

Consenso de la Asociación Colombiana de Neurología sobre el uso de apomorfina en la enfermedad de Parkinson

Colombian Association of Neurology Consensus on the use of Apomorphine in Parkinson's disease

Claudia Lucía Moreno López (1), Oscar Bernal Pacheco (2), Gustavo Barrios Vincos (3), Gabriel Arango Uribe (4), Catalina Cerquera Cleves (5), Jorge Luis Orozco Vélez (6), Paula Millán (7), Jesús Alberto Díazgranados Sánchez (8), Xiomara García (9), Mauricio Rueda Acevedo (10), Omar Buritica (11), Juan Camilo Rodríguez-Carrillo (12)

- (1) Médico y Neurólogo de la Universidad del Rosario; Especialista en Trastornos del Movimiento, Hospital Clinic de Barcelona; Neuróloga clínica, Unidad de Movimientos Anormales, Fundación Cardioinfantil y Grupo de Cirugía Funcional en Trastornos del Movimiento del Hospital San Ignacio. Docente de Neurología, Universidad del Rosario, pregrado y posgrado de Neurología; coordinadora del Comité de Movimientos Anormales de la Asociación Colombiana de Neurología, Bogotá, Colombia
- (2) Médico, Universidad Nacional de Colombia y Neurólogo de la Universidad Militar Nueva Granada; Especialista en Trastornos del Movimiento, Universidad de la Florida; Neurólogo clínico, Hospital Militar Central, Fundación Santafé e Instituto Roosevelt. Docente de Neurología, Universidad Militar Nueva Granada; coordinador del Comité de Movimientos Anormales de la Asociación Colombiana de Neurología, Bogotá, Colombia
- (3) Médico y Neurólogo de la Universidad del Bosque; Especialista en Trastornos del Movimiento, Universidad Federal de Río de Janeiro; Master Propio en trastornos del Movimiento, Universidad de Murcia; Neurólogo clínico, Unidad de Trastornos del Movimiento, Hospital Occidente de Kennedy. Profesor clínico, posgrado de Neurología, Universidad de la Sabana, Bogotá, Colombia
- (4) Médico y Neurólogo de la Universidad Nacional de Colombia; Neurólogo clínico, Clínica de Marly; Grupo de Neurocirugía Funcional, Instituto Latinoamericano de Neurología y Sistema Nervioso (ILANS), Bogotá, Colombia
- (5) Médica, Universidad Nacional de Colombia; Neuróloga, Pontificia Universidad Javeriana. Especialista en enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento, Hospital Clínic de Barcelona, Universidad de Barcelona. Neuróloga del Hospital Universitario San Ignacio y Clínica del Country. Docente de posgrado en Neurología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia
- (6) Neurólogo clínico, Jefe de Neurología y profesor investigador, Fundación Valle de Lili, Universidad Icesi, Cali, Colombia
- (7) Neuróloga, Universidad de Antioquia; Trastornos del Movimiento, Hospital Clinic de Barcelona, Hospital Germans Trias, Pujol de Baladona; Unidad de Trastornos del Movimiento, Instituto Neurológico de Colombia; profesor clínico, posgrado de Neurología, Universidad CES, Medellín, Colombia
- (8) Biólogo, Ms Sc Morfología y Médico cirujano de la Universidad del Valle, Neurólogo Clínico, Universidad de Buenos Aires. Director médico, Neurólogos de Occidente, Neurólogo, Centro Médico Imbanaco, Cali, Colombia
- (9) Médico cirujano y Neuróloga de la Universidad Nacional de Colombia; Especialista en desórdenes del movimiento de Cleveland Clinic Foundation; Neuróloga clínica, Grupo de Neurocirugía Funcional, Instituto Latinoamericano de Neurología y Sistema Nervioso (ILANS), Fundación Hospital San Carlos, Bogotá, Colombia
- (10) Neurólogo, Hospital Militar Central; Especialista en Movimientos Anormales, Cleveland Clinic. Especialista en Movimientos Anormales en Clínica SOMA y Neuromedica, Medellín; Especialista en Movimientos Anormales, Hospital Internacional de Colombia, Bucaramanga
- (11) Neurólogo de la Universidad de Antioquia, especialista en enfermedad de Parkinson y otros Movimientos Anormales, The National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square. Profesor neurología, Universidad de Antioquia, CES, UPB; Miembro del Grupo de Investigación de Neurociencias de la Universidad de Antioquia, SIU; Miembro Grupo de Trastornos de Movimientos del Instituto Neurológico de Colombia; Miembro Grupo de Neurocirugía, Funcional FHUSVP; Neurólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Antioquia
- (12) Médico, Universidad Nacional de Colombia; Neurólogo, Hospital de la Princesa, Madrid, España; Especialista en Trastornos del Movimiento, Universidad de California, San Diego EE. UU.; Master Propio en Trastornos del Movimiento, Universidad de Murcia, España; Coordinador Consulta de Movimientos Anormales, Clínica la Misericordia Internacional, Barranquilla, Colombia

RESUMEN

La apomorfina es un agonista dopa que se viene usando desde hace más 25 años en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson avanzada con complicaciones motoras complejas, por lo cual sigue siendo de gran importancia en el tratamiento de esta etapa de la enfermedad.

En el siguiente escrito, realizado por el Comité de Movimientos Anormales de la Asociación Colombiana de Neurología, se hace una revisión respecto a la medicación, su eficacia y el papel en el manejo de la enfermedad de Parkinson, así como una comparación entre las diferentes terapias avanzadas disponibles hoy en día. De la misma manera el Comité hace recomendaciones sobre las indicaciones, elección de candidatos y protocolos para el inicio de las diferentes formas de administración (intermitente e infusión continua) para optimizar el uso de esta terapia y facilitar la adherencia al tratamiento.

Por otra parte, se revisan los efectos adversos relacionados con la terapia y se hacen recomendaciones sobre el manejo de las mismas, el seguimiento que se debe hacer a los pacientes que reciban apomorfina y las claves en el tratamiento a largo plazo.

PALABRAS CLAVES: enfermedad de Parkinson, apomorfina, bombas de infusión, consenso (DeCS).

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Todos los autores participaron en la discusión del consenso y realizaron la revisión del documento final y se hicieron las correcciones necesarias.

SUMMARY

Apomorphine is a dopamine agonist that has been used for more than 25 years in the treatment of advanced Parkinson's disease with complex motor complications, becoming an important treatment option for this stage of the disease.

In the following document, written by the movement disorders committee of the Colombian Association of Neurology, an extensive review is made about this medication, its efficacy and role in the management of Parkinson's disease as well as a comparison between the different advanced therapies available today. Additionally, recommendations about the indications, election of candidates and protocols for choosing between the different forms of administration (intermittent and continuous infusion) are established according current evidence in order to help clinicians to optimize the use of this therapy and facilitate adherence to treatment.

On the other hand, adverse effects related to the therapy are reviewed and recommendations are made about their management, as well as a protocol to follow-up patients receiving apomorphine and keys in the long term.

KEY WORDS: Parkinson disease, apomorphine, Infusion Pumps, Consensus (MeSH).

INTRODUCCIÓN

La apomorfina se viene usando en la clínica desde hace más de 25 años con éxito en el control de síntomas motores y no motores de la enfermedad de Parkinson avanzada con complicaciones motoras complejas. En Colombia no existe experiencia en el uso de la medicación excepto por los colegas que han tenido experiencia con la apomorfina en estancias académicas fuera del país, por lo que se hace necesario realizar una revisión bibliográfica y la instauración de unas recomendaciones sobre su uso, las diferentes formas de administración, y las claves que permitan hacer una buena elección y manejo de los pacientes a tratar. La presente revisión pretende además, aclarar aspectos clínicos y farmacéuticos de esta medicina y así mismo, comparar con otras terapias avanzadas como la cirugía de estimulación cerebral profunda y el tratamiento con levodopa intraduodenal.

HISTORIA DE LA APOMORFINA

La historia de la apomorfina se remonta a las civilizaciones antiguas, los Mayas utilizaban extractos de los bulbos y raíces de *Nymphaea ampla*, *Nymphaea caerulea* (especies de nenúfares una planta acuática) que contienen apomorfina para ritos religiosos, por sus propiedades afrodisíacas y alucinógenas, esto hace más de 2000 años antes de Cristo (1). El uso médico consciente de la apomorfina, sin embargo, sólo comenzó miles de años más tarde luego que Matthiessen y Wright habían observado en 1869 un nuevo compuesto cuando la morfina era deshidratada con ácido clorhídrico y llamaron a esta nueva sustancia apomorfina (2). Poco después de este descubrimiento, se reconocen las propiedades eméticas de la apomorfina; en 1891 Thumas especula que la emesis es inducida por estimulación central de los vómitos en el piso del IV ventrículo. Se empieza entonces a utilizar

como emético para eliminar cuerpos extraños del esófago o para tratar intoxicaciones y en algún momento incluso para dejar de fumar (3-5). Muchos otros usos de la apomorfina han sido descritos como sedante, anticonvulsivo, antipsicótico, así como para la dependencia al alcohol y como manejo para disfunción sexual (5).

