos la *carbidopa* y la *benserazida*.

Las principales ventajas de la terapia combinada de L-DOPA con un inhibidor de la DOPA-decarboxilasa son: 1) la dosis óptima eficaz de L-DOPA puede disminuirse en un 75%; 2) se puede casi eliminar la náusea y el vómito producidos por estimulación dopaminérgica del centro de la emesis (piso del cuarto ventrículo); 3) la dosis de mantenimiento se alcanza más rápidamente pues no es necesario esperar a que se desarrolle tolerancia a los efectos periféricos de la DA; 4) se evita el antagonismo entre L-DOPA y la piridoxina; 5) el porcentaje de pacientes que responde y el grado de mejoría parecen ser mejores que con L-DOPA sola (17,119).

Sin embargo, también los efectos adversos de la L-DOPA pueden amplificarse como consecuencia de un aumento en su nivel y duración de efecto. Así, la aparición de movimientos anormales o de alteraciones mentales pueden presentarse antes que con L-DOPA sola.

10. Inhibidores de la transferasa

Otra alternativa que se investiga actualmente para elevar la vida media de L-DOPA (i.e. aumentar su bio-

disponibilidad) y disminuir la producción de 6-OMD, la cual, como hemos mencionado, compite con el aminoácido por el sitio del transportador que lo lleva de la sangre al cerebro, es la síntesis de inhibidores de la COMT. Algunos de estos agentes, como el RO 40-7592, parecen interferir con los efectos de la carbidopa, inhibidor de la descarboxilación de los aminoácidos aromáticos.

Actualmente se encuentran en ensayo clínico 3 inhibidores del COMT: la nitecapona, el Ro 477592 y el CGP 28014 (64).

11. Amantadina

Esta sustancia fue introducida a la clínica como agente antiviral y su efecto terapéutico en la EP fue descubierto en forma fortuita (97).

La amantadina es útil como tratamiento único en casos de EP leve. Comparada con la L-DOPA es menos eficaz pero ligeramente superior a los anticolinérgicos. Su efecto máximo toma algunos días para desarrollarse pero va perdiendo su eficacia gradualmente, después de más de 6 meses de tratamiento continuo. En enfermos bajo terapia con L-DOPA, es posible obtener una *mejoría suplementaria* en el control de los síntomas con la adición de amantadina, debido al efecto *sinérgico* de ambas sustancias.

La amantadina se absorbe rápidamente por vía oral. Los niveles máximos en el plasma se alcanzan de 1 a 4 horas después de la ingestión. Más del 90% de la dosis administrada se excreta por la orina, por lo que puede acumularse en sujetos con daño renal.

El mecanismo de acción de la amantadina implica efectos sobre receptores dopaminérgicos. A nivel presináptico, aumentando la liberación de DA a partir de las terminales residuales e inhibiendo la recaptación del neurotransmisor. A nivel postsináptico, por un efecto directo sobre el receptor. También se han reportado efectos anticolinérgicos leves, otros efectos reportados incluyen un efecto sincronizante sobre el electroencefalograma y alivio del síndrome neuroléptico maligno.

Los efectos adversos son raros y leves. Su ocurrencia es mayor cuando la dosis administrada excede los 200 mg diarios e incluyen confusión, alucinaciones y pesadillas. Estos son más frecuentes cuando el fármaco se administra junto con anticolinérgicos o cuando el paciente presenta alteraciones cognitivas.

El uso crónico de la amantadina puede acompañarse de *livedo reticularis* en las extremidades inferiores, edema periférico, insuficiencia cardíaca congestiva e hipotensión ortostática, efectos debidos probablemente a la liberación aumentada de catecolaminas. Estos síntomas desaparecen al interrumpir el tratamiento.

12. Otros agonistas dopaminérgicos

Dado que el efecto terapéutico de la L-DOPA va disminuyendo con el tiempo y que su eficacia depende de su conversión a DA, se han buscado nuevos agentes que no dependan de estos factores y que actúen directamente sobre el receptor.

El primer grupo de sustancias que se investigó fue el de las *aporfinas* (apomorfina y N-propilnoraporfina) y más recientemente, el de algunos derivados del cornezuelo, las ergolinas (bromocriptina, lisuride, pergolide).

12.1. Aporfinas. La *apomorfina*, utilizada como emético en el tratamiento de algunas intoxicaciones, fue el primer agonista dopaminérgico directo que mostró un efecto benéfico en enfermos parkinsonianos. Sin embargo, su uso crónico se ha asociado a daño renal. Un análogo, la *N-propilnoraporfina*, ha mostrado un claro efecto antiparkinsoniano, pero la náusea y el vómito asociados ha impedido su uso a gran escala.

12.2. Ergolinas - Estas sustancias, provenientes del cornezuelo de centeno (ergot), han mostrado actividad dopaminérgica en varios modelos experimentales de parkinsonismo y efectos neuroendócrinos (inhibición de la secreción de prolactina y de hormona de crecimiento) asociados. Entre los derivados se encuentran la bromocriptina, el lisuride, el pergolide y el lergotril.

La *bromocriptina* ha sido la más estudiada y ha servido de prototipo para este grupo. Se trata de un derivado del ácido lisérgico que incluye un átomo de bromo, que hace de este alcaloide un agonista dopaminérgico de receptores D2 y antagonista de los D1(75). De allí, su perfil farmacológico de efectos centrales, cardiovasculares, endócrinos y gastrointestinales.

