



SPECIAL INTERNATIONAL

NEUROLOGÍA

Núm 01 | 2015

Sumario

Artículos

Apomorphine infusion in advanced Parkinson's patients with subthalamic stimulation contraindications. | [pág 1](#)

Subcutaneous infusions of apomorphine: a reappraisal of its therapeutic efficacy in advanced Parkinson's disease. | [pág 3](#)

Chronic Subcutaneous Infusion Therapy with Apomorphine in Advanced Parkinson's Disease to Conventional Therapy: A Real Life Study of Non Motor Effect. | [pág 5](#)

Paciente candidato a tratamiento con apomorfina en infusión continua. | [pág 7](#)

The rationale for continuous dopaminergic stimulation in advanced Parkinson's disease. | [pág 9](#)

Comentarios:

Rosa Yáñez Baña
Servicio de Neurología. Hospital de Cristal (Ourense)

Tania Delgado Ballesteros
Servicio de Neurología. Hospital Parc Taulí (Barcelona)

Antonio Salvador Aliaga
Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario de Valencia (Valencia)

Marta Navarro Lozano
Servicio de Neurología. Hospital Comarcal del Noroeste (Murcia)

Ana Rojo Sebastián
Unidad de Parkinson y Movimientos Anormales. Servicio de Neurología. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid)

Consejo editorial:

Instituto Español de Formadores en Salud (IEFS)



Edita



C/Urano 8, Entrepant D • 28850 Torrejón de Ardoz
www.id-medica.com

Depósito legal: M-36576-2014

© 2015 INFORMACIONES DIGITALES Y COMUNICACIÓN, S. L. Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

ARTÍCULO

Apomorphine infusion in advanced Parkinson's patients with subthalamic stimulation contraindications.

Sophie Drapier^a, Anne-Sophie Gillioz^b, Emmanuelle Leray^c, Julie Péron^a, Tiphaine Rouaud^a, Annaig Marchand^a, Marc Vérin^a

^a Department of Neurology, University Hospital, Service de Neurologie, CHU Pontchaillou, 2 rue Henri le Guilloux, 35033 Rennes Cedex, France

^b Department of Geriatric Medicine, University Hospital, Rennes, France Department of Epidemiology and Public Health, University Hospital, Rennes, France

^c Department of Epidemiology and Public Health, University Hospital, Rennes, France

Parkinsonism and Related