En 1884 Weil fue el primero en sugerir que un derivado de la apomorfina podría ser usado como tratamiento de la enfermedad de Parkinson (6,7). En 1891, Gee descubrió que la apomorfina podría desencadenar estereotipias en perros, roedores y otros animales que son incapaces de vomitar y a finales del siglo XIX la apomorfina se convirtió en un fármaco útil para una variedad de trastornos psiquiátricos como el delirium tremens (en la adicción al alcohol), esquizofrenia, manía, depresión e insomnio. Durante las pruebas en la dependencia al alcohol se hizo otra observación interesante: se informaron erecciones espontáneas en 30 % a 55 % de los individuos, lo que más de 100 años después, condujo a una introducción temporal en el mercado de Uprima® como una terapia para la disfunción eréctil (8,9). Harnack realizó en 1874 los primeros experimentos farmacológicos detallados de apomorfina en mamíferos y ranas y llegaron a la conclusión que la apomorfina actúa en diferentes centros cerebrales involucrando el comportamiento, así como el control respiratorio y cardiovascular (1). En 1870, Pierce informó mejoría en la corea después de la inyección de apomorfina en un paciente con fiebre reumática, y en 1884 Lyon usó apomorfina regularmente en pacientes con corea, epilepsia Jacksoniana, hipo, e incluso especuló que la apomorfina podría ser útil para pacientes con enfermedad de Parkinson, como lo había reportado Weil ese mismo año; sin embargo, su utilidad en el tratamiento de los trastornos parkinsonianos no se documentó hasta las investigaciones de Lettvin, Amador y Schwab en 1951. El estudio realizado por estos autores demostró la capacidad de la apomorfina de mejorar la rigidez en animales descerebrados de experimentación, al observar que usando dosis subeméticas de apomorfina (0,6 a 0,9 mg por vía subcutánea) había mejoría de la rigidez, la debilidad muscular y del temblor, con efecto que duraba hasta tres horas. En estudios con pacientes, además referían sensación de bienestar luego de la administración de la medicina, pero con duración del efecto menor a lo observado previamente (4). Recomendaron entonces inyecciones subcutáneas caseras de apomorfina con la ayuda de un cuidador o una enfermera, sin embargo reconocieron las limitaciones por la corta duración del efecto e intentaron producir una formulación de duración más prolongada; en este sentido, diseñaron una formulación oral que debía ser mezclada con jugo de frutas, a pesar de lo cual, la intolerancia oral fue muy molesta y limitó su uso. En 1953, Struppler y Uexkuell en Alemania también notaron

los efectos benéficos de la apomorfina subcutánea en el temblor de la enfermedad de Parkinson (4).

Debido a los efectos adversos periféricos a dosis más altas, especialmente náuseas e hipotensión ortostática, su uso en la práctica clínica para parkinsonismo se instauró casi 20 años después. Cotzias trató a 15 pacientes con enfermedad de Parkinson, que no habían usado la droga y que ya habían respondido a levodopa, demostrando que la apomorfina subcutánea mostraba una potencia similar sobre los síntomas parkinsonianos (10). Sin embargo, dada la corta duración, desarrolló apomorfina oral, usándola a dosis entre 150 y 1440 mg. A dosis más altas, Cotzias observó azoemia y más efectos adversos que la levodopa, lo que dificultó su uso como agente terapéutico (11). Otro análogo oral de la apomorfina el N-propilnorapomorfina, se administró en dosis más bajas para evitar la nefrotoxicidad, pero era demasiado débil para aliviar los síntomas motores (12), por lo que tampoco funcionó. Cotzias señaló que los efectos clínicos de la apomorfina y de la levodopa eran aditivos y que los efectos adversos de la apomorfina fueron menos severos en aquellos que habían recibido terapia con levodopa previamente (3).

El uso generalizado de la apomorfina en la enfermedad de Parkinson se vio obstaculizado por su pobre biodisponibilidad y perfil inicial de efectos secundarios que podían llegar a ser muy incapacitantes reflejando la actividad agonista dopa (2,7,8,13). Para las náuseas, Corsini, et al., en 1979, mostraron que la domperidona, un antagonista de la dopamina periférica que no penetra la barrera hematoencefálica, bloquea los efectos adversos no deseados de la apomorfina, facilitando la investigación adicional con apomorfina (14). En la década de los años ochenta, con los estudios de Stibe y Obeso (15,16), Lees y Stern demostraron finalmente que la administración de apomorfina, ya sea como un bolo o administrado por vía subcutánea, reduce significativamente los períodos OFF en la enfermedad de Parkinson hasta en un 50 %. Para mantener el beneficio prolongado era necesario mantener un flujo constante de la medicación, lo cual se lograría con un nuevo modo de administración, lo que se logró a través de una bomba portátil, aumentando significativamente la vida media de la apomorfina (17).

En los siguientes 30 años se desarrollaron múltiples estudios, que continúan confirmando la eficacia a largo plazo de la apomorfina por medio de la administración subcutánea, ya sea como rescate en forma de bolos o como infusión continua, llevando a la reducción del tiempo OFF y las discinesias en pacientes con enfermedad de Parkinson con fluctuaciones motoras complejas relacionadas con uso crónico de levodopa (5). En la tabla 1 se resumen los principales aspectos históricos de la apomorfina.

Tabla 1. Fechas claves en la historia de la apomorfina.

Año	Autores	Aporte	Ref.
1869	Matthiessen y Wright	Describen un nuevo compuesto al cual llaman apomorfina.	2
1870	Pierce	Mejoría de corea en paciente con fiebre reumática.	6
1884	Weil	Sugiere el uso de la apomorfina para el manejo en la enfermedad de Parkinson.	
1884	Lyon	Se usa en pacientes con corea, epilepsia jacksoniana, hipo.	4
1891	Thumas	Describe que la emesis es producida por su acción central.	5
1891	Gee	Apomorfina produce estereotipias en perros y roedores.	7,8
1951	Lettvin, Amador y Schwab	Utilidad de la apomorfina para el manejo de la enfermedad de Parkinson.	4
1953	Struppler y Uexkuell	Efectos de la apomorfina en el temblor de la enfermedad de Parkinson.	4
1970	Cotzias	Uso de la apomorfina en la práctica clínica en pacientes con enfermedad de Parkinson.	10
1979	Corsini	Introduce domperidona para manejar los efectos adversos de la apomorfina.	14
1980	Stibe y Obeso	Reintroducen la apomorfina subcutánea para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.	15,16
1980	Lees y Stern	Nueva forma de administración de la apomorfina en bomba de infusión.	17

FARMACOLOGÍA DE LA APOMORFINA

La apomorfina es un derivado de la morfina de la clase dibenzoquinolina, que tiene una estructura molecular que en términos simples se ha descrito como una forma “rígida” de dopamina (figura 1). Esta similitud estructural le da a la apomorfina su actividad dopaminérgica y es por eso que actúa como un potente fármaco agonista de dopamina de amplio espectro y activador directo de los receptores de dopamina D1-like (D1, D5) y D2-like (D2, D3, D4) (15). Su alta potencia y afinidad por los receptores de dopamina junto con su fiabilidad y rápido inicio de acción después de la administración subcutánea, ha llevado a que la apomorfina se convierta en una herramienta clave en innumerables investigaciones en la enfermedad de Parkinson. Se ha visto que revierte el déficit motor en roedores tratados con reserpina o haloperidol, en ratas lesionadas con 6-OHDA y primates tratados con MPTP (18), reflejando la acción central de este agonista de la dopamina.

La apomorfina es una molécula con una amplia gama de efectos farmacológicos por su afinidad a múltiples receptores. Incluso cuando se consideran sus interacciones con receptores de dopamina, difiere de la dopamina oral y de otros agonistas de uso común. Por ejemplo, mientras que las acciones de pramipexol y ropinirol se limitan a los receptores tipo D2 (D2 y D3), (18), la apomorfina interac-

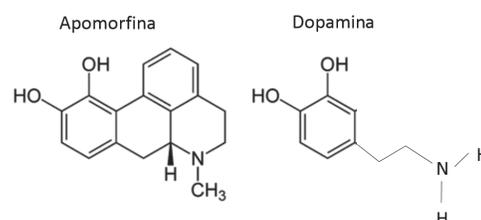


Figura 1. Estructura molecular de la apomorfina y de la dopamina

túa con receptores clase D1 y D2 y con todos los subtipos principales (D1, D2, D3, D4, D5) (15,19). Es por esto que la acción de los otros agonistas dopa no es tan potente como la de la levodopa, cosa que sí pasa con la apomorfina. Por su acción sobre receptores D1, la apomorfina mejora la función vesical en estudio con roedores lo cual se ha visto reflejado en la práctica clínica (20,21).

