

# Uso de apomorfina en la enfermedad de Parkinson

S. Giménez-Roldán, S. García-Muñozguren

## USE OF APOMORPHINE IN PARKINSON'S DISEASE

**Summary.** Introduction. Apomorphine is a D<sub>2</sub> dopamine agonist, possibly underused despite its efficacy in situations where other medications have failed or lack of indication for stereotactic surgery. Rapidly effective (between 7 and 10 min) and potency approaching that of levodopa allows apomorphine to reduce reliably severe fluctuations, off-period dystonia, biphasic dyskinesias or such symptoms as dysphagia, anismus of micturition difficulties. Unlike other agonists, apomorphine has a modest capacity to induce neuropsychiatric complications. Brief duration of response (<60 min) and the need of subcutaneous administration represent major difficulties in practice. Objective and development. This review undertake some of the pharmacological properties of this 'orphan drug', its use in practice, and new pathways of development. [REV NEUROL 2002; 35: 668-74]

**Key words.** Apomorphine. Biphasic dyskinesias. Fluctuations. Parkinson's disease.

## INTRODUCCIÓN

Los alcaloides aporfinoides son conocidos en farmacología desde hace casi un centenar de años. Los datos en el animal de experimentación indican que la apomorfina posee el perfil de un típico agonista postsináptico parcial con afinidad para los receptores D<sub>2</sub> [1]. Al mostrar cierta semejanza química con la levodopa, el fármaco despertó el interés de George Cotzias durante la década de los sesenta [2]. Dosis modestas de hidrocloreuro de apomorfina subcutánea, entre 0,25 y 2 mg, producían una respuesta inmediata tanto en pacientes con enfermedad de Parkinson como en tres mineros chilenos con manifestaciones distónicas o parkinsonismo por manganeso. Un paciente con enfermedad de Parkinson que había padecido discinesias coreicas bajo levodopa reprodujo éstas tras recibir apomorfina.

Lo que resultó llamativo fue el rápido efecto de la acción del medicamento, con una actividad terapéutica máxima entre los 30 y 60 minutos después de la inyección, cuando la levodopa oral, antes de introducirse los inhibidores de la descarboxilasa, tardaba semanas en conseguir respuestas óptimas. Otra propiedad única de la apomorfina entre los diferentes agonistas dopaminérgicos es su notable potencia, capaz por sí sola de hacer retornar un paciente en situación *off* a un período de respuesta óptima. Rapidez en la acción y potencia equiparable a la levodopa se ven empañadas, sin embargo, por su intensa acción emetizante e hipotensora.

En efecto, utilizada por vía parenteral, la apomorfina conlleva efectos adversos relativamente serios, especialmente vómitos y síncope, que la hacían impracticable para su uso habitual. Aun así, ya se vaticinó [2] que el medicamento podría tener utilidad en términos diagnósticos para determinar si una aparente falta de respuesta a la levodopa pudiera deberse a la desensibilización del receptor dopaminérgico. Años después se volvió a insistir en el uso de este particular fármaco, pero utilizando N-propilnorapomorfina, la cual permitía su uso por vía oral [3]. La

mitad de los pacientes tratados sufrieron trastornos psiquiátricos y en muchos se reprodujeron los mismos patrones de fluctuaciones y de discinesias que ya habían experimentado previamente bajo levodopa. Sin embargo, la elevación de la azotemia y la rápida taquifilaxis fueron las razones de mayor peso para su abandono como tratamiento oral de la enfermedad de Parkinson. Cuando se administra por vía oral, la N-propilnorapomorfina se cataboliza intensamente tras su paso hepático [4].

## FARMACOLOGÍA

La apomorfina es una agonista D<sub>2</sub> de los receptores para la dopamina. Uno de sus inconvenientes es su ciclo de eliminación sérica muy breve (sólo 44 min) por metabolización hepática compleja: O-glucuronización (70%), O-metilación (25%) y N-desmetilización (<5%) [5]. Su activación mediante este fármaco en las fases *off* de pacientes parkinsonianos avanzados, pese a tornar a un estado *on* la situación clínica, no modifica significativamente el consumo de (18-F) fludodesoxiglucosa evaluada mediante tomografía por emisión de positrones (PET) en el núcleo lenticular, característicamente en situación hipometabólica en la enfermedad de Parkinson avanzada [6]. Esto podría ser interpretado como un efecto postsináptico puro de este medicamento, incapaz de replecionar de dopamina los depósitos estriales.

Con todo, no es una idea descabellada porque la estimulación intermitente o 'pulsátil' de los receptores para la dopamina conlleva, con levodopa y probablemente también con agonistas de semivida plasmática breve, su regulación a la baja (*downregulation*). La duración y latencia de la respuesta, así como la tolerancia en su comportamiento (*behavioral tolerance*) ante dosis repetidas, en dosis 'agudas' por vía subcutánea, son distintas en pacientes *de novo* que en fluctuantes que han recibido durante largo tiempo tratamiento con levodopa oral [7]. En estos últimos la duración de la respuesta (intervalo entre el momento de la respuesta antiparkinsoniana y el retorno a la situación de base) es más breve y se produce tolerancia tras dosis repetidas, pero otros datos de la bibliografía son discrepantes (Fig. 1). La sugerencia es que el tratamiento crónico con levodopa ocasiona cambios postsinápticos *downstream*. Las diferencias halladas entre unos y otros autores podrían estribar, entre otras explicaciones, en el uso de diferentes dosis. La 'dosis eficaz mínima' podría conllevar una tolerancia más rápida que una dosis entre cuatro y ocho veces mayor [8], aunque otros

Recibido: 23.01.02. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 04.02.02.  
Servicio de Neurología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.  
Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Santiago Giménez Roldán. Servicio de Neurología.  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Doctor Esquerdo, 42.  
E-28007 Madrid. Fax: +34 915 868 339. E-mail: sgimenezro@medynet.com

© 2002, REVISTA DE NEUROLOGÍA

**Tabla I.** Indicaciones de la apomorfina

Test predictivo de la respuesta a la levodopa
Fenómeno <i>on-off</i> y fallos de dosis agudos
Distonía en periodo <i>off</i>
Discinesias bifásicas
Disfagia
Dificultad para iniciar la micción debida a la enfermedad de Parkinson
Anismo
Posible utilidad en pacientes fluctuantes y trastornos neuropsiquiátricos asociados

estudios no prueban que en el fenómeno de tolerancia tenga que ver la dosis administrada (50-100 mg/kg) [4].