La bromocriptina se absorbe en forma limitada (cerca de un 30%) después de ingestión oral. Una buena parte se metaboliza en el hígado desde el sistema porta, de tal manera que sólo una pequeña fracción llega a la sangre. La concentración máxima allí se alcanza de 1.5 a 3 horas después de la administración y su vida media es aproximadamente de 3 horas.

Sus efectos colaterales incluyen náusea, vómito e hipotensión ortostática. A diferencia de la L-DOPA, se ha reportado el "fenómeno de primera dosis", que se presenta como colapso cardiovascular súbito. Se debe tener cuidado también en sujetos bajo medicación antihipertensiva. Las alucinaciones son más frecuentes con bromocriptina que con L-DOPA, al igual que la hipotensión y la *livedo reticularis* de miembros inferiores. Por el contrario, la bromocriptina produce menos disquinesias que la L-DOPA. También se ha reportado intolerancia al alcohol y vasoespasmio digital.

El perfil neurofarmacológico del *pergolide* es similar al de la bromocriptina.

El *lisuride*, como los anteriores, es un agonista D2 y antagonista de receptores D1 dopaminérgicos. Además, estimula receptores serotoninérgicos, lo que se relaciona con su efecto preventivo de crisis migrañosas, por una parte, y con una mayor incidencia de efectos adversos de tipo alucinatorio, por la otra. La hidrosolubilidad del lisuride lo convierte en una buena alternativa en sujetos que no toleran medicación por vía oral o que requieren infusiones crónicas parenterales. Como en el caso de varios agonistas dopaminérgicos, el lisuride tiene en roedores efectos duales: a dosis bajas reduce la frecuencia de descarga de neuronas nigroestriadas (presumiblemente por acción a nivel de los autoreceptores) mientras que dosis altas aumentan conductas motoras y estereotipias (55). Comparado

con la bromocriptina, el lisuride exhibe más potencia en diferentes pruebas experimentales, incluyendo modelos animales de parkinsonismo (reserpina, 6-OHDA y MPTP).

El lisuride tiene una acción antiparkinsoniana relativamente corta (2-3 horas), se metaboliza en buena parte en el hígado y sus metabolitos aparecen en la bilis y en la orina. Entre los efectos colaterales más frecuentes se encuentran la náusea y el vómito.

El mesilato de *pergolide* tiene efectos dopaminérgicos directos, cualitativamente similares al lisuride. Como el anterior, el pergolide exhibe un perfil de agonista D1/D2 dosis-dependiente. En modelos animales de parkinsonismo es 4 veces más potente que la bromocriptina y de efectos más duraderos que la apomorfina o la L-DOPA (95). Los efectos clínicos del pergolide no se tratarán aquí.

13. Selegilina (deprenil)

La selegilina (fenil-isopropil-N-metil-propinilamina) es un inhibidor altamente selectivo de la mono-aminoxidasa tipo B (MAO-B), isoenzima de la MAO que predomina en el SNC y que, como hemos visto, participa en la degradación metabólica de la DA. El mismo tipo de estrategia aplicado al uso de inhibidores de la decarboxilasa (i.e. aumentar el efecto de la DA endógena o exógena) se utilizó para desarrollar IMAO-B útiles en la EP. Se ha reportado que la selegilina también inhibe la recaptura de la DA y de la noradrenalina y que aumenta su recambio (47). A diferencia de otros IMAO, este fármaco no potencia los efectos hipertensivos de la tiramina.

Estas propiedades farmacológicas son la base de su uso en la EP, en conjunción con la L-DOPA. Estudios clínicos recientes sugieren que la selegilina es más eficaz cuando se utiliza conjuntamente con la L-DOPA desde el inicio del tratamiento que cuando se agrega después (72,114).

14. Anticolinérgicos

El empleo de agentes anticolinérgicos en la EP data de finales del siglo pasado, con el uso de alcaloides de la belladona, extraídos a partir de solanáceas (*Atropa belladonna*, *Datura stramonium*). Siguiendo a Charcot, Ordenstein describió la eficacia de estos alcaloides y propuso que el parkinsonismo resultaba de hiperactividad parasimpática, la cual podía contrarrestarse con estas sustancias (82).

Barbeau, en 1962 (5), propuso la existencia de un equilibrio entre la DA y la Ach estriatales. En la EP, el déficit dopaminérgico daría lugar a una hiperactividad relativa de neuronas colinérgicas, por lo que un bloqueo colinérgico imitaría, indirectamente, la inhibición dopaminérgica.

La participación colinérgica en la EP fue sugerida por varias observaciones experimentales: el temblor y la rigidez que podían ser producidos en animales por la inyección de tremorina, agente colinomimético (35); estos síntomas pudieron ser contrarrestados mediante

la administración de atropina o escopolamina. Por otra parte, la inyección unilateral de carbacol a nivel del caudado, otro agonista colinérgico, produjo temblor de reposo contralateral, que podía ser antagonizado por agonistas catecolaminérgicos (27). Experimentos ulteriores, tanto en animales como en humanos, confirmaron estos hallazgos (26).