La menor afinidad que tiene la apomorfina sobre receptores D3/D2, comparativamente a la conocida del pramipexol y ropinirol (19), puede tener relevancia clínica, aunque actualmente se desconoce si la incidencia de descontrol de impulsos es menor cuando se administra apomorfina, en comparación con otros agonistas dopaminérgicos. La

apomorfina también interactúa con los receptores 5-HT_{2B}, con menor potencia que los derivados del ergot (15), y por lo tanto reduce el riesgo de esclerosis valvular cardíaca y alucinaciones (22,23).

La estructura de amina policíclica terciaria, altamente lipofílica de la apomorfina, no solo le da propiedades similares a la dopamina, sino que además le permiten un rápido transporte a través de la barrera hematoencefálica. Cuando se administra por vía subcutánea se equilibra muy rápidamente entre los compartimentos periférico y central, lo que está directamente relacionado con la concentración de apomorfina en el líquido cefalorraquídeo y su eficacia clínica (24). La biodisponibilidad oral de la apomorfina es muy baja, debido al metabolismo hepático de primer paso (25).

La farmacocinética periférica de la apomorfina se explica tanto por la rápida, como por la corta duración de la acción observada después de la administración subcutánea, con una biodisponibilidad del 100 % por esta vía. La tasa de absorción es constante y demora 5,8+/-1,9 minutos, distribución de 4,8 minutos y una vida media terminal de aproximadamente 30 minutos (26). Los primeros estudios mostraron que la absorción del fármaco, el volumen de distribución, eliminación de plasma y vidas medias fueron similares para inyección subcutánea, infusión subcutánea o intravenosa (26,27).

La concentración plasmática máxima se alcanza después de 10 a 20 minutos y en el líquido cefalorraquídeo a los 30 minutos. El efecto dura de 40 a 90 minutos, sin embargo, se ha reportado con la aplicación crónica subcutánea baja variabilidad intraindividuo, pero alta variabilidad interindividual en la absorción en relación a la eliminación, considerándose como posibles factores el sitio de aplicación, estado de la piel, porcentaje de grasa corporal, así como la técnica de aplicación (27).

El perfil farmacocinético es igual tanto con la apomorfina intermitente como con la infusión continua, aunque la elección del modo de administración difiere según el impacto que se desee tener en el control de síntomas específicos de la enfermedad. El uso del lápiz inyector, es intermitente y se usa como rescate reflejando la rápida eficacia y seguridad. La velocidad de inicio después de la inyección intermitente (entre 7 a 10 min) (28,29) la convierte en una solución práctica para pacientes con retraso de inicio de acción de la levodopa o respuestas impredecibles a la levodopa que necesitan alcanzar un estado ON más rápido y seguro. La semivida de eliminación de la apomorfina, que es paralela a su respuesta clínica, dura alrededor de 45 a 60 min, por lo cual, generalmente no interfiere con el tratamiento diario habitual que reciben los pacientes, sino que ayuda para controlar esos momentos OFF mientras tiene efecto de la medicación usual.

EFICACIA

Existen múltiples estudios tanto para apomorfina en administración intermitente como en bomba de infusión continua y se describen a continuación.

EFICACIA DE LA APOMORFINA INTERMITENTE

La eficacia de la apomorfina en el tratamiento avanzado de la enfermedad de Parkinson, específicamente en la disminución del tiempo OFF está bien establecida a través de su uso clínico desde hace varias décadas. Al igual que la levodopa, la apomorfina se usó por primera vez en la clínica cuando aún los requisitos para los diseños de los ensayos clínicos y su registro no eran tan riguroso como en la actualidad. La apomorfina se empezó a usar en Europa mucho antes de tener un ensayo clínico aleatorizado controlado, incluso actualmente no existen ensayos clínicos aleatorizados que apoyen el uso de la apomorfina en infusión. A pesar de la buena evidencia de los estudios abiertos, la apomorfina tiene desventaja cuando se compara la evidencia con otras terapias como la estimulación cerebral profunda o la infusión de levodopa intraduodenal en el tratamiento para la enfermedad de Parkinson.

La mayor parte de los datos que tenemos de la eficacia para administración intermitente se recolectó cuando se solicitaron los requisitos para su registro en la FDA. Tomados en conjunto, estos estudios dan una base de evidencia muy sólida para demostrar la eficacia de esta forma de administración. Todos estos estudios demuestran que la administración intermitente de apomorfina proporciona un alivio rápido y efectivo de los episodios OFF repentinos en la enfermedad de Parkinson avanzada (7). En la tabla 2 (10,28-34) se resumen los principales estudios que demuestran la eficacia del uso de apomorfina intermitente en el manejo de la enfermedad de Parkinson avanzada. Estos estudios fueron en su mayoría realizados en centros especializados de movimientos anormales, y proporcionaron una evidencia temprana de la eficacia de las inyecciones intermitentes de apomorfina con dosis que variaron considerablemente entre ellos. Cuando se administraron “rescates rápidos” a necesidad del paciente, el tiempo ON ganado en promedio fue de 2,6 a 4 horas, con un alivio rápido a los 10 minutos en promedio y una duración del efecto de hasta 1 hora como mínimo; los estudios también demostraron que una vez se alcanza la dosis óptima no es necesario aumentar más la dosis, pues no se obtiene un beneficio adicional (4). En 2016 el ensayo AM-IMPAKT, estudio multicéntrico fase IV diseñado para evaluar la eficacia de la apomorfina en acinesia matutina prolongada, definida como mínimo 45 minutos de retraso en el inicio del efecto de la levodopa, durante mínimo 3 días en una semana, demostró que la reducción media del tiempo en entrar en estado ON fue de 37 minutos

Tabla 2. Principales estudios que evalúan el tratamiento intermitente con apomorfina para la Enfermedad de Parkinson

Autor y año	n.º de pacientes	Dosis	Resultados
Cotzias, 1970 (ref. 10)	6 pacientes	0,25 – 2 mg	5 de 6 paciente mejoraron rápidamente más del 20 % de mejoría en el examen neurológico.
Van Laar, 1993 (ref. 30)	5 pacientes	Media 2,7 mg	- Mejoría significativa en el efecto motor (p=0,001) - Latencia de inicio 7,3 min - Duración de respuesta 96 min
Ostergaard, 1995 (ref. 31)	22 pacientes	Media 3,4 mg	- Disminución del tiempo OFF en 58 % aprox. - Disminución significativa de la severidad del OFF
Merello, 1997 (ref. 29)	12 pacientes	3 mg	- Latencia media del efecto 8,08 +/- 3 min. - Duración media del efecto 56,6 +/- 13,6 min vs 97 +/- 35,8 con medicación oral
Dewey, 2001 (ref. 28)	29 pacientes	Media 5,4 mg	- Reducción del 62 % en la escala motora UPDRS con apomorfina vs. placebo 1 % - Mejoró 95 % de los episodios OFF vs. 23 % con placebo
Pfeiffer, 2007 (ref. 32)	62 pacientes	2 mg	- Mejoría significativa de la UPDRS motora 20 minutos luego de la administración.
Pahwa, 2007 (ref. 33)	56 pacientes	4-10 mg	Mejoría significativa de la UPDRS motora con 4 mg vs. placebo a los 20 min con una duración promedio 90 min.
Stacy, 2008 (ref. 34)	17 pacientes	Media 3,91 mg	Reducción significativa en los puntajes de la escala UPDRS motora a los 20 minutos y con una media de 20 puntos de mejoría con apomorfina vs. 3 puntos con placebo.

en promedio. Adicionalmente se vio un retraso en el inicio del efecto de la primera dosis de 46 % para levodopa vs. 7 % para apomorfina, lo cual fue clínicamente significativo, evidenciando mejoría en las escalas motoras, y en las escalas de calidad de vida (35).

EFICACIA DE LA APOMORFINA EN BOMBA DE INFUSIÓN

Existen muchos estudios abiertos no controlados que evalúan la eficacia de la infusión de apomorfina como monoterapia o manejo adjunto a levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada con fluctuaciones motoras. La metodología de estos estudios es muy variable, tanto en tamaño, duración del seguimiento y los resultados recolectados. La mayoría de los estudios evaluaron la infusión en día vigíl y algunos incluyeron pacientes con administración 24 horas. En conjunto todos demostraron que la infusión subcutánea de apomorfina es eficaz para disminuir el tiempo OFF, mejorando la función motora y la calidad de vida (6,36-53). Estos estudios fueron muy variables con número de pacientes que fueron de 6 a 82, con seguimiento entre 3 y 60 meses. La disminución del tiempo OFF estuvo entre 36 y 85 %, y los resultados en cuanto a discinesias fueron variables, encontrándose desde no cambios hasta disminución de la intensidad de las discinesias del 65 %. La amplia variabilidad se atribuye a la diversidad de diseños y

metodología en los diferentes estudios. Algunos estudios reportan mejoría de las discinesias luego de algunos meses con apomorfina (51); se ha sugerido que esta disminución de las discinesias está en relación con cambios plásticos en circuitos gangliobasales, por lo cual algunos autores han propuesto intentar incluso llegar a monoterapia con apomorfina en el día vigíl, es decir usar terapia oral solo en la mañana temprano y en la noche (50).