En pacientes con formas muy asimétricas de la enfermedad, tanto la apomorfina como la levodopa, bien administrada en pulsos o con infusión de 16-22 horas, ocasionan respuestas más cortas, pero también más intensas en el hemicuerpo más afectado. Apoyaría igualmente la idea de mecanismos postsinápticos en la patogenia de las oscilaciones motoras en la respuesta [9,10], aunque es posible que la sensibilidad de los instrumentos de medida no alcance a detectar cambios significativos en el lado con leves síntomas parkinsonianos. La dosis de apomorfina necesaria para tornar *on* a un paciente tras suprimirle la levodopa (24 horas o varios días) no varía (dosis media, 4 mg; variación, 1,5-12 mg). Esto sugeriría que la privación, breve o prolongada, de levodopa en un paciente tratado durante años no modifica la sensibilidad del receptor para la dopamina y, por tanto, la magnitud de la respuesta [11]. Tampoco se modifica la respuesta tras 18 meses de infusión subcutánea de lisuride, lo que indica que la estimulación continuada de los receptores para la dopamina no conlleva un efecto de tolerancia o *downregulation* [12].

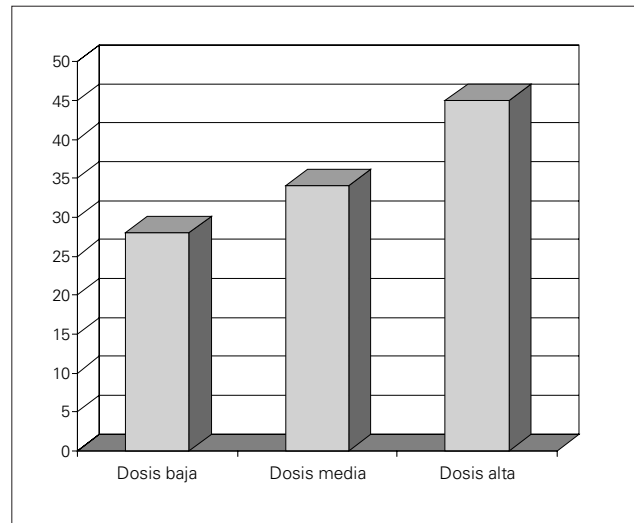
En suma, parece que el uso de apomorfina en dosis intermitentes conlleva un efecto de ‘tolerancia aguda’, evidente a lo largo de un determinado día, mientras que la denervación intensa del estriado, bien con levodopa o apomorfina, condiciona respuestas más potentes pero también más breves, lo que sugeriría a la vez mecanismos presinápticos (la teoría del almacenaje estriatal) y postsinápticos (transducción anormal de las señales sobre las neuronas espinosas de pequeño tamaño gabérgicas y cambios ‘corriente abajo’ mediados por otros sistemas, como neuropéptidos y glutamato) [13].

**INDICACIONES**

La apomorfina tiene dos grandes grupos de indicaciones: como prueba predictiva de la respuesta a la levodopa, en pacientes en quienes se sospecha que el parkinsonismo pudiera tener un origen distinto al de la enfermedad de Parkinson, y, usada puntualmente, para resolver determinadas complicaciones tardías de la enfermedad (Tabla I).

**Uso de apomorfina para determinar la capacidad de respuesta dopaminérgica en parkinsonismos: pruebas predictivas**

En años recientes se ha conocido, principalmente a través de los datos del Banco de Cerebros de Londres, que aproximadamente



**Figura 1.** Duración de la respuesta en relación con la dosis administrada (emboladas subcutáneas). Con dosis altas la duración de la respuesta es más prolongada (en torno a 45 min de promedio) en comparación con las dosis menores (figura diseñada a partir de datos de [16]).

en un 20% de los pacientes diagnosticados en vida que sufrían enfermedad de Parkinson se demuestran neuropatológicamente otras entidades diferentes, como degeneración nigroestriada. Estos procesos responden poco y transitoriamente a la levodopa y a otras sustancias de acción dopaminérgica. Para evitar la inclusión de este gran grupo de pacientes, algunos proyectos de investigación de nuevos fármacos han propuesto la realización de un test agudo de apomorfina [14,15]. Un problema según nuestra experiencia con el test de apomorfina en pacientes *de novo* es que, al estar relativamente poco afectados, los cambios que se pueden demostrar en determinadas pruebas sencillas (prueba de la marcha, prueba del golpeteo o *tapping test*, o la prueba del clavijero) son por necesidad mínimos y, por tanto, equívocos.

Llevado a cabo por un explorador con experiencia, son menos erróneos los datos objetivos del examen a través de una escala de valoración para enfermedad de Parkinson, impresión que también obtuvieron Gasser et al [15].

Usado en una larga serie de pacientes, y aceptando como ‘punto de corte’ una mejoría del 20% en la escala UPDRS, la prueba predice correctamente la respuesta a la levodopa en el 85% de los casos, lo que tiene así un alto valor predictivo (95%). Por el contrario, un test de apomorfina negativo tiene un valor predictivo solamente del 63%; es decir, que pacientes en quienes la prueba resulta negativa, pueden responder favorablemente a un tratamiento prolongado con levodopa oral [16-18].