Recordemos una vez más que la EP implica varios sistemas de neurotransmisores. El empleo de agentes que afecten a uno de ellos tendrá repercusiones en los demás. Por ejemplo, se han descrito interacciones entre los antagonistas muscarínicos y la DA a nivel del estriado (90).

Los compuestos sintéticos que han mostrado eficacia en la EP incluyen a moléculas piperidínicas como el trihexifenidil, la benzotropina, derivados de las fenotiazinas como la etopropazina, y a antihistamínicos como la difenhidramina. Por sus efectos farmacológicos, se considera al *trihexifenidil* como el prototipo de estos agentes antimuscarínicos.

Este fármaco se desarrolló en los años 40 como agente antiespasmódico. Los ensayos clínicos en sujetos con EP mostraron que esta sustancia era tan eficaz como los alcaloides de la belladona: cerca del 50% de los enfermos mostraron una mejoría de aproximadamente 20%, con la ventaja de presentar menos efectos colaterales. La potencia anticolinérgica es intermedia entre los antihistamínicos y la benzotropina.

Los efectos periféricos de los anticolinérgicos sintéticos son menos pronunciados que los de la atropina; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser relativamente serios. Entre ellos, se ha reportado cicloplejia, confusión, problemas de memoria, constipación y retención urinaria. Algunos pacientes toleran mejor una preparación que otra.

La farmacocinética de esos agentes se conoce relativamente poco, dado el número de años de uso. Para el trihexifenidil, la prociclidina y el biperidén, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan de una a dos horas después de la administración oral. La vida media de eliminación oscila entre 10 y 12 horas. No se conocen bien las vías metabólicas implicadas.

Entre los anticolinérgicos de uso más frecuente, además del trihexifenidil, tenemos al mesilato de benzotropina, a la prociclidina, al biperidén, a la etopropazina y a la difenhidramina.

15. Otros agentes antiparkinsonianos

El problema de las fluctuaciones en el control de la sintomatología parkinsoniana ha hecho que se sigan investigando nuevas sustancias que puedan ser eficaces en el tratamiento crónico.

El *naxagolide* es un agonista D2 relativamente potente. En animales, revierte el parkinsonismo inducido por MPTP. Su alta lipo e hidrosolubilidad facilita su aplicación transcutánea, vía que se ha sugerido permitiría obtener concentraciones más estables del fármaco. Se metaboliza ampliamente en el hígado, y sólo 1% de la dosis administrada alcanza el plasma. Su concentración máxima en el plasma se alcanza entre 1 y 3 horas después de la ingestión. La duración de

CUADRO 2
Otros agonistas y antagonistas dopaminérgicos

Receptor	Agonistas	Antagonistas
D2	Bromocriptina Lergotril Lisuride Naxagolide Quinpirol	Spiroperidol Sulpiride Haloperidol Pimozide Domperidona
D1	Benzazepinas Tienopiridinas Indolfenantridinas	SCH 23390 SKF 83566
D1/D2 (no específicos)	Dopamina Apomorfina Pergolide Mesulergine	Piflutixol Cis-flupentixol

acción es corta (vida media de aprox. 2 horas). Puede actuar sinérgicamente con otros agentes antiparkinsonianos (115).

En el cuadro 2 se mencionan agonistas y antagonistas dopaminérgicos de uso establecido en terapéutica o de empleo experimental.

16. Terapias no dopaminérgicas

Se ha propuesto que la activación glutamatérgica, en particular del núcleo subtalámico, podría contribuir a la sintomatología parkinsoniana.

Consecuentemente, se ha sugerido la utilización de antagonistas del receptor glutamatérgico como coadyuvantes en el tratamiento. En apoyo de estas proposiciones se encuentran los efectos benéficos de la lesión quirúrgica del núcleo subtalámico y el efecto potenciador de antagonistas tanto del receptor al NMDA como al AMPA, de las acciones de la levodopa (64, 109).

El tratamiento de los síntomas llamados "no cardinales" de la EP requiere terapias con agentes no dopaminérgicos y no colinérgicos. En el cuadro 3 se mencionan algunos de ellos, así como su posible mecanismo de acción y su indicación.

17. Perspectivas

Al contemplar los avances realizados en los últimos 10 años en el campo de las neurociencias, y ante la evidencia de la complejidad de la organización de los sistemas dopaminérgicos centrales, nuestra concepción de la fisiopatología de los síndromes parkinsonia-

CUADRO 3
Algunas terapias no dopaminérgicas en la EP

Fármaco	Mecanismo	Indicación
DOPS	Agonista noradrenérgico	Hipotensión ortostática
Naloxona	Antag. de opiáceos	Fenómeno "on-off"; disquinesias
L-triptofano	Serotoninérgico (5-HT)	Depresión
Metilfenidato	5-HT/catecolaminérgico	Síntomas sensitivos
Clonazepam	5-HT	Disartria
Progabide	GABA mimético	Fenómeno "on-off"; disquinesias
Ceruleína	análogo de la CCK	?
Vitamina E	Antioxidante	Previene la progresión
Deprenil	MAO	Previene la progresión
Oxiferriscorbona	Estimula la TH	Síntomas motores
NADH	Estimula la H4-biopterina	Síntomas motores

nos se ha enriquecido. La posibilidad de identificar con mayor detalle los elementos que participan en las alteraciones neurológicas y psiquiátricas del parkinsonismo permite la correlación con factores genéticos y epigenéticos implicados en la génesis del cuadro. Con base en ello, se ha sugerido el tratamiento preventivo a base de inhibidores de la MAO (109).