COMPARACIÓN DE LAS TERAPIAS AVANZADAS PARA EL MANEJO DE LAS COMPLICACIONES MOTORAS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON AVANZADA

Existen múltiples estudios con evidencia clase I y II que apoyan el beneficio de la estimulación cerebral profunda y el uso de la bomba de infusión continua con levodopa intraduodenal en el manejo de complicaciones motoras en la enfermedad de Parkinson avanzada. Los resultados de la fase 3 del estudio TOLEDO con nivel de evidencia clase I (multicéntrico, aleatorizado, placebo controlado de 12 semanas), muestran que los pacientes que recibían apomorfina presentaron reducción temprana y sostenida del tiempo OFF, además de tener mayor tiempo ON sin discinesias. Este resultado demuestra de manera incontrovertible la eficacia de la apomorfina en pacientes con fluctuaciones motoras refractarias, con un excelente perfil

de seguridad (TOLEDO study NCT02006121) (6). Por lo que es una alternativa para el manejo de la etapa avanzada de la enfermedad de Parkinson, comparable con la cirugía de estimulación cerebral profunda o la infusión intraduodenal de levodopa.

En estos estudios se ha demostrado que la apomorfina es efectiva en reducir las fluctuaciones motoras durante la mayor parte del día con una reducción del tiempo OFF que varía entre el 25 y el 80 %, similar a lo reportado con la estimulación cerebral profunda 30 a 100 % y la levodopa en infusión intraduodenal donde se ha reportado entre 40 a 80 % de reducción del tiempo OFF, resultando en una reducción promedio de 5 horas en el tiempo OFF del día vigil (21,52,55,56).

Como se mencionó anteriormente la apomorfina ha mostrado un efecto variable en el control de las discinesias con mejorías que van desde el 0 al 70 %, mientras que con la estimulación cerebral profunda en el núcleo subtalámico y con la levodopa en infusión intraduodenal se ha reportado una mejoría marcada que va del 60 al 100 % según el estudio. Esta disminución en el porcentaje de las discinesias al parecer está relacionada con la reducción de la medicación dopaminérgica oral y la distribución de la dosis de la medicación en forma continua (21).

Sobre el límite de edad para cada una de las terapias es bien sabido que para la estimulación cerebral profunda el mayor beneficio se obtiene en pacientes jóvenes con más de 4 años de enfermedad y con tiempo de inicio menor a 3 años de las complicaciones motoras (EARLYSTIM) (57), mientras que para las bombas de infusión no hay datos, aunque se sabe que son igual de eficaces a cualquier tiempo de duración de la enfermedad. Como recomendación especial, se sugiere precaución en pacientes de edad avanzada con apomorfina por riesgo de psicosis, aunque en este sentido hay un estudio que apoya el uso de apomorfina en pacientes con antecedentes de alteraciones neuropsiquiátricas tales como alucinaciones simples, relacionadas con la enfermedad de Parkinson avanzada, encontrándose similar perfil con infusión vs. medicación oral optimizada (49,56).

Desde el punto de vista cognitivo, es bien sabido que la estimulación cerebral profunda en el núcleo subtalámico puede producir baja fluidez verbal, además el procedimiento quirúrgico por sí mismo, ya sea por efecto de la microlesión o las trayectorias de los electrodos a través de la región frontal, pueden inducir cambios cognitivos frontoestriatales. Mientras que para las infusiones tanto de apomorfina como de levodopa intraduodenal no hay estudios concluyentes sobre el compromiso cognitivo secundario a estas terapias, salvo el riesgo de estados confusionales agudos propios de la terapia dopaminérgica que pueden ser fácilmente manejados con ajuste de dosis en general (56,58,59).

En relación a la cognición se ha demostrado que la estimulación cerebral profunda principalmente en el núcleo subtalámico puede producir reducción significativa en la fluidez verbal o inducir cambios cognitivos frontoestriatales, relacionados a la estimulación como tal, a la micro lesión o a la trayectoria de los electrodos a través de la región frontal. Mientras que para las terapias de infusión tanto de apomorfina como de levodopa intraduodenal no hay estudios concluyentes sobre la afectación cognitiva, salvo el riesgo de estados confusionales agudos propios de la terapia dopaminérgica que pueden tratarse fácilmente con ajuste de dosis en general (56,58,59).

Para la estimulación cerebral profunda en el núcleo subtalámico hay una fuerte evidencia que apoya un impacto favorable sobre la depresión leve a moderada y la ansiedad después de 6 a 12 meses (58), sin embargo, hay algunos reportes de efectos deletéreos como apatía, psicosis e impulsividad en estos pacientes. Con la apomorfina existe evidencia limitada sobre mejoría en el estado de ánimo y la ansiedad, pero los pacientes pueden tener un mayor riesgo de psicosis, confusión y conducta desinhibida por lo cual se sugiere precaución en pacientes con psicosis no controlada y antecedentes de trastorno de control de impulsos, aunque el riesgo de inducir alucinaciones es bajo, la apomorfina sigue siendo una opción a considerar en los pacientes con alucinaciones visuales (23). Los datos disponibles para la infusión duodenal de levodopa no permiten conclusiones firmes sobre la seguridad neuropsiquiátricas, pero estudios abiertos sugieren que puede ser la terapia mejor tolerada, de las tres opciones, en pacientes con antecedentes de psicosis (21).

Desde el punto de vista de efectos adversos relacionados con el habla, se sabe que la estimulación cerebral profunda puede producir disartria e hipofonía significativa que no siempre son reversibles o ni mejoran modificando los parámetros de estimulación, mientras que con las terapias de infusión es menos probable que afecte el habla, aunque no existen datos publicados al respecto para estas últimas (59). Existen algunas condiciones médicas que pueden ser una contraindicación para utilizar una u otra terapia. Por ejemplo, las lesiones cerebrales que interfieran con la trayectoria planeada son una contraindicación absoluta para estimulación cerebral profunda. La anticoagulación es una contraindicación relativa para la cirugía y la bomba de infusión continua con apomorfina, mientras que antecedentes de ciertas formas de cirugía abdominal podrían no permitir la realización de una gastroyeyunostomía y constituye una contraindicación relativa para la terapia con infusión intraduodenal de levodopa (58-60).

Finalmente, debe anotarse que tanto los efectos positivos como los efectos adversos a las terapias avanzadas deben individualizarse, la estimulación cerebral profunda tiene

efectos adversos inherentes al acto quirúrgico, al dispositivo implantado como a la programación que se realice. Para las bombas de infusión el escenario es diferente, por ejemplo, para la apomorfina uno de los más molestos y que pueden ser causal de retiro de la terapia es la presencia de nódulos subcutáneos y para la infusión intraduodenal de levodopa están los asociados a la gastrostomía, así como los relacionados con la sonda intraduodenal y el dispositivo perfusor directamente. Hasta el momento no se ha reportado incremento de la mortalidad con una u otra terapia avanzada, como si se ha demostrado mejoría en la calidad de vida (21,59,61).

FORMA DE INICIO DE LA DOSIS PARA APOMORFINA INTERMITENTE Y BOMBA DE INFUSIÓN, PROTOCOLO SUGERIDO

Dado que la apomorfina está indicada para pacientes con complicaciones motoras, uno de los criterios de inclusión más importantes para considerar esta terapia, es que el paciente tenga una buena respuesta a la levodopa, tabla 3. A continuación se definen los protocolos para dos formas de administración.

PROTOCOLO SUGERIDO PARA EL INICIO DE APOMORFINA INTERMITENTE

El primer paso para el uso de apomorfina intermitente es definir la dosis de apomorfina que requerirá el paciente por aplicación para lograr salir de los episodios OFF, para esto se debe realizar un test de apomorfina. Se recomienda

mínimo 3 días antes, iniciar manejo con domperidona a dosis de 10 mg cada 8 horas por vía oral. El día del test de apomorfina se debe administrar 20 mg de domperidona una hora antes. Se debe tomar los signos vitales antes de iniciar la primera dosis de apomorfina, poniendo énfasis en la tensión arterial, dado el efecto hipotensor de la medicación. El paciente debe asistir sin haber tomado levodopa mínimo 6 horas antes de iniciar el test, y no haber usado otro agonista dopaminérgico de liberación extendida por lo menos 24 horas antes. No es necesario ayuno para la prueba. Previo al inicio de la primera dosis se debe evaluar el estado motor OFF del paciente, se recomienda usar la UPDRS parte III o la MDS-UPDRS parte III según la experiencia y la preferencia del examinador. Se puede iniciar con dosis de 1 a 1,5 mg subcutánea de apomorfina esperando respuesta motora y observar hasta por 30 minutos. Las inyecciones se deben administrar en la parte inferior de la pared abdominal (debajo del ombligo), región anterior de los muslos, brazos, incluso en los hombros, estos sitios se deben rotar para evitar la formación de nódulos y dolor (figura 2). Para la administración se dispone de un inyector y cartuchos con la medicación que se pueden intercambiar una vez finalicen las dosis (figura 3). Los cartuchos tienen una vida media dependiendo del número de aplicaciones que requiera el paciente, pueden durar varios meses antes de requerir reemplazarlos.