Linazasoro [19] ha estudiado 21 pacientes con trastornos de la marcha asociados a parkinsonismo para predecir la respuesta ulterior a la levodopa. El fenómeno *freezing* sólo responde en pacientes con enfermedad de Parkinson cuando coinciden con períodos *off*, no así cuando es el *freezing* errático. No mejora el síndrome de fallo en la ignición de la marcha ni los trastornos genéricamente denominados de ‘desequilibrio subcortical’, con etiología heterogénea como enfermedad cerebrovascular, parálisis supranuclear progresiva e hidrocefalia a presión normal. El test tiene un enorme valor predictivo, ya que aquellos que no responden a la apomorfina tampoco lo hacen a dosis elevadas de levodopa. El mayor problema de este tipo de prueba, a nuestro

juicio, es la extremada sensibilidad de pacientes sin enfermedad de Parkinson, en quienes sobrevienen efectos colaterales graves con dosis tan bajas como 1,5 a 4 mg subcutáneos.

### **Apomorfina en el manejo de las fluctuaciones de la enfermedad de Parkinson**

La utilidad de la apomorfina administrada en inyecciones subcutáneas, mediante bolos intermitentes a lo largo del día con el fin de retornar rápidamente a una situación *on* a pacientes parkinsonianos, con fluctuaciones inmanejables por otro procedimiento, fue descrita en 1988 por Stibe [20], miembro del grupo de Andrew Lees y Gerald Stern, del hospital Queen Square de Londres, y por Chaudhuri et al [21], aunque no hubo diferencias administrada en forma aguda por vía endovenosa sobre las discinesias [22].

### **Apomorfina subcutánea en bolos intermitentes** *Efectos a largo plazo*

En 1993, el mismo grupo volvió a describir sus resultados, ahora aplicados en 71 pacientes fluctuantes, muchos de los cuales se habían mantenido hasta cinco años bajo el régimen descrito de apomorfina en inyecciones subcutáneas autoadministradas [23]. A largo plazo, las manifestaciones neuropsíquicas por toxicidad se mantuvieron con una frecuencia muy baja, aunque excepcionalmente una sola inyección ha podido inducir un cuadro agudo de manía [24]. Los enfermos no habían desarrollado tolerancia al fármaco y el tiempo en *off* se mantenía reducido aproximadamente en un 50% con respecto a su situación antes de comenzar a usar apomorfina. El beneficio global tiende a perderse a largo plazo, más que por disminución de la eficacia del medicamento, por manifestaciones ligadas a la progresión de la propia enfermedad, como las discinesias, cada vez más intensas, y especialmente por el deterioro de los reflejos posturales. Algunos pacientes han debido abandonar por la aparición de nódulos subcutáneos necróticos e infectados o incremento de las discinesias [25]. En una serie de 25 pacientes, sólo 10 seguían bajo la apomorfina en bolos subcutáneos después de dos años [26].

Las pacientes con discinesias bifásicas sólo mejoran, especialmente las de la mañana, durante un tiempo limitado. Posteriormente, incluso se agrava la intensidad de las discinesias vespertinas, un ejemplo también de variabilidad diurna en las respuestas farmacodinámicas [27]. En la práctica, la mejor indicación de la apomorfina es en pacientes con fallos de dosis y quizás episodios *off* impredecibles. El *freezing* no mejora, tanto en dosis autoadministradas como en infusión.

### **Autoinyector**

Un estudio cooperativo escandinavo con carácter doblemente ciego comparativo con placebo demuestra la eficacia de la apomorfina subcutánea para reducir el tiempo pasado en situación *off* de pacientes con fluctuaciones bruscas y de carácter errático [28]. En conjunto, la reducción de los períodos *off* queda en un 58% (un poco menos si quienes lo valoran son los propios pacientes). Si los pacientes aprenden a utilizar la apomorfina con un autoinyector, la sensación de autonomía y seguridad en sí mismos para salir a la calle y emprender actividades sin ayuda puede ser notable.

Un problema de la administración intermitente por vía subcutánea es la inducción de paniculitis. En el 50% de estos casos se trata de una paniculitis eosinofílica con niveles séricos de inmunoglobulinas E (IgE) normales [29], que sugiere hipersensibilidad de tipo retardado IV. No tiene tratamiento eficaz y en algunos pacientes obliga a la supresión del tratamiento [25].



**Figura 2.** Equipo comercializado para la infusión continua de apomorfina durante las horas diurnas. El reducido volumen del infusor (abajo a la derecha) permite que sea portable con escasas molestias para el paciente.

### **Apomorfina en infusión por vía subcutánea**

#### *Indicaciones y eficacia*

Como hemos mencionado líneas arriba, algunos estudios no muestran una superioridad de la apomorfina en inyecciones intermitentes sobre la infusión continua por vía subcutánea. En la serie inicial de Stibe et al [20], 11 pacientes fueron tratados con infusiones continuas por vía subcutánea y otros ocho mediante inyecciones intermitentes administradas por los mismos pacientes o sus familiares. La reducción del tiempo pasado en situación *off* durante las horas de movilidad diurna mejoró espectacularmente, y se redujo en 6,3 h por día como término medio. En realidad, la infusión continua de apomorfina no mostraba ventajas sobre su administración intermitente por vía subcutánea, mientras que la primera tenía los inconvenientes propios de la dependencia de un aparato que el enfermo había de portar consigo todo el día. Chaudhuri et al [21], usando sólo la vía subcutánea mediante infusión en siete pacientes con fluctuaciones, consiguieron una reducción media del tiempo diurno en *off* del 85%, mientras que reajustando la dosis y redistribución horaria de la levodopa ésta fue del 39%. La magnitud de la respuesta –semejante a la de levodopa– es un fenómeno ‘todo o nada’; su duración sugiere que depende de la dosis. Alcanzada la dosis óptima que revierte a un paciente a un estado *on*, el incremento de la dosis de apomorfina provoca una mayor duración en la respuesta (Fig. 2).