La multiplicidad de subtipos de receptores dopaminérgicos y sus diferencias farmacológicas ofrecen más posibilidades de intervención terapéutica.

La discusión detallada de los procesos que participan en la fisiopatología del parkinsonismo escapa a los objetivos de este trabajo. Mencionemos, sin embargo, las 3 hipótesis más recientes sobre la etiología de la EP, todas ellas con evidentes implicaciones terapéuticas: la primera sugiere la exposición a una toxina ambiental, quizás del tipo del MPTP; la segunda propone una anomalía mitocondrial que predispone al sujeto al proceso neurodegenerativo, y la tercera que enfatiza al estrés oxidativo como agente lesionante de las células dopaminérgicas. Estas hipótesis no son mutuamente excluyentes (80).

El conjunto de los datos, al implicar una mejor comprensión del cuadro sindrómico, obliga a realizar un mayor esfuerzo de integración de esta información, y entraña una responsabilidad ampliada frente al paciente. Permite también el optimismo ante las posibilidades renovadas de mejores tratamientos farmacológicos.

REFERENCIAS

- AGID Y, JAVOY F, GLOWINSKI J: Hyperactivity of remaining dopaminergic neurons after partial destruction of the nigrostriatal dopaminergic system in the rat. *Nature*, 245:150-151, 1973.
- AGID Y, RUBERG M, DUBOIS B, JAVOY-AGID F: Biochemical substrates of mental disturbances in Parkinson's disease. *Adv. Neurol.*, 40:211-218, 1984.
- ALTAR CA, MARIEN MR, MARSHALL JF: Time course of adaptations in dopamine biosynthesis, metabolism, and release following nigrostriatal lesions: implications for behavioral recovery from brain. *J. Neurochem.*, 48:390-399, 1987.
- AMARAL DG, SINNAMON HM: The locus coeruleus: neurobiology of a central noradrenergic nucleus. *Progr. Neurobiol.*, 9:147-196, 1977.