El inicio de la mejoría motora usualmente viene precedida de bostezo que aparece usualmente 10 minutos posteriores a la administración de la medicación. Si no hay respuesta a los 40 minutos, se debe administrar una nueva

Tabla 3. Criterios para definir uso de apomorfina intermitente o en bomba de infusión

Apomorfina intermitente	<ol style="list-style-type: none">1. Buena respuesta a la levodopa2. Periodos repetidos de episodios OFF a pesar de manejo optimizado con terapia convencional3. Valoración neuropsiquiatría que descarte demencia moderada a severa4. Cuadro hemático, Coombs y electrocardiograma previos5. Buena red de apoyo familiar y social
Apomorfina en infusión	<ol style="list-style-type: none">1. Buena respuesta a la levodopa2. Alta frecuencia de rescates con el lápiz de apomorfina (más de 6)3. Periodos OFF prolongados e impredecibles4. Discinesias de pico de dosis5. Como alternativa a otras terapias invasivas en los casos en que hay contraindicación para alguna de ellas o por preferencia del paciente6. Alteración de la absorción gástrica que impida la administración de levodopa oral7. Valoración neuropsiquiatría que descarte demencia moderada a severa8. Cuadro hemático, Coombs y electrocardiograma previos9. Buena red de apoyo familiar y social

dosis, titulando con incrementos de 1 a 1,5 mg adicionales por dosis, cada 40 a 50 minutos hasta que la respuesta sea positiva. Si a dosis de 7 mg no hay ningún tipo de respuesta se considera que el paciente es no respondedor; pero si a 7 mg la respuesta es leve, pero no comparable con su mejor

estado ON conocido con levodopa, se recomienda llegar hasta 10 mg máximo para intentar optimizar la respuesta a la apomorfina. Cada vez que se vaya a administrar una dosis de apomorfina se deben controlar los signos vitales por riesgo de hipotensión y 30 minutos después de la administración de la medicación evaluar la función motora para evaluar la respuesta. Se considera positiva la prueba cuando se logra una mejoría por encima del 30 % en la escala de la UPDRS-III. La dosis para el lápiz estará determinada por la dosis a la que responde el paciente en el test de apomorfina.

El test de apomorfina también puede ser realizado de forma ambulatoria o en hospital día, en promedio los pacientes responden a dosis de 3 mg (70 % de los pacientes), por lo que se podrá realizar en una mañana. Se ha reportado inicio de efecto promedio 7,5 minutos y duración de hasta 90 minutos. La dosis usual diaria es de 12 mg (3 a 30 mg/día), y la frecuencia diaria varía entre 1 y 10 aplicaciones (61,62).

Es necesario hacer seguimiento con diarios de fluctuaciones motoras para definir el número de dosis que usa el paciente y determinar si debe continuar con terapia intermitente o hacer cambio a bomba de infusión.

PROTOCOLO SUGERIDO PARA EL INICIO DE APOMORFINA EN BOMBA DE INFUSIÓN

Una vez se define que el paciente cumple criterios para inicio de bomba de perfusión, debe ser referido a un neurólogo con entrenamiento en el manejo de este tipo de tratamientos; antes de iniciar, se debe contar con evaluaciones como la electrocardiograma para excluir QT prolongado, taqui-bradiarritmias, fibrilación auricular y contracciones ventriculares prematuras, y cuadro hemático para excluir anemia hemolítica preexistente que se relaciona en menos de 1 % al uso de apomorfina (62). Igual que con la admi-

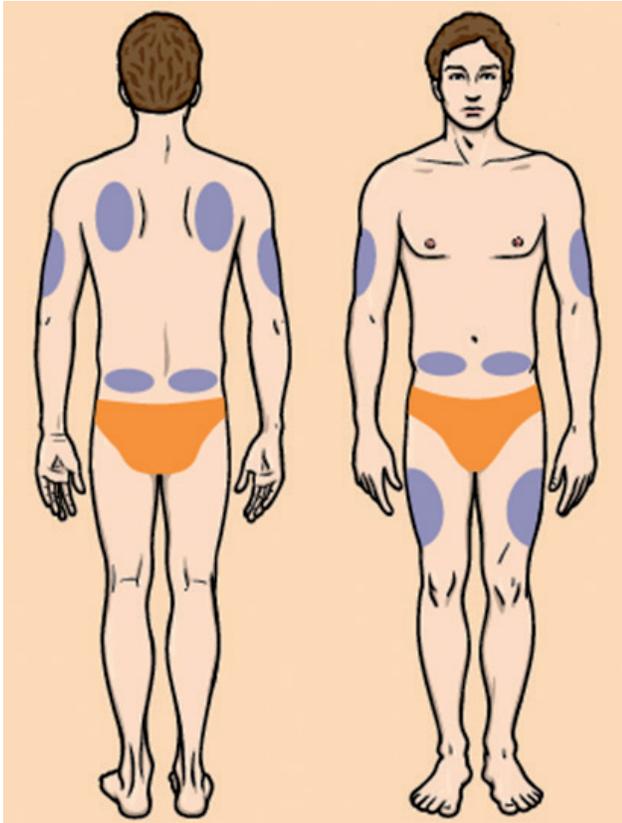


Figura 2. Sitios de aplicación de la apomorfina. (Cortesía laboratorios Legrand)

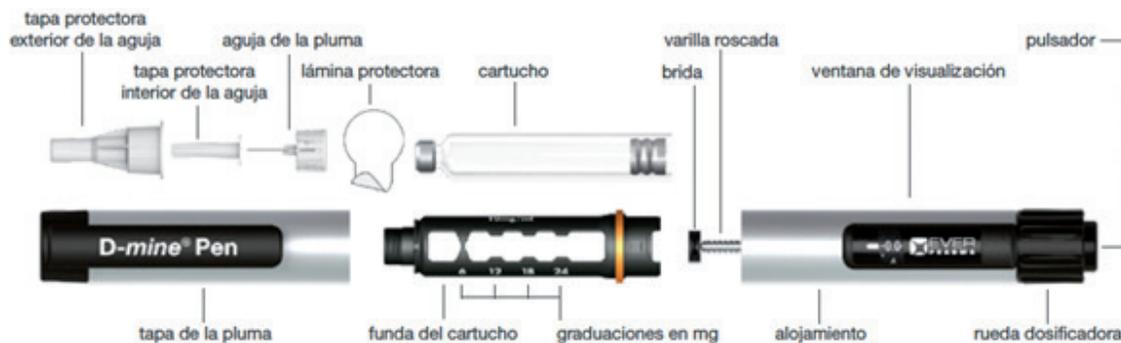


Figura 3. Ejemplo de lápiz inyector para apomorfina intermitente. (Cortesía laboratorios Legrand).

nistración intermitente, se debe hacer una premedicación con domperidona mínimo tres días antes del inicio de la infusión y se recomienda mantener hasta por siete más, luego del inicio de la infusión.

Según el centro, el inicio se puede hacer intrahospitalariamente o de forma ambulatoria en un hospital día; para este último escenario se recomienda que el ascenso de la dosis se haga más lento. Si se decide intrahospitalariamente se puede iniciar a dosis de 1 mg hora titulando cada 40 minutos según respuesta hasta encontrar la dosis efectiva, o hasta que aparezcan efectos adversos. Se recomienda al iniciar el primer día, bajar la dosis de levodopa a la mitad de la que viene recibiendo, para evitar la presencia de discinesias severas. Si se decide el inicio de la infusión de forma ambulatoria, se recomienda titular la dosis iniciando con infusión a 1 mg hora con incrementos de 1 mg día en la infusión hasta obtener respuesta. La duración de la infusión recomendada corresponde al tiempo en que el paciente esté despierto, usualmente 16 horas, en pocos casos se ha reportado la necesidad de apomorfina 24 horas. La dosis promedio es de 4 a 7 mg/hora. La figura 4, muestra un ejemplo del perfusor utilizado para hacer la infusión subcutánea de apomorfina. En el seguimiento se debe optimizar la dosis hasta alcanzar un adecuado control de las fluctuaciones motoras y discinesias, este ascenso es lento y progresivo a dosis de 0,5 a 1 mg día según la respuesta clínica (62).

RECOMENDACIONES SOBRE EL AJUSTE DE MEDIACIÓN DOPAMINÉRGICA DURANTE LA TERAPIA CON APOMORFINA

Para el manejo con apomorfina intermitente no es necesario el retiro de ninguna medicación dopaminérgica, dado que como se explicó anteriormente, su corta vida media permite que los pacientes tengan un buen estado ON



Figura 4. Ejemplo del perfusor para la infusión subcutánea de apomorfina (Cortesía laboratorios Legend).

mientras hace efecto la medicación de base sin necesidad de ajustarla.