Gancher et al [16] han estudiado los efectos de infusiones subcutáneas (Apo-go Pen, Forum Products Ltd., Redhill, Surrey; concesionario en España, Valomed, Grupo Italfármaco) durante las horas diurnas en seis enfermos durante tres meses. Inicialmente administran una dosis de prueba para determinar una curva de dosis-respuesta (entre 12,5 y 100 mg/kg). Con infusión continua, y a lo largo del tiempo, aumentan significativamente el número de horas *on* y decrece la dosis y frecuencia de administración de levodopa. Los mejores resultados los obtienen en pacientes con un fenómeno final de dosis y distonía en período *off*, sin que se modifique el fenómeno *on-off*. Mejoran también casos con disci-

**Tabla II.** Ventajas e inconvenientes en el uso de la apomorfina.

Ventajas	
Potencia antiparkinsoniana similar a la levodopa	
Latencia del efecto beneficioso en minutos (7-10 min)	
Escasa tolerancia tras su uso durante años	
Pocos efectos colaterales neuropsiquiátricos	
Uso en forma intermitente, infusión continua o mediante autoinyector	
Inconvenientes	
Requiere una sesión para el hallazgo individual de la dosis eficaz	
Vía exclusivamente subcutánea	
Breve duración del efecto en dosis intermitentes (<60 min)	
No es eficaz sobre síntomas no sensibles a la levodopa	
Puede requerir el uso simultáneo de domperidona	
Paniculitis en el lugar de inyecciones repetidas	

nesias graves, no así el *freezing*. La respuesta, no obstante, es un tanto idiosincrásica. Como la mejoría ocurre de forma gradual a lo largo de los días, no está claro si depende tanto de una activación dopaminérgica continua o si ésta conlleva cambios postsinápticos favorables.

**Otras indicaciones**

La disfagia es un serio problema en pacientes que han alcanzado estadios avanzados. Generalmente ocurre por problemas bucolinguales y en el tiempo faríngeo de la deglución (estasis en la valécula y fragmentación y estancamiento bucal del bolo alimenticio). Con 0,05 mg/kg mejoraron cinco de ocho pacientes. El tiempo esofágico, pese a la sugerencia de alteración del plexo mientérico en la enfermedad de Parkinson, no se modifica [30]. En infusión subcutánea se puede permitir retirar la levodopa durante algunos días en pacientes que han sido sometidos a cirugía estereotáxica y han experimentado complicaciones postoperatorias, incluidas las dificultades deglutorias [6]. Es imprescindible una cobertura continuada con domperidona, generalmente 20 mg, tres veces al día [26].

Entre un 30-60% de los pacientes parkinsonianos sufren problemas en la evacuación vesical. El estudio urodinámico mediante videocistometrografía demuestra una obstrucción en el vaciado por problemas en el mecanismo esfinteriano distal. Esta técnica, por otro lado, permite decidir si vale la pena una prostatectomía en hipertrofia de esta glándula. La inyección de apomorfina (3-7 mg) en un bolo subcutáneo administrado de madrugada incrementa el flujo urinario medio y reduce el residuo posmiccional. La hiperreflexia del detrusor, que ocurre en el 75% de los enfermos, se modifica de forma variable, y mejora en algunos y empeora en otros [31].

Un serio problema de manejo terapéutico se presenta en pacientes en fases avanzadas que se ven aquejados por diversos problemas neuropsiquiátricos (psicosis, episodios confusionales, ‘acatisia mental’, desviaciones en la conducta sexual), que pueden coincidir con períodos *off* o no. Tradicionalmente se había considerado que la apomorfina, a fin de cuentas un agonista

de la dopamina, podría agravar estos problemas. Ellis et al [32] utilizaron apomorfina, en bolo o en infusión subcutánea, en 12 pacientes no demenciados con estos problemas. Todos, salvo dos, mejoraron. Es posible reducir un 20% la dosis de levodopa y en algunos se pudieron reintroducir agonistas por vía oral. No está claro si este efecto es indirecto, a través de la reducción en la dosis de levodopa, o si la apomorfina tiene efectos psicótropos. De hecho, se sabe que no sólo no agrava los síntomas de la esquizofrenia, sino que podría mejorar esta enfermedad.

En suma, la apomorfina puede ser útil en situaciones donde la levodopa, o incluso otros agonistas de la dopamina o inhibidores de la COMT, han fracasado. Desgraciadamente, tiene también inconvenientes que no pueden ser soslayados (Tabla II).

**MANEJO PRÁCTICO**

La apomorfina representa actualmente un último resorte terapéutico en enfermos de otra manera intratables en sus fluctuaciones. La selección, adiestramiento y hallazgo de la dosis eficaz de manera individualizada es un prerequisite obligado. El paciente ideal para beneficiarse es aquel con fluctuaciones erráticas durante las cuales su capacidad para caminar se ve seriamente comprometida y que, generalmente por su estilo de vida, se encuentra motivado para decidirse a optar por esta forma de tratamiento. El hallazgo de la dosis individual (entre 2 y 9 mg) requiere una sesión antes de la primera toma de la mañana de la medicación antiparkinsoniana habitual, mientras el paciente ya ha iniciado durante los 3-7 días anteriores un tratamiento con domperidona. Es conveniente que en esa semana diseñen un diario gráfico de sus fluctuaciones, que sirve no sólo para su tipificación y cuantificación, sino para comenzar a administrar la apomorfina en los momentos en los que suelen ser más predecibles. En una sesión se suele cuantificar la ‘respuesta de corta duración’ tras la dosis de levodopa por la mañana habitual, y se define la duración y calidad del beneficio mediante un examen seriado del enfermo a lo largo de cuatro horas. Al día siguiente se determina la dosis de apomorfina que torna al paciente en un estado *on* con la administración de dosis crecientes cada 60 minutos.

La dosis ideal es aquella que, como mínimo, consigue una calidad de la respuesta semejante a la de la levodopa. La mayor parte de los pacientes desarrollan una respuesta inequívoca en los primeros 10 minutos tras la administración del medicamento. Una vez inducida una respuesta adecuada, los exámenes seriados (un ‘tiempo de marcha’ cronometrado) y la ejecución de una prueba del golpeteo (utilizando uno de los viejos sistemas de recuento globular usados en los laboratorios de hematología) son convenientes por lo rápidos y fehacientes, y deben continuarse a intervalos más breves (10-15 min) a fin de determinar la duración de la respuesta de la apomorfina. Hasta un 54% de los pacientes parkinsonianos *de novo* padecen efectos colaterales [18] que impiden a veces alcanzar una dosis mínima eficaz. Parece ser que la incidencia de estos efectos en pacientes crónicamente tratados es menos frecuente.