5. BARBEAU A: The pathogenesis of Parkinson's disease: a new hypothesis. *Can. Med. Assoc. J.*, 87:802-807, 1962.
6. BARBEAU A, SOURKES TL, MURPHY GF. Les catecholamines dans la maladie de Parkinson. En: J. de Ajuria-guerra (ed.) *Monoamines et Systeme Nerveux Central*, Mason, Paris, 247-252, 1962.
7. BARONTI F, CONANT KE, GIUFFRA M, DAVIS TL, BRUGHITTA G, IADAROLA MJ, BERRETTINI WH, CHASE TN, MOURADIAN MM: Opioid peptides in Parkinson's disease: effects of dopamine repletion. *Brain Res.*, 560:92-96, 1991.
8. BERRIDGE M: Second messenger dualism in neuromodulation and memory. *Nature.*, 323:294-295, 1986.
9. BIANCHINE JR: Drugs for Parkinson's disease, spasticity, and acute muscle spasms. En: AG Gilman, LS Goodman, TW Rall F, Murrad (eds.). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Macmillan, Nueva York, 473-490, 1985.
10. BIRKMAYER W, DANIELCZYK W, NEUMAYER E, RIEDERER P: Dopaminergic supersensitivity in Parkinsonism. *Adv. Neurol.*, 9:121-129, 1975.
11. BIRKMAYER W, HORNYKIEWICZ O: Der L-dioxyphenylalanin (=L-DOPA)-Effekt bei der Parkinson-akinese. *Wien. Klin. Wschr.*, 73:787-790, 1961.
12. BIRKMAYER W, RIEDERER P: *Parkinson's Disease*. Springer-Verlag. Nueva York, 1983.
13. BOLAM JP, INGHAM CA, SMITH AD: The section Golgi impregnation procedure 3. Combination of Golgi impregnation with enzyme histochemistry and electron microscopy to characterize acetylcholinesterase-containing neurons in the rat neostriatum. *Neuroscience*, 12:687-709, 1984.
14. BRAILOWSKY S, STEIN DG, WILL B: *El cerebro averiado. Plasticidad cerebral y recuperación funcional*. Fondo de Cultura Económica. México, 1992.
15. BROWN RG, MARSDEN CD: Visuospatial function in Parkinson's disease. *Brain*, 109: 987-1002, 1986.
16. BURNS RS: Subclinical damage to the nigrostriatal dopamine system by MPTP as a model of preclinical Parkinson's disease: A review. *Acta Neurol. Scand*, 84:29-36, 1991.
17. CALNE DB: Progress in Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 310:523-524, 1984.
18. CARLSSON A, LINDQVIST T, MAGNUSSON M, WALDECK B: On the presence of 3-hydroxytyramine in brain. *Science*, 127:471, 1958.
19. CARLSSON J: The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacol Rev*, 11:490-493, 1959.
20. CEDARBAUM JM: Clinical pharmacokinetics of antiparkinsonian drugs. *Clin Pharmacokin*, 13:141-178, 1987.
21. CHANG HT: Dopamine-acetylcholine interaction in the rat striatum: a dual-labeling immunocytochemical study. *Brain Res Bull*, 21:295-304, 1988.
22. CHESSELET MF: Presynaptic regulation of neurotransmitter release in the brain. *Neuroscience*, 12:347-378, 1984.
23. CIVELLI O, BUNZOW JR, GRANDY DK: Molecular diversity of the dopamine receptors. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 32:281-307, 1993.
24. CIVELLI O, BUNZOW JR, GRANDY DK, ZHOU QY, VAN TOL HM: Molecular biology of dopamine receptors. *Eur. J Pharmacol-Mol Pharmacol Sect*, 207:277-286, 1991.
25. CLARK D, WHITE FJ: Review: D1 dopamine receptor-the search for a function: a critical evaluation of the D1/D2 dopamine receptor classification and its functional implications. *Synapse*, 1:347-388, 1987.
26. COMELLA CL, TANNER CM: Anticholinergic drugs in the treatment of Parkinson's disease. En WC Koller G Paulson (eds.). *Therapy of Parkinson's disease*, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 123-141, 1990.
27. CONNOR JD, ROSSI GV, BAKER WW: Antagonism of intracaudate carbachol tremor by local injections of catecholamines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 155:545-551, 1967.
28. COPPER JR, BLOOM FE, ROTH RH: *The biochemical basis of neuropharmacology*. Oxford University Press. Nueva York, 1991.
29. CROSS AJ, CROW TJ, PERRY EK, PERRY RH, BLESSED G, TOMLINSON BE: Reduced dopamine-beta-hydroxylase activity in Alzheimer's disease. *Br Med J*, 282:93-94, 1981.
30. CUMMINGS JL: Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry*, 149:443-454, 1992.
31. DAHLSTROM A, FUXE K: Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiol Scand (suppl 232)*:1-55, 1964.
32. DIFIGLIA M: Synaptic organization of cholinergic neurons in the monkey neostriatum. *J Comp Neurol*, 255:245-258, 1987.
33. DIRENFELD L, SPERO L, MAROTTA J, SEEMAN P: The L-DOPA on-off effect in Parkinson's disease: treatment by transient drug withdrawal and dopamine receptor desensibilization. *Ann Neurol*, 4:573-575, 1978.
34. EHRINGER H, HORNYKIEWICZ O: Verteilung von noradrenalin und dopamin (3-hydroxytyramin) im gehirn des menschen und ihr verhalten bei erkrankungen des extrapyramidalen systems. *Klin. Wschr.*, 38:1236-1239, 1960.
35. EVERETT GM, BLOCKUS LE, SHEPPERD IM: Tremor induced by tremorine and its antagonism by anti-parkinsonian drugs. *Science*, 124:79, 1956.
36. FREUND TF, POWELL JF, SMITH AD: Tyrosine hydroxylase immunoreactive synaptic boutons in contact with identified striatonigral neurons with particular reference to dendritic spine. *Neuroscience*, 13:1189-1215, 1984.
37. FUXE K, AGNATI LF, KALIA M, GOLDSTEIN M, ANDERSON K, HARFTRANS A: Dopaminergic systems in the brain and pituitary. En E Fluckiger, EE Muller MO Thorner (eds.). *Basic and clinical aspects of neuroscience*, Springer-Verlag, Nueva York, 11-25, 1985.
38. GARCIA-MUÑOZ M, PATIÑO P, WRIGHT AJ, ARBUTHNOTT GW: The anatomical substrate of the turning behavior seen after lesions in the nigrostriatal dopamine system. *Brain Res*, 8:87-95, 1983.
39. GARCIA-MUÑOZ M, YOUNG SJ, GROVES PM: Terminal excitability of the corticostriatal pathway. I. Regulation by dopamine receptor stimulation. *Brain Res*, 551:195-206, 1991a.
40. GARCIA-MUÑOZ M, YOUNG SJ, GROVES PM: Terminal excitability of the corticostriatal pathway. II. Regulation by glutamate receptor stimulation. *Brain Res*, 551:207-215, 1991b.
41. GASPAR P, DUYCKAERTS C, ALVAREZ C, JAVOYAGID F, BERGER B: Alterations of dopaminergic and noradrenergic innervations in motor cortex in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 30:365-374, 1991.
42. GINGRICH JA, CARON MG: Recent advances in the molecular biology of dopamine receptors. *Ann Rev Neurosci*, 16:299-321, 1993.
43. GOTO S, HIORANO A, MATSUMOTO S: Subdivisional involvement of nigrostriatal loop in idiopathic Parkinson's disease and striatonigral degeneration. *Ann Neurol*, 26:766-770, 1989.
44. GRANDY DK, ZHANG Y, BOUVIER C, ZHOU QY, JOHNSON RA, ALLEN L, BUCK K, BUNZOW JR, SALON J, CIVELLI O: Multiple human D5 dopamine receptor genes: a functional receptor and two pseudogenes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88:9175-9179, 1991.
45. HALLIDAY GM, BLUMBERGS PC, COTTON RGH, BLESSING WW, GEFFEN LB: Loss of brainstem serotonin - and substance P-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain Res*, 510:104-107, 1990.
46. HEFTI F, MELAMED E, WURTMAN RJ: The site of dopamine formation in rat striatum after L-DOPA administration. *J Pharmacol Exp Ther*, 217:189-197, 1981.
47. HEINONEN EH, LAMMINTAUSTA A: A review of the pharmacology of selegiline. *Acta Neuro Scand*, 84:44-59, 1991.
48. HEMMINGS HC JR., WALAAS SI, OUIMET CC, GREENGARD P: Dopaminergic regulation of protein phosphorylation in the striatum: DARPP-32. *Trends Neurosci*, 10:377-383, 1987.