Para el manejo con apomorfina en infusión se recomienda discontinuar previamente y de forma progresiva o durante la fase de titulación los agonistas dopa; usualmente esto no toma más de una semana dependiendo de la dosis que esté recibiendo. La levodopa usualmente es reducida luego del retiro de los agonistas dopa, aunque también se puede reducir al mismo tiempo, a medida que se sube la dosis de la apomorfina, especialmente si el paciente presenta discinesias. Si las discinesias son severas se podría llegar a discontinuar la levodopa totalmente, esto último en general puede llegar a tomar algunas semanas a meses.

Las otras medicaciones antiparkinsonianas como los inhibidores de la MAO-B, inhibidores de la COMT, amantadina o anticolinérgicos, también deben ser discontinuados de forma gradual en un lapso de pocos días (62).

CONTRAINDICACIONES PARA LA TERAPIA CON APOMORFINA:

Antes de iniciar la terapia de apomorfina es obligatorio hacer medición de la presión sanguínea en posición vertical y horizontal, así como tener parámetros basales de la función renal y hepática.

Las contraindicaciones absolutas se definen a continuación:

- Demencia severa
- Tendencia a efectos colaterales psicóticos y alucinaciones con la terapia dopaminérgica
- Antecedentes de ortostatismo
- Depresión respiratoria
- Hipersensibilidad a la apomorfina o a uno de los aditivos
- Uso concomitante de antagonistas 5HT
- Menores de 18 años
- Embarazo y lactancia
- Historia de mala adherencia a las terapias
- Mala red de apoyo social

Contraindicaciones relativas:

- Enfermedades renales, pulmonares o cardiovasculares
- Tendencia a náusea o vómito
- Edad avanzada y múltiples comorbilidades

EFFECTOS ADVERSOS DE LA TERAPIA CON APOMORFINA Y MANEJO

La detección y manejo adecuado de los efectos adversos es clave en la adherencia y el éxito del tratamiento con apomorfina.

Reacciones locales y nódulos subcutáneos

Uno de los efectos colaterales más frecuentes del manejo con apomorfina es la esclerosis y los nódulos subcutáneos en el sitio de inyección. Estos nódulos se presentan con relativa frecuencia, pero en general no ocasionan mayores problemas al paciente. En algunos casos, se asocian a cicatrices, decoloración de la piel, prurito, rash y dolor a la palpación. La reacción parece ser dependiente del régimen de dosificación diaria de la apomorfina, pero también puede estar relacionada con el tipo de piel, técnica de inyección o peso del paciente. Cerca del 50 % de los pacientes con terapia de inyección intermitente y la mayoría de los pacientes con terapia de infusión desarrollan estos nódulos, sin embargo, son pocos los pacientes que suspenden el tratamiento por esta causa. Fisiopatológicamente, la aparición de estos nódulos parece estar asociada a una reacción de hipersensibilidad, aunque no es claro si está relacionado con la apomorfina o con su solvente. Algunos nódulos persisten por un periodo prolongado de tiempo y se tornan lívidos (63,64).

Es posible prevenir la aparición de estos nódulos, además pueden ser manejados fácilmente una vez son detectados, estas son algunas recomendaciones (62):

- Rotación de los sitios de aplicación
- Usar agujas de teflón
- Hacer la dilución de la infusión con NaCl 0,9 % 1:1
- Usar un ángulo adecuado en el momento de la aplicación, se recomienda 40 a 90°
- Mantener una buena higiene de la piel y usar emolientes en el sitio de aplicación
- Realizar cambio de la aguja antes de cada aplicación
- Elegir una concentración baja (< 5 mg por ml)
- Masajear el sitio de la infusión posterior a la aplicación (usando un dispositivo de vibración)
- Aplicar ultrasonido
- Usar apósitos de gel de silicona

Estas recomendaciones están basadas en la experiencia clínica de los expertos (62), no hay estudios aleatorizados que confirmen su efectividad; excepto por el ultrasonido, que sí cuenta con un estudio que apoya su uso (65).

Hipotensión ortostática

Los síntomas asociados con hipotensión ortostática se pueden observar en el 0,1 al 1 % de los casos y la mayoría son transitorios. Se recomienda una vigilancia estricta durante la prueba de apomorfina y los ajustes de dosis, así como cuando se inicia el retiro de la domperidona (41). El manejo se puede hacer con medidas no farmacológicas como líquidos, sal, cama elevada, cambios lentos de posición, medias de compresión, etc. Es muy raro que se tenga

que administrar medicamentos como mineralocorticoides o midodrina.

EVENTOS NEUROPSIQUIÁTRICOS

Afortunadamente los eventos neuropsiquiátricos son leves e infrecuentes, pero se ha descrito que en el 10 % de los casos en que se presentan pueden llegar a ser graves. Con la terapia dopaminérgica, se han observado manifestaciones como sueños vívidos, alucinaciones, psicosis o confusión en cerca del 61 %, sin embargo, con la terapia de apomorfina, debido al corto tiempo de vida media, estos síntomas son transitorios y fáciles de controlar. El riesgo de presentar efectos adversos neuropsiquiátricos es mayor con la terapia de infusión, comparado con la terapia intermitente, y mucho más, si se está llevando a cabo un protocolo de 24 horas de infusión. En algunos estudios se ha relacionado la edad, la duración de la enfermedad, el déficit cognitivo, la dosis y la duración de la terapia dopaminérgica como factores de riesgo para la presencia de efectos neuropsiquiátricos (39,66). También es de anotar que otros estudios multicéntricos han encontrado que algunos déficits cognitivos pueden mejorar después de cambiar a la terapia de infusión con apomorfina (50,67,68).

Para tratar los síntomas neuropsiquiátricos se pueden utilizar medicamentos neurolépticos atípicos como la clozapina (promedio 100 mg/día) o quetiapina (25 – 100 mg/día) (69). En caso de síntomas neuropsiquiátricos severos se debe suspender inmediatamente la apomorfina. Un estudio controlado observacional que incluyó a 12 pacientes con infusión de apomorfina y un grupo control con medicación oral, reportó que los parámetros de ánimo en el grupo con apomorfina mejoraron significativamente, mientras que los síntomas neuropsiquiátricos en ambos grupos permanecieron sin cambios; en este mismo estudio, se reportó solo un episodio de euforia hipomaniaca asociada a apomorfina (48).

El trastorno de discontrol de impulsos puede presentarse como con cualquier otro agonista dopa, así como el síndrome de disregulación dopaminérgica, por lo que hay que estar atentos para evitar complicaciones relacionadas con estos trastornos. La apomorfina puede mejorar la disfunción eréctil para lo cual también está aprobada por la FDA, siendo de ayuda en estos casos. Sin embargo, también puede inducir hipersexualidad que puede interferir significativamente con la vida diaria del paciente y del cuidador (70).

Náuseas

Con frecuencia se observa náusea, especialmente al inicio de la aplicación de la apomorfina y durante la reducción gradual de la domperidona como terapia concomitante. Afortunadamente, no es un efecto grave y generalmente se controlan con el uso de domperidona. Hay que tener en

cuenta que en marzo de 2014 la FDA por la preocupación sobre la posible prolongación del intervalo QT, lanzó una alerta sobre el uso continuo y prolongado de la domperidona, recomendando reducir las dosis a un máximo de 10 mg cada 8 horas y por no más de una semana seguida (71).

Anemia hemolítica

Se presenta en cerca del 0,1 al 1 % de los casos, como efecto secundario del uso de apomorfina. Afortunadamente es reversible, por lo que únicamente se requiere la suspensión del medicamento, o la administración de corticoides, en caso de que no haya mejoría. Se recomienda antes de iniciar el tratamiento con apomorfina un estudio hematológico que incluya Coombs, algunos centros también lo sugieren como seguimiento de la terapia de forma regular (39).

Sedación

Uno de los efectos secundarios que se puede presentar con apomorfina es la sedación transitoria y la presencia de bostezos; ya con el tratamiento en infusión es raro que se presente la somnolencia diurna. Se ha descrito también episodios de sueño súbito como con los otros agonistas, por lo cual se debe recomendar tener precaución en actividades que requieran atención (72).

Eosinofilia

Para finalizar, la eosinofilia es extremadamente rara, presentándose en menos del 1 % de los pacientes y se ha encontrado que es transitoria y no ofrece ninguna complicación mayor en el tratamiento (73).

Seguimiento de la terapia

Una vez se comprueba que el paciente tolera, responde y mejora con la terapia de apomorfina, se recomienda un seguimiento estricto con el fin de mejorar la adherencia al tratamiento, se debe tener disponibilidad y compromiso para el apoyo continuo del equipo de salud y de la red de apoyo social que permita una adecuada administración del fármaco, vigilancia y detección de problemas de forma temprana.

Es importante tener claras las expectativas del tratamiento para una mejor adherencia. En la mayoría de países, el laboratorio que suministra la medicación tiene equipo de apoyo para los neurólogos y pacientes, lo que permite optimizar el manejo de la terapia.