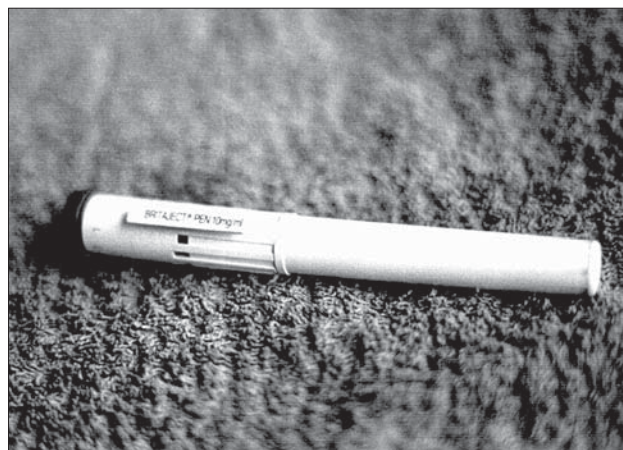
Hasta que el paciente se familiariza con los efectos del medicamento y con su uso, se prefiere limitar su administración en aquellos momentos del día en los que, a juzgar por su diario de fluctuaciones, es relativamente más propenso a sufrir un período *off* prolongado. Gradualmente acomoda los momentos en los que aplica la apomorfina a su propia conveniencia. Algunos la reservan antes de salir de casa para asegurarse que van a poder



**Figura 3.** Autoadministración de apomorfina en embolada subcutánea en una paciente parkinsoniana durante una fase *off*.

hacer la compra del mercado sin verse sorprendidos, mientras que pacientes con un parkinsonismo ‘de la mitad inferior’ pueden decidir seguir en estado *off* ante el televisor, pero llevarlo en esporádicas salidas de casa. Si bien se conocen casos, es infrecuente que alguien se sienta horrorizado de usarlo en el interior del coche o en los lavabos de un restaurante por temor a que le confundan con un drogadicto.

Los pacientes –y muchas veces un cónyuge solícito– aprenden pronto a autoadministrarse el medicamento (Apokinin 1%, ampollas de 10 mg, laboratorio Aguetant) mediante jeringuillas de insulina (son más sencillas de usar a estos fines las antiguas jeringuillas) (Fig. 3) o automatizadas mediante un sistema de resorte *penject* (Britajet, Hypoguard Ltd., Melton, Suffolk), comercializado recientemente en España como Apo-go Pen, Italfármaco (Fig. 4). La rapidez de su respuesta y su predictibilidad son factores sumamente apreciados por pacientes que, a veces, habían vivido la dura experiencia de pedir auxilio a un taxi para volver a casa o esperar sentados en el bordillo de una acera a que una tableta de levodopa les retornara a un estado móvil. Es posible que otras manifestaciones no motoras que suceden durante los períodos *off* se beneficien con la apomorfina. Kempster et al [33] describen dos curiosos pacientes que sufrieron agobiantes episodios de eructos durante los períodos de falta de respuesta a la levodopa, a quienes se les alivió mediante la autoadministración de apomorfina. Saint Victor et al [34] describen una reducción en la duración de discinesias bifásicas en tres pacientes en quienes éstas habían resultado antes incontrolables.



**Figura 4.** Autoinyector (*penjet*) de apomorfina. La dosificación es sencilla girando la cabeza del sistema; la simple presión sobre el botón (en oscuro) dispara una pequeña aguja en el extremo opuesto y la inyección automática del fármaco.

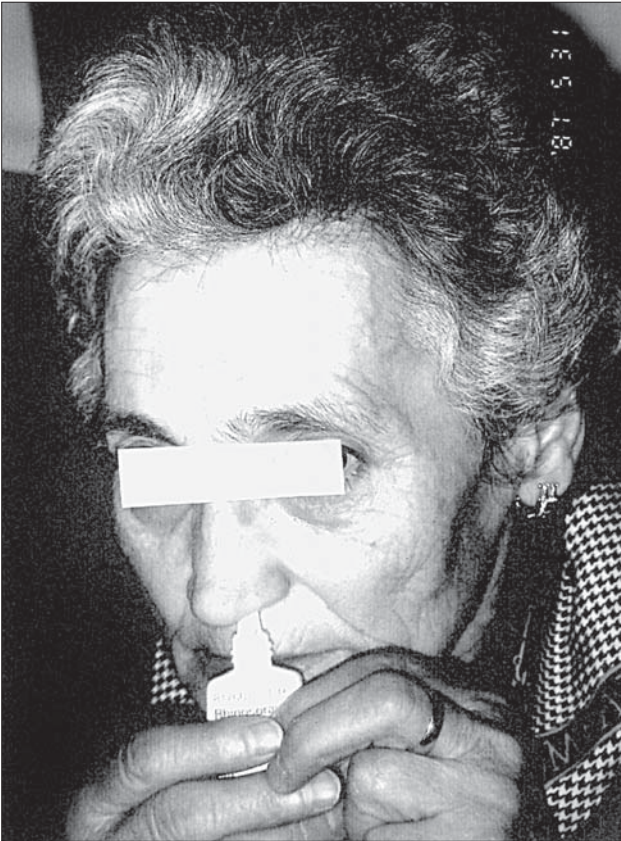
### **Prevención de los efectos colaterales**