49. HERRERA-MARSCHITZ M: Scoliosis in rats with experimentally-induced hemiparkinsonism: dependence upon striatal dopamine denervation. *J. Neurol Neurosurg Psychiatr*, 53:39-43, 1990.
50. HERRERA-MARSCHITZ M, UNGERSTEDT U: Neuropharmacology and functional anatomy of the basal ganglia: experimental models for Parkinson's and Alzheimer's disease. En T Nagatsu et al. (eds.). *Basic, Clinical and Therapeutic Aspects of Alzheimer's and Parkinson's Diseases*, Plenum Press, Nueva York, 453-458, 1990.
51. HIRSCH ET, MOUATT A, FAUCHEUX B, BONNET AM, JAVOY-AGID F, GRAYBIEL AM, AGID Y: Dopamine, tremor, and Parkinson's disease. *The Lancet*, 340:125-126, 1992.
52. HOKFELT T, SKIRBOLL L, REHFELD JF, GOLDSTEIN M, MARKEY K, DANN O: A subpopulation of mesencephalic DA neurons project to limbic areas contains a cholecystinin-like peptide: Evidence from immunohistochemistry combined with retrograde tracing. *Neuroscience*, 5:2093-2124, 1980.
53. HOLLERMAN JR, GRACE AA: The effects of dopamine-depleting brain lesions on the electrophysiological activity of rat substantia nigra dopamine neurons. *Brain Res*, 533:203-212, 1990.
54. HORNYKIEWICZ O: Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function. *Pharmacol Rev*, 18:925-964, 1966.
55. HOROWSKI R, OBESO JA: Lisuride: a direct dopamine agonist in the treatment of Parkinson's disease. En WC Koller G Paulson (eds.). *Therapy of Parkinson's disease*, Marcel Dekker, Inc, Nueva York, 269-309, 1990.
56. IZZO PN, GRAYBIEL AM, BOLAM JP: Characterization of substance P and Met-Enk-immunoreactive neurons in the caudate nucleus of cat and ferret by a single section Golgi procedure. *Neuroscience*, 20:577-587, 1987.
57. JACOBS BL: Single unit activity of locus coeruleus neurons in behaving animals. *Progr Neurobiol*, 27:183-194, 1986.
58. JANKVIC J CALNE DB. En SH Appel (eds.). *Current Neurology*, Year Book Med., Chicago, Illinois, 193-234, 1987.
59. JELLINGER K: Overview of morphological changes in Parkinson's disease. *Adv. Neurol.*, 45:1-18, 1987.
60. KALSNER S, WESTFALL S: *Presynaptic receptors and the question of autoregulation of neurotransmitter release*. New York Academy of Sciences. Nueva York, 1990.
61. KEBABIAN JW, CALNE DB: Multiple receptors for dopamine. *Nature*, 277:93-96, 1979.
62. KEEFE KA, ZIGMOND MJ, ABERCROMBIE ED: Extracellular dopamine in striatum influence of nerve impulse activity in medial forebrain bundle and local glutamatergic input. *Neuroscience*, 47: 325-332, 1992.
63. KILTY JE, LORANG D, AMARA SG: Cloning and expression of a cocaine-sensitive rat dopamine transporter. *Science*, 254:578-579, 1991.
64. KOPIN IJ: The pharmacology of Parkinson's disease therapy: an update. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 32:467-495, 1993.
65. KOPIN IJ, MARKEY SP: MPTP toxicity: implications for research in Parkinson's disease. *Ann. Rev Neurosci*, 11:81-96, 1988.
66. KOSTOWSKI W, SAMANIN R, BAREGGI SR, MARC V, GARATTINI S, VALZELLI L: Biochemical aspects of the interaction between midbrain raphe and locus coeruleus in the rat. *Brain Res*, 82:178-182, 1974.
67. KUBOTA Y, INAGAKI S, SHIMADA S, KITO S, ECKENSTEIN F, TOHYAMA M: Neostriatal cholinergic neurons receive direct synaptic inputs from dopaminergic axons. *Brain Res*, 413:179-184, 1987.
68. LANGSTON JW, FORNO LS: The hypothalamus in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 3:129-133, 1978.
69. LANGSTON JW, IRWIN I: MPTP: current concepts and controversies. *Clin Neuropharmacol*, 9:485-507, 1986.
70. LEE T, SEEMAN P, RAJPUT A, FARLAY IJ, HORNYKIEWICZ O: Receptor basis for dopaminergic supersensitivity in Parkinson's disease. *Nature*, 273:59-61, 1978.