Se recomienda hacer seguimiento con diario de fluctuaciones motoras para evaluar la respuesta, y hacer un registro de efectos adversos, que permita realizar los ajustes necesarios en el momento en que se detecten, evitando complicaciones y fracasos terapéuticos.

Es recomendable hacer seguimiento con cuadro hemático y Coombs de forma regular para detectar anemia hemolítica y eosinofilia. Si es suspendida la domperidona en la primera semana luego de iniciado el tratamiento como se recomienda, no es necesario hacer seguimiento con electrocardiograma.

CONCLUSIONES

A pesar de no existir estudios clase I que lo apoyen, la eficacia y tolerabilidad de la apomorfina está demostrada. Esta terapia se viene usando desde hace mucho tiempo, ocupando un lugar importante en el tratamiento actual de la enfermedad de Parkinson avanzada con complicaciones motoras asociadas, cuando ya no es posible un adecuado control con el tratamiento oral y el paciente no es candidato para manejo con estimulación cerebral profunda. Incluso, la aplicación intermitente puede considerarse como terapia adjunta a la terapia oral antes de considerarse o realizarse la implantación de estimulación cerebral profunda. Por otra parte, ante la no disponibilidad de la otra terapia de infusión existente (levodopa intraduodenal), se convierte en una opción importante en el manejo de estos pacientes, mejorando la calidad de vida en las etapas avanzadas de la enfermedad.

En este consenso, si bien se hace un resumen de la revisión de la literatura disponible sobre la apomorfina, se hacen recomendaciones sobre los protocolos de manejo para cada una de las indicaciones, ya sea intermitente o en infusión continua, por supuesto, cada centro adapta sus protocolos internos según se considere.

Para tener éxito con la terapia, es importante hacer una buena elección del paciente y un adecuado y cuidadoso seguimiento que permita optimizar el tratamiento, detectando de forma temprana efectos adversos para prevenir las posibles complicaciones y facilitar la adherencia a la medicación.

Conflictos de interés

Para este consenso se contó con el apoyo financiero de laboratorio Legrand.

REFERENCIAS

1. Bertol E, Fineschi V, Karch SB, Mari F, Riezzo I. Nymphaea cults in ancient Egypt and the New World: a lesson in empirical pharmacology. *JRSM*. 2004;97(2):84-5.
2. Taba P, Lees A, Stern G. Erich Harnack (1852-1915) and a short history of apomorphine. *Eur J Neurol*. 2013;69(6):321-24. <https://doi.org/10.1159/000346762>
3. Morales-Rosado JA, Cousin MA, Ebbert JO, Klee EW. A critical review of repurposing apomorphine for smoking cessation. *Assay Drug Dev Technol*. 2015;13(10):612-622. <https://doi.org/10.1089/adt.2015.680>
4. Djamshidian A, Poewe W. Apomorphine and levodopa in Parkinson's disease: Two revolutionary drugs from the 1950's. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;33(Suppl 1):S9-S12. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.12.004>
5. Lees A. Dopamine agonists in Parkinson's disease: a look at apomorphine. *Fundam Clin Pharmacol*. 1993;7(3-4):121-28.
6. Jenner P, Katzenschlager R. Apomorphine – pharmacological properties and clinical trials in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;33(Suppl 1):S13-S21. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.12.003>
7. Menonn R, Stacy M. Apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(12):1941-50. <https://doi.org/10.1517/14656566.8.12.1941>
8. Mohee A, Bretszajn L, Eardley I. The evaluation of apomorphine for the treatment of erectile dysfunction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012;8(11):1447-53. <https://doi.org/10.1517/17425255.2012.727797>
9. Heaton JP. Key issues from the clinical trials of apomorphine SL. *World J Urol*. 2001;19(1):25-31.
10. Cotzias G, Papavasiliou P, Fehling C, Kaufman B, Mena I. Similarities between neurologic effects of L-dopa and of apomorphine. *N Engl J Med*. 1970;282(1):31-33. <https://doi.org/10.1056/NEJM197001012820107>
11. Cotzias G, Papavasiliou P, Tolosa E, Mendez J, Bell-Midura M. Treatment of Parkinson's disease with aporphines. Possible role of growth hormone. *N Engl J Med*. 1976;294(11):567-72. <https://doi.org/10.1056/NEJM197603112941101>
12. Papavasiliou P, Cotzias G, Rosal V, Miller S. Treatment of parkinsonism with N-n-propyl norapomorphine and levodopa (with or without carbidopa). *Arch Neurol*. 1978;35(12):787-91.
13. Ernst A. Relation between the action of dopamine and apomorphine and their O-methylated derivatives upon the CNS. *Psychopharmacologia*. 1965;7(6):391-99.
14. Corsini G, Del Zompo M, Gessa G, Mangoni A. Therapeutic efficacy of apomorphine combined with an extracerebral inhibitor of dopamine receptors in Parkinson's disease. *Lancet*. 1979;1(8123):954-56.
15. Stibe C, Lees A, Stern G. Subcutaneous infusion of apomorphine and lisuride in the treatment of parkinsonian on-off fluctuations. *Lancet*. 1987;1(8537):871.
16. Obeso JA, Grandas F, Vaamonde J, Rosario Luguin M, Martínez-Lage JM. Apomorphine infusion for motor fluctuations in Parkinson's disease. *Lancet*. 1987;1(8546):1376-77.
17. Millan MJ, Maiorini L, Cussac D, Audinot V, Boutin JA, Newman-Tancredi A. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. I. A multivariate analysis of the binding profiles of 14 drugs at 21 native and cloned human receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;303(2):791-804. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.039867>
18. Dankova J, Bedard P, Langelier P, Poirier IJ. Dopaminergic agents and circling behaviour. *Gen Pharmacol*. 1978;9(5):295-302. [https://doi.org/10.1016/0306-3623\(78\)90064-2](https://doi.org/10.1016/0306-3623(78)90064-2)
19. Newman-Tancredi A, Cussac D, Audinot V, Nicolas JP, De Ceuninck F, Boutin JA, Millan MJ. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. II. Agonist and antagonist properties at subtypes of dopamine D(2)-like receptor and alpha(1)/alpha(2)- adrenoceptor. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;303(2):805-14. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.039875>
20. Uchiyama T, Sakakibara R, Yoshiyama M, et al. Biphasic effect of apomorphine, an anti-parkinsonian drug, on bladder function in rats. *Neuroscience*. 2009;162(4):1333-38. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.06.001>
21. Martínez-Martin P, Reddy P, Katzenschlager R, et al. EuroInf: a multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(4):510-16. <https://doi.org/10.1002/mds.26067>
22. Andersohn F, Garbe E. Cardiac and noncardiac fibrotic reactions caused by ergot- and nonergot-derived dopamine agonists. *Mov Disord*. 2009;24(1):129-33. <https://doi.org/10.1002/mds.22385>
23. Borgemeester R, Lees A, Van Laar T. Parkinson's disease, visual hallucinations and apomorphine: a review of the available evidence. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;27:35-40. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.04.023>
24. Przedborski S, Levivier M, Raftopoulos C, Naini A, Hildebrand J. Peripheral and central pharmacokinetics of apomorphine and its effect on dopamine metabolism in humans. *Mov Disord*. 1995;10(1):28-36. <https://doi.org/10.1002/mds.870100107>
25. Gancher S, Nutt J, Woodward W. Apomorphine infusional therapy in Parkinson's disease: clinical utility and lack of tolerance. *Mov Disord*. 1995;10(1):37-43. <https://doi.org/10.1002/mds.870100108>
26. Gancher S, Woodward W, Boucher B, Nutt J. Peripheral pharmacokinetics of apomorphine in humans. *Ann Neurol*. 1989;26:232-38. <https://doi.org/10.1002/ana.410260209>
27. LeWitt P. Subcutaneously administered apomorphine: pharmacokinetics and metabolism. *Neurology*. 2004;62(6 Suppl4):S8-S11.
28. Dewey R Jr., Hutton J, LeWitt P, Factor S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. *Arch Neurol*. 2001;58(9):1385-92.
29. Merello M, Pikielny R, Cammarota A, Leiguarda R. Comparison of subcutaneous apomorphine versus dispersible madopar latency and effect duration in Parkinson's disease patients: a double-blind single-dose study. *Clin Neuropharmacol*. 1997;20(2):165-67.