La potente capacidad emetizante de la apomorfina ha representado durante años una barrera insuperable para su uso práctico. En una investigación con voluntarios sanos, la administración de 1 mg de este medicamento ya ocasionó náuseas y con 5 mg vomitaron todos ellos. Las náuseas y vómitos pueden prevenirse con antagonistas  $D_2$ , como metoclopramida y sulpiride [35]. Aunque estos fármacos están contraindicados en la enfermedad de Parkinson por agravar sus manifestaciones clínicas, se deduce de estos estudios que los efectos colaterales de la apomorfina podrían estar relacionados con los receptores dopaminérgicos. Sin embargo, la naloxona, un antagonista de los receptores opiáceos, fue capaz de retrasar la sedación que indujo la apomorfina y redujo la intensidad de náuseas y vómitos, mediante perfusión intravenosa (8 mg) en las dos horas previas al test de apomorfina [27], sin que se modificara en cambio la situación motora de los pacientes. El estudio no compara su eficacia respecto a la domperidona (de hecho, todos los enfermos ya estaban bajo domperidona durante el estudio), e independientemente del mayor incomodo para los pacientes de la perfusión intravenosa, no se consideraron en este estudio los cambios ortostáticos de la presión arterial que provoca la apomorfina [2]. La lógica del empleo de naloxona no es clara, aunque se habían descrito ciertas propiedades analgésicas de la apomorfina. Ha sido el uso de domperidona como comedicación lo que ha permitido la utilización de la apomorfina en clínica humana.

### **Vías de administración alternativas en proceso de investigación**

La rapidez y predicción de la respuesta a la apomorfina, un ‘medicamento huérfano’ en lo que respecta a su diseñador, ha abierto un modo pragmático de enfrentarse a las fluctuaciones de la enfermedad de Parkinson. Mientras no se obtengan fármacos con acción suficientemente prolongada y potente para mantener móvil al paciente a lo largo del día, puede ser un objetivo realista la búsqueda de fármacos que, absorbidos rápidamente, posean propiedades semejantes a la apomorfina, pero sin los inconvenientes en la práctica de su algo farragosa administración por vía subcutánea.

Debido a que la apomorfina es lipofílica, resulta posible su administración por vías diferentes a la oral, capaces de soslayar



**Figura 5.** Una paciente parkinsoniana mostrando el uso de apomorfina por vía nasal.

su paso a través de la circulación portal, lo que evita el consiguiente catabolismo hepático. Así, se han ensayado las vías intranasal [36], sublingual [37-40] y subcutánea [4] como alternativas a la vía subcutánea. La vía transdérmica en conejos no ha mostrado ventajas en su absorción ( $C_{máx}$ ) y biodisponibilidad (35% por debajo de la subcutánea) [27].

La primera utiliza un nebulizador con dosificador metrado (Blocklandpak BU, Hoogblockland, Holanda) que administra en cada aplicación  $0,1 \pm 0,05$  mg, pero su obtención no es fácil y personalmente usamos con eficacia nebulizadores corrientes en el mercado (Fig. 5). La latencia con la que sobreviene la respuesta es similar, como media, a la vía subcutánea (unos 9 minutos) y la duración de la respuesta es de unos 50 minutos. Los problemas locales (costras, vestibulitis, obstrucción nasal) no son particularmente importantes. García Ruiz y Sánchez Bernardos [41] compararon las vías intranasal y subcutánea en dos grupos de nueve pacientes fluctuantes cada uno. El grado de mejoría fue semejante por ambas vías así como la duración del efecto, aunque ambos grupos no eran comparables en edad (10 años de media más jóvenes el grupo con apomorfina intranasal). La dosis media administrada (10 mg) por una u otra vía justificaría la relativamente elevada incidencia de efectos colaterales, aunque puede que también explique los buenos resultados de la apomorfina intranasal en este estudio.

La vía sublingual es asimismo prometedora [5,37-40]. Comparada con la vía subcutánea, la magnitud de la respuesta (en la mayoría tras una dosis de 3-6 mg) es también similar a la vía subcutánea, pero en cambio tarda más en iniciarse (en torno a 20-40 min de latencia), lo que representa un inconveniente de

cierta importancia. La biodisponibilidad relativa respecto a su administración parenteral es de un 10-22% inferior, suficiente para revertir una situación *off* [38]. Posiblemente el diseño de formas galénicas que faciliten su disolución y mejoren su tolerancia –el efecto adverso más común es la inducción de estomatitis importante– convierte a la apomorfina sublingual en una vía prometedora en pacientes fluctuantes no manejables por otros medios. Se han intentado nuevas formulaciones para su uso por vía sublingual [5,40], pero su combinación con vitamina C para disminuir el pH salivar y mejorar su absorción o evitar un desagradable sabor amargo no han mejorado su posibilidad de uso por esta vía. Aunque es eficaz en el 56% de los enfermos, su latencia clínica (unos 25 min) sigue siendo excesivamente larga para su uso en períodos *off* no predecibles.

La vía rectal, sea en supositorios, enemas o en formulaciones CR (Witepsol-H15), es difícil de manejar por los propios pacientes. Con la forma CR de 100 mg, la duración del efecto (media, 127 min) es claramente superior a la vía subcutánea (60 min), pero su latencia excesivamente prolongada (14-28%) no la hacen por el momento eficaz. Además, existe una gran variabilidad personal en la respuesta, posiblemente relacionada con la variable irrigación anatómica del recto de unos a otros individuos [42].

Los sistemas de infusión subcutánea hacen la absorción impredecible y difícil con el tiempo, debido a la producción de paniculitis nodular en el 25% de los pacientes. La absorción en estas circunstancias se torna errática. Los pacientes han de llevar un sistema portable y han de reintroducir la aguja todos los días. Se ha ideado por ello un sistema implantable en la vena cava superior, semejante al que usan enfermos oncológicos, en el que debe cambiarse la aguja cada 15 días y mantener ciertos cuidados en el sistema para evitar trombosis e infecciones.

No se describen estas complicaciones en los siete casos tratados por Stocchi et al [43] entre uno y 17 meses. Con dosis mayores, el grupo de Lees [44] consigue mantener algunos pacientes totalmente libres de fluctuaciones, con curvas plasmáticas más suaves. Pese a ello, debido a que la apomorfina cristaliza en el sistema, tres enfermos requirieron intervenciones cardiotorácicas por graves embolismos. La dosis media diaria de uno y otro autor era de 4,25 y 9,0 mg/h, respectivamente. En todo caso, es evidente que la apomorfina como fármaco requiere aún una investigación preclínica más profunda.