71. LEHMANN J, LANGER SZ: The striatal cholinergic interneuron: synaptic target of dopaminergic terminals. *Neuroscience*, 10: 1105-1120, 1983.
72. LIEBERMAN A, FAZZINI E: Experience with Selegiline and Levodopa in advanced Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*, 84:66-69,1991.
73. LOGEMANN JA, BLONKSKY ER, BOSHERS B: Dysphagia in Parkinsonism. *JAMA*, 231: 69-70, 1975.
74. MANLEY LD, KTJCZENSKI R, SEGAL DS, YOUNG SJ, GROVES PM: Effects of frequency and pattern of medial forebrain bundle stimulation on coded dialysate dopamine and serotonin. *J Neurochem*, 58:1491-1498, 1992.
75. MARKSTEIN R: Neurochemical effects of some ergot derivatives: a basis for their antiparkinson actions. *J. Neural Transm*, 51:49-59, 1981.
76. MARSDEN CD: Function of the basal ganglia as revealed by cognitive and motor disorders in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci*, 11:129-135, 1984.
77. MARSHALL JF, TEITELBAUM P: Further analysis of sensory inattention following lateral hypothalamic damage in rats. *J Comp Physiol Psychol*, 86:375-395, 1974.
78. MORGAN JI, CURRAN T: Stimulus-transcription coupling in the nervous system: involvement of the inducible proto-oncogenes fos and jun. *Ann Rev Neurosci*, 14:421-451, 1991.
79. NAJLERAHIM A, SHOWELL DGL, HARRISON PJ, BARTON AJL, PEARSON RCA: Changes in gene expression in the substantia nigra following damage of the ipsilateral striatum in the rat. *J. Anat.*, 170:226, 1990.
80. NARABAYASHI H, NAGATSU T, YANAGISAWA N, MIZUNO Y: *Parkinson's Disease: From Basic Research to Treatment*. Plenum Press Nueva York, 1993.
81. NEAL W, PEARSON RCA, COLE G, POWELL TPS: Neuronal hypertrophy in the pars reticulata of the substantia nigra in Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 17:203-206,1991.
82. ORDENSTEIN L: *Sur la paralysie agitante et la sclérose en plaque généralisée*. E. Martinet. Paris, 1867.
83. PEARCE RKB, SEEMAN P, JELLINGER K, TOURTELLOTTE WW: Dopamine uptake sites and dopamine receptors in Parkinson's disease and schizophrenia. *Eur. Neurol.*, 30:9-14,1990.
84. PERLMUTTER JS, KILBOURN MR, RAICHEL ME, WELCH MJ: MPTP-induced up-regulation of in vivo dopaminergic radioligand-receptor binding in humans. *Neurology*, 37:1575-1579, 1987.
85. PERRY EK, CURTIS M, DICK D, CANDY JM, ATACK JR, BLOXHAM CA, BLESSED G, FAIRBAIN A, TOMLINSON BE, PERRY RH: Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: comparisons with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 48:413-421, 1985.
86. PHILLIPS AG, CARR GD: Cognition and the basal ganglia: a possible substrate for procedural knowledge. *Can. J. Neurol. Sci.*, 14:381-385, 1987.
87. RAITERI M, LEARDI R, MARCHI M: Heterogeneity of presynaptic muscarinic receptors regulating neurotransmitter release in the rat brain. *J. Pharmacol Exp Ther*, 228:209-214, 1984.
88. RINNE JO, MYLLYKYLA T, LONNBERG P, MARJAMAKI P: A postmortem study of brain nicotinic receptors in Parkinson's and Alzheimer's disease. *Brain Res*, 547:167-170, 1991.
89. RINNE JO, RUMMUKAINEN J, PALJARVI L, RINNE UK: Dementia in Parkinson's disease is related to neuronal loss in the medial substantia nigra. *Ann Neurol*, 26:47-50, 1989.
90. RIVEST R, MARSDEN CA: Muscarinic antagonists attenuate neurotensin-stimulated accumbens and striatal dopamine metabolism. *Neuroscience*, 47:341-349, 1992.
91. ROBERTSON HA, PAUL ML, MORATALLA R, GRAYBIEL AM: Expression on the immediate early gene c-fos in basal ganglia: induction by dopaminergic drugs. *Can J Neurol Sci*, 18:380-383, 1991.
92. RUBERG M, PLOSKA A, JAVOY-AGID F, AGID Y: Muscarinic binding and choline acetyltransferase activity in