30. Van Laar T, Jansen EN, Essink AW, Neef C, Oosterloo S, Roos RA. A double-blind study of the efficacy of apomorphine and its assessment in 'off'-periods in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 1993;95(3):231-5.
31. Ostergaard L1, Werdelin L, Odin P, Lindvall O, Dupont E, Christensen PB, Boisen E, Jensen NB, Ingwersen SH, Schmiegelow M. Pen injected apomorphine against off phenomena in late Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;58(6):681-7.
32. Pfeiffer RF, Gutmann L, Hull KL Jr, Bottini PB, Sherry JH. APO302 Study Investigators. Continued efficacy and safety of subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13(2):93-100. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2006.06.012>
33. Pahwa R, Koller WC, Trosch RM, Sherry JH, APO303 Study Investigators. Subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease: a dose-escalation study with randomized, double-blind, placebo-controlled crossover evaluation of a single dose. *J Neurol Sci.* 2007;258(1-2):137-43. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.03.013>
34. Stacy M, Silver D. Apomorphine for the acute treatment of "off" episodes in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14(2):85-92. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2007.07.016>
35. Isaacson S, Lew M, Ondo W, Hubble J, Clinch T, Pagan F. Apomorphine subcutaneous injection for the management of morning akinesia in Parkinson's disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2017;4(1):78-83. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12350>
36. Tyne H, Parsons J, Sinnott A, Fox S, Fletcher N, Steiger M. A 10 year retrospective audit of long-term apomorphine use in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2004;251(11):1370-74. <https://doi.org/10.1007/s00415-004-0547-4>
37. Frankel J, Lees A, Kempster P, Stern G. Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990;53(2):96-101.
38. Hughes A, Bishop S, Kleedorfer B, Turjanski N, Fernandez W, Lees A, Stern G. Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease: response to chronic administration for up to five years. *Mov Disord.* 1993;8(2):165-170. <https://doi.org/10.1002/mds.870080208>
39. Pietz K, Hagell P, Odin P. Subcutaneous apomorphine in late stage Parkinson's disease: a long term follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65(5):709-16.
40. Chaudhuri K, Critchley P, Abbott R, Pye I, Millac P. Subcutaneous apomorphine for on-off oscillations in Parkinson's disease. *Lancet.* 1988;2(8622):1260.
41. Stocchi F, Bramante L, Monge A, Viselli F, Baronti F, Stefano E, Ruggieri S. Apomorphine and lisuride infusion. A comparative chronic study. *Adv Neurol.* 1993;60:653-55.
42. Poewe W, Kleedorfer B, Wagner M, Bosch S, Schelosky L. Continuous subcutaneous apomorphine infusions for fluctuating Parkinson's disease. Long-term follow-up in 18 patients. *Adv Neurol.* 1993;60:656-59.
43. Kreczy-Kleedorfer B, Wagner M, Bosch S, Poewe W. Long-term results of continuous subcutaneous apomorphine pump therapy in patients with advanced Parkinson disease. *Nervenarzt.* 1993;64(4):221-25.
44. Colzi A, Turner K, Lees A. Continuous subcutaneous waking day apomorphine in the long term treatment of levodopa induced interdose dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64(5):573-76.
45. Wenning G, Bosch S, Luginger E, Wagner M, Poewe W. Effects of longterm, continuous subcutaneous apomorphine infusions on motor complications in advanced Parkinson's disease. *Adv Neurol.* 1999;80:545-48.
46. Stocchi F, Vacca L, De Pandis M, Barbato L, Valente M, Ruggieri S. Subcutaneous continuous apomorphine infusion in fluctuating patients with Parkinson's disease: long-term results. *Neurol Sci.* 2001;22(1):93-94.
47. Kanovsky P, Kubova D, Bares M, Hortova H, Streitova H, Rektor I, Znojil V. Levodopa-induced dyskinesias and continuous subcutaneous infusions of apomorphine: results of a two-year, prospective follow-up. *Mov Disord.* 2002;17(1):188-191.
48. Di Rosa A, Epifanio A, Antonini A, Stocchi F, et al. Continuous apomorphine infusion and neuropsychiatric disorders: a controlled study in patients with advanced Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2003;24(3):174-75. <https://doi.org/10.1007/s10072-003-0116-0>
49. Morgante L, Basile G, Epifanio A, Spina E, Antonini A, Stocchi F, et al. Continuous apomorphine infusion (CAI) and neuropsychiatric disorders in patients with advanced Parkinson's disease: a follow-up of two years. *Arch Gerontol Geriatr.* 2004;Suppl 9:291-296. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2004.04.039>
50. Katzenschlager R, Hughes A, Evans A, Manson A, Hoffman M, Swinn L, Watt H, Bhatia K, Quinn N, Lees A. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges. *Mov Disord.* 2005;20(2):151-57. <https://doi.org/10.1002/mds.20276>
51. De Gaspari D, Siri C, Landi A, Cilia R, Bonetti A, Natuzzi F, Morgante L, Mariani CB, Sganzerla E, Pezzoli G, Antonini A. Clinical and neuropsychological follow up at 12 months in patients with complicated Parkinson's disease treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(4):450-53. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.078659>
52. García Ruiz PJ1, Sesar Ignacio A, Ares Pensado B, Castro García A, Alonso Frech F, Alvarez López M, et al. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study. *Mov Disord.* 2008;23(8):1130-36. <https://doi.org/10.1002/mds.22063>
53. Antonini A, Isaias IU, Rodolfi G, Landi A, Natuzzi F, Siri C, Pezzoli G. A 5- year prospective assessment of advanced Parkinson disease patients treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation. *J Neurol.* 2011;258(4):579-85. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5793-z>
54. Drapier S, Gillioz AS, Leray E, Peron J, Rouaud T, Marchand A, Verin M. Apomorphine infusion in advanced Parkinson's patients with subthalamic stimulation contraindications. *Park Relat Disord.* 2012;18(1):40-44. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.08.010>
55. Volkmann J, Albanese A, Antonini A, Chaudhuri KR, Clarke CE, de Bie RM, et al. Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: an evidence-based review. *J Neurol.* 2013;260(11):2701-14. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6798-6>
56. Alegret M, Valldeoriola F, Martí M, Pilleri M, Junqué C, Rumià J, Tolosa E. Comparative cognitive effects of bilateral subthalamic stimulation and subcutaneous continuous infu-

- sion of apomorphine in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2004;19(12):1463-69. <https://doi.org/10.1002/mds.20237>
57. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med.* 2013;368(7):610-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205158>
 58. Deuschl G, Paschen S, Witt K. Clinical outcome of deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Handb Clin Neurol.* 2013;116:107-28. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53497-2.00010-3>
 59. Elia AE, Dollenz C, Soliveri P, Albanese A, et al. Motor features and response to oral levodopa in patients with Parkinson's disease under continuous dopaminergic infusion or deep brain stimulation. *Eur J Neurol.* 2012; 19(1):76-83. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03437.x>
 60. Gunzler, S. Apomorphine in the treatment of Parkinson disease and other movement disorders. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(6):1027-38. <https://doi.org/10.1517/14656560902828344>
 61. Stacy, M. Apomorphine: North American clinical experience. *Neurology.* 2004;62(6 Suppl 4):S18-S21.
 62. Trenkwalder C, et al., Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease e Clinical practice recommendations. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(9):23-1030. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.06.012>
 63. Van Laar T, Van Hilten B, Neef C, Rutgers A, Pavel S, Burijn J. The role of EDTA in provoking allergic reactions to subcutaneous infusion of apomorphine in patients with Parkinson's disease: a histologic study. *Mov Disord.* 1998;13(1):52-55. <https://doi.org/10.1002/mds.870130113>
 64. Loewe R, Püspök-Schwarz M, Petzelbauer P. Apomorphine hyperpigmentation. *Hautarzt.* 2003;54(1):58-63. <https://doi.org/10.1007/s00105-002-0401-5>
 65. Poltawski L, Edwards H, Todd A, Watson T, Lees A, James CA. Ultrasound treatment of cutaneous side-effects of infused apomorphine: a randomized controlled pilot study. *Mov. Disord.* 2009;24(1):115-18. <https://doi.org/10.1002/mds.22316>
 66. Aarsland D, Larsen J, Lim N, Janvin C, Karlsen K, Tandberg E, et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;67(4):492-96.
 67. Kempster P, Iansek R, Larmour I. Intermittent subcutaneous apomorphine injection treatment for parkinsonian motor oscillations. *Aust N Z J Med.* 1991;21(3):314-318.
 68. Stübe C, Lees A, Kempster P, Stern G. Subcutaneous apomorphine in parkinsonian on-off oscillations. *Lancet* 1988;1(8582):403-406.
 69. Olanow C, Watts R, Koller W. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology* 2001;56(Suppl 5):S1-S88.
 70. O'Sullivan S, Evans A, Lees A. Dopamine dysregulation syndrome: an overview of its epidemiology, mechanisms and management. *CNS Drugs.* 2009;23(2):157-70. <https://doi.org/10.2165/00023210-200923020-00005>
 71. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Domperidone_31/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500162559.pdf
 72. Homann C, Suppan K, Homann B, Crevenna R, Ivanic G, Ruzicka E. Driving in Parkinson's disease - a health hazard. *J Neurol.* 2003;250(12):1439-46. <https://doi.org/10.1007/s00415-003-0239-5>
 73. O'Sullivan J, Lees A. Use of apomorphine in Parkinson's disease. *Hosp Med.* 1999;60(11):816-820.