## CONCLUSIONES

La apomorfina pertenece al grupo de los ‘medicamentos huérfanos’ (*orphan drugs*), fármacos sin patente de comercialización y, quizá por ello y por su bajo precio, de escaso interés en su promoción comercial. Sin embargo, ningún otro agonista posee la potencia de la apomorfina. Este fármaco es capaz de tornar a una situación *on* en pocos minutos a pacientes con fluctuaciones graves, y los pacientes con movilidad muy reducida pueden autoadministrárselo mediante un sistema inyector. Resuelve a veces dificultades deglutorias o miccionales. Para algunos pacientes en fases muy avanzadas, en quienes ya han fracasado otras alternativas terapéuticas o no existe posibilidad de cirugía estereotáctica, la apomorfina es un fármaco insustituible y que raramente ocasiona complicaciones neuropsiquiátricas. En contrapartida, el hallazgo de la dosis individual para cada enfermo puede llevar algunas horas, la vía subcutánea resulta incómoda y la fugacidad de su efecto, apenas 60 minutos, la hace útil solamente para resolver situaciones puntuales.

## BIBLIOGRAFÍA

- Johnson AM, Loew DM, Vigouret JM. Stimulant properties of bromocriptine on central dopamine receptors in comparison to apomorphine (+)-amphetamine and L-Dopa. *Br J Pharmacol* 1976; 56: 59-68.
- Cotzias GC, Papavasiliou PS, Fehling C, Kaufman B, Mena I. Similarities between neurologic effects of L-Dopa and apomorphine. *N Engl J Med* 1970; 282: 31-3.
- Cotzias GC, Papavasiliou PS, Mendez JS, Bell-Midura M. Treatment of Parkinson's disease with apomorphine. Possible role of growth hormone. *N Engl J Med* 1976; 294: 567-72.
- Gancher ST, Woodward WR, Nutt JG. Apomorphine tolerance in Parkinson's disease: lack of a dose effect. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19: 59-64.
- Ondo W, Hunter C, Almaguer M, Gancher S, Jankovic J. Efficacy and tolerability of a novel sublingual apomorphine preparation in patients with fluctuating Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1999; 22: 1-4.
- Broussolle E, Cinotti L, Pollak P, Landais P, Le Bars D, Galy G, et al. Relief of akinesia by apomorphine and cerebral metabolic changes in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1993; 8: 459-62.
- Grandas F, Gancher ST, Rodríguez M, Lera G, Nutt JG, Obeso JA. Differences in the motor response to apomorphine between untreated and fluctuating patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1992; 15: 13-8.
- Obeso JA, Luquin NR, Grandas F, Vaamonde J, Laguna J, Martínez-Lage JM. Motor response to repeated dopaminergic stimulation in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1992; 15: 75-9.
- Rodríguez M, Lera G, Vaamonde J, Luquin MR, Obeso JA. Motor response to apomorphine and levodopa in asymmetric Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 562-6.
- Nutt JG, Carter JM. Apomorphine can sustain the long-duration response to L-Dopa in fluctuating Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 54: 247-50.
- Turjanski N, Fernández W, Lees A. The effect of acute levodopa withdrawal on motor performance and dopaminergic receptor sensitivity in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 771-5.
- Vaamonde J, Luquin MR, Obeso JA. Dopaminergic responsiveness to apomorphine after chronic treatment with subcutaneous lisuride in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1990; 5: 260-2.
- Verhagen-Metman L, Locatelli ER, Bravi D, Mouradian MM, Chase TN. Apomorphine responses in Parkinson's disease and the pathogenesis of motor complications. *Neurology* 1997; 48: 369-72.
- Barker R, Duncan J, Lees A. Subcutaneous apomorphine as a diagnostic test for dopaminergic responsiveness in parkinsonian syndromes. *Lancet* 1989; 1: 675.
- Oertel WH, Gasser T, Ippish R, Trekwolder C, Poewe W. Apomorphine test for dopaminergic responsiveness. *Lancet* 1989; 1: 1262-3.
- Gancher ST, Nutt JG, Woodward WR. Apomorphine infusional therapy in Parkinson's disease: clinical utility and lack of tolerance. *Mov Disord* 1995; 10: 34-43.
- Bonuccelli U, Piccini P, del Dotto P, Rossi G, Corsini GU, Muratorio A. Apomorphine test for dopaminergic responsiveness: a dose assessment study. *Mov Disord* 1993; 8: 158-64.
- Linazasoro G. El test de la apomorfina en los síndromes parkinsonianos: valor diagnóstico. *Neurología* 1993; 8: 288-90.
- Linazasoro G. The apomorphine test in gait disorders associated with parkinsonism. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19: 171-6.
- Stibe CMH, Kempster PA, Lees AJ, Stern GM. Subcutaneous apomorphine in parkinsonian on-off oscillations. *Lancet* 1988; 1: 403-6.
- Chaudhuri P, Critchley P, Abbott RJ, Pye IF, Millan PAH. Subcutaneous apomorphine for 'on-off' oscillations in Parkinson's disease. *Lancet* 1988; 2: 1260-1.
- Mouradian MM, Heuser IJE, Baranti F, Giuffra M, Conant K, Davis TL, et al. Comparison of the clinical pharmacology of (-)NPA and levodopa in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 401-5.
- Hughes AJ, Bishop S, Kleendorfer B, Turjanski N, Fernández W, Lees AJ, et al. Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease: response to chronic administration for up to five years. *Mov Disord* 1993; 8: 165-70.
- Przedborski S, Liard A, Hildebrand J. Induction of mania by apomorphine in a depressed parkinsonian patient. *Mov Disord* 1992; 7: 285-6.
- Linazasoro G. Apomorfina subcutánea en la enfermedad de Parkinson. *Neurología* 1994; 9: 1-3.
- Steiger MJ, Quinn NP, Marsden CD. The clinical use of apomorphine in Parkinson's disease. *J Neurol* 1992; 239: 389-93.
- Duriff F, Deffond D, Dordain G, Tournilhac M. Apomorphine and diphasic dyskinesias. *Clin Neuropharmacol* 1994; 17: 99-102.
- Ostergaard L, Werdelin L, Odin P, Lindvall O, Dupont E, Christensen PB, et al. Pen injected apomorphine against off phenomena in late Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 681-7.
- Achard KM, Churchyard A, Fletcher C, Turner K, Lees A, Dowd PM. Panniculitis in association with apomorphine infusion. *Br J Dermatol* 1998; 138: 480-2.
- Tison F, Wiart L, Guatteri M. Effects of central dopaminergic stimulation by apomorphine on swallowing disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996; 11: 729-32.
- Christmas TJ, Kempster PA, Chapple CR, Frankel JP, Lees AJ, Stern GM, et al. Role of subcutaneous apomorphine in parkinsonian voiding dysfunction. *Lancet* 1988; 2: 1451-3.
- Ellis C, Lemmens G, Parkes PJ, Abbott RJ, Pye IF, Leigh PN, et al. Use of apomorphine in parkinsonian patients with neuropsychiatric complications to oral treatment. *Parkinsonism Relat Disord* 1997; 3: 103-7.
- Kempster PA, Lees AJ, Crichton P, Frankel JP, Shorvon P. Off-period belching due to a reversible disturbance of oesophageal motility in Parkinson's disease and its treatment with apomorphine. *Mov Disord* 1989; 4: 47-52.
- Saint-Victor J-F, Pollak P, Gervason C-L. Levodopa-induced diphasic dyskinesias improved by subcutaneous apomorphine. *Mov Disord* 1992; 7: 283-7.
- Corsini GU, del Zompo M, Cianchetti C, Mangoni A. Therapeutic efficacy of a combination of apomorphine with sulpiride or metoclopramide in parkinsonism. *Psychopharmacology* 1976; 47: 169-73.
- van Laar T, Janssen ENH, Essink AWG, Neef L. Intranasal apomorphine in parkinsonian fluctuations. *Arch Neurol* 1992; 49: 482-4.
- Lees AJ, Montastruc JL, Turjanski N. Sublingual apomorphine and Parkinson's disease. *Lancet* 1990; 1: 1440.
- Gancher ST, Nutt JG, Woodward WR. Absorption of apomorphine by various routes in parkinsonism. *Mov Disord* 1991; 6: 212-6.
- Montastruc JL, Rascol O, Senard JM, Gualano V, Boghen H, Houin G, et al. Sublingual apomorphine in Parkinson's disease: a clinical and pharmacokinetic study. *Clin Neuropharmacol* 1991; 14: 432-7.
- Van Laar T, Neef C, Danhof M, Ronki I, Roos RAC. A new sublingual formulation of apomorphine in the treatment of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996; 11: 633-8.
- García-Ruiz P, Sánchez B, Vernardos V. Eficacia de la morfina intranasal y subcutánea en la enfermedad de Parkinson. Estudio comparativo agudo. *Arch Neurobiol* 1993; 56: 345-8.
- Van Laar T, Janssen ENH, Neef C, Danhof M, Roos RAC. Pharmacokinetics and clinical efficacy of rectal apomorphine in patients with Parkinson's disease: a study of five different suppositories. *Mov Disord* 1995; 10: 433-9.
- Stocchi F, Farina C, Nordera G, Russien S. Implantable venous access system for apomorphine infusion in complicated Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999; 14: 358-64.
- Manson AJ, Hanagasi H, Turner K, Patsalos PN, Carry P, Lees AJ, et al. Intravenous apomorphine therapy in Parkinson's disease. Clinical and pharmacokinetic observations. *Brain* 2001; 124: 331-40.

## USO DE APOMORFINA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

**Resumen.** Introducción. La apomorfina es un agonista  $D_2$  de la dopamina, probablemente infrautilizada pese a su eficacia en situaciones en las que han fracasado otras medicaciones o no existe una indicación para la cirugía estereotáxica. Su rapidez de acción (entre 7-10 min) y su potencia semejante a la levodopa le permite reducir puntualmente fluctuaciones graves, distonía en off, discinesias bifásicas o síntomas como la disfagia o dificultades miccionales. A diferencia de otros agonistas, su capacidad para inducir complicaciones neuropsiquiátricas es modesta. Sus mayores inconvenientes en la práctica son su breve duración (<60 min) y la necesidad de que se utilice por vía subcutánea. Objetivo y desarrollo. Esta revisión aborda alguna de las propiedades farmacológicas de este 'medicamento huérfano', su uso práctico y nuevas vías en su desarrollo. [REV NEUROL 2002; 35: 668-74]

**Palabras clave.** Apomorfina. Discinesias bifásicas. Enfermedad de Parkinson. Fluctuaciones motoras.

## USO DA APOMORFINA NA DOENÇA DE PARKINSON

**Resumo.** Introdução. A apomorfina é um agonista  $D_2$  da dopamina, provavelmente infrautilizada, apesar da sua eficácia perante o fracasso de outras medicações ou onde não existe indicação para a cirurgia estereotáxica. A sua rapidez de ação (entre 7 e 10 minutos) e a sua potência semelhante a levodopa permite-lhe reduzir pontualmente flutuações graves, distonia em off, discinesias bifásicas ou sintomas, como disfagia ou dificuldade miccional. A diferença de outros agonistas, a sua capacidade de induzir complicações neuropsiquiátricas é modesta. Os seus maiores inconvenientes na prática são a sua breve duração (<60 min) e a necessidade de administração por via subcutânea. Objectivo e desenvolvimento. Esta revisão aborda algumas das propriedades farmacológicas deste 'medicamento órfão', o seu uso prático e novas vias no seu desenvolvimento. [REV NEUROL 2002; 35: 668-74]

**Palavras chave.** Apomorfina. Discinesias bifásicas. Doença de Parkinson. Flutuações motoras.