- parkinsonian subjects with reference to dementia. *Brain Res*, 232:129-139, 1982.
93. RUTGERS AWF, LAKKE, JPWF, PAANS AM, VAALBURG W, KORF J: Tracing of dopamine receptors in hemiparkinsonism with positron emission tomography (PET). *J Neurol Sci*, 80:237-248, 1987.
 94. SAAVEDRA JM, METTLER PE, KEBABIAN JW: Biochemical changes accompanying unilateral 6-hydroxydopamine lesions in the rat substantia nigra. *Brain Res.*, 151:339-352, 1978.
 95. SAGE J, DUVOISIN RC: Pergolide in Parkinson's disease. En WC Koller G Paulson (eds.) *Therapy of Parkinson's disease*, Marcel Dekker, Inc, Nueva York, 311-323, 1990.
 96. SCHNEIDER MB, MURRIN LC, PFEIFFER RF, DEUPREE JD: Dopamine receptors: effects of chronic L-DOPA and bromocriptine-treatment in an animal model of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*, 7:247-257, 1984.
 97. SCHWAB RS, POSKANZER DC, ENGLAND AC, YOUNG RR: Amantadine in Parkinson's disease. Review of more than two years' experience. *JAMA*, 222:792-795, 1972.
 98. SCHWAB RS, ZIEPER I: *Psychiat Neurol*, 150:345-357, 1965.
 99. SEEMAN P, BZOWEJ NH, GUAN HC, BERGERON C, REYNOLDS GP, BIRD ED, RIEDERER P, JELLINGER K, TOURTELLOTE WW: Human brain D1 and D2 dopamine receptors in schizophrenia, Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's diseases. *Neuropsychopharmacology*, 1:5-15, 1987.
 100. SEEMAN P, NIZNIK HB: Dopamine receptors and transporters in Parkinson's disease and schizophrenia. *FASEB J*, 4:2737-2744, 1990.
 101. SEGOVIA J, GARCIA-MUÑOZ M: Changes in the activity of GAD in the basal ganglia of the rat after striatal dopaminergic denervation. *Neuropharmacology*, 26:1449-1451, 1987.
 102. SEGOVIA J, TOSSMAN U, HERRERA-MARSCHITZ M, GARCIA-MUÑOZ M, UNGERSTEDT U: Gamma-aminobutyric acid release in the globus pallidus in vivo after a 6-hydroxydopamine lesion in the substantia nigra of the rat. *Neurosci Lett*, 70:364-368, 1986.
 103. SEGOVIA J, TOSSMAN U, SHARP T, HERRERA-MARSCHITZ M, GARCIA-MUÑOZ M, UNGERSTEDT U: GAD changes and GABA release after a 6-OHDA lesion. *Acta Physiol Scand.*, 124:272, 1985.
 104. SHARPE MH: Distractability in early Parkinson's disease. *Cortex*, 26:239-246, 1990.
 105. SHIMADA S, KITAYAMA S, LIN CL, PATEL A, GREGOR P, KUCHAR M, UHL G: Cloning and expression of a cocaine-sensitive dopamine transporter complementary DNA. *Science*, 254:576-578, 1991.
 106. SIBLEY DR, MONSMA FJ JR.: Molecular biology of dopamine receptors. *Trends Pharmacol Sci*, 13:62-69, 1992.
 107. SIVAM PS: Dopamine dependent decrease in enkephalin and substance P levels in basal ganglia regions of post-mortem parkinsonian brains. *Neuropeptides*, 18:201-207, 1991.
 108. STACHOWIAK MK, KELLER RW JR., STRICKER EM, ZIGMOND MJ: Increased dopamine efflux from striatal slices during development and after nigrostriatal bundle damage. *J Neurosci*, 7:1648-1654, 1987.
 109. STACY M, JANKOVIC J: Current approaches in the treatment of Parkinson's disease. *Ann Rev Med*, 44:431-440, 1993.
 110. STOOFF JC, KEBABIAN JW: Opposing roles for D-1 and D-2 dopamine receptors in efflux of cyclic AMP from rat striatum. *Nature*, 294:366-368, 1981.
 111. SUMIICHINOSE C, ICHINOSE H, TAKAHASHI E, HORI T, NAGATSU T: Molecular cloning of genomic DNA and chromosomal assignment of the gene for human aromatic L-amino acid decarboxylase, the enzyme for catecholamine and serotonin biosynthesis. *Biochemistry*, 31:2229-2238, 1992.
 112. TAKAGY H, SOMOGYI P, SMITH AD: Aspiny neurons and their local axons in the neostriatum of the rat: A correlated light and electron microscopic study of Golgi-impregnated material. *J Neurocytol*, 13:239-265, 1984.
 113. TAYLOR AE, SAINT-CYR JA, LANG AE: Parkinson's disease cognitive changes in relation to treatment response. *Brain*, 110:35-51, 1987.
 114. TETRUD JW, LANGSTON JW: The effect of deprenyl (selegiline) on the natural history of Parkinson's disease. *Science*, 245:519-522, 1989.
 115. TRAUB M, STAHL SM.: Therapeutic potential of a novel dopamine agonist, Naxagolide. En WC Koller G Paulson (eds.). *Therapy of Parkinson's disease*, Marcel Dekker, Inc, Nueva York, 323-332, 1990.
 116. UNGERSTEDT U: Postsynaptic supersensitivity after 6-hydroxy-dopamine induced degeneration of the nigrostriatal dopamine system. *Acta Neurol Scand*, 367:69-93, 1971a.
 117. UNGERSTEDT U: Adipsia and aphagia after 6-hydroxy-dopamine induced degeneration of the nigrostriatal dopaminergic system in the rat. *Acta Physiol Scand*, 367:95-122, 1971b.
 118. VAN TOL HH, WU CM, GUAN HC, OHARA K, BUNZOW JR y cols.: Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. *Nature*, 358:149-152, 1992.
 119. YAHR MD: Overview of present day treatment of Parkinson's disease. *J Neural Transm*, 43:227-238, 1978.
 120. ZIGMOND MJ, ABERCROMBIE ED, BERGER TW, GRACE AA, STRICKER EM: Compensations after lesions of central dopaminergic neurons: some clinical and basic implications. *Trends Neurosci*, 13:290-296, 1990.
 121. ZIGMOND MJ, STRICKER EM: Recovery of feeding and drinking by rats after intraventricular 6-hydroxydopamine or lateral hypothalamic lesions. *Science*, 182:717-720, 1973.
 122. ZIGMOND MJ, STRICKER EM: Parkinson's disease: studies with an animal model. *Life Sci*, 35:5-18, 1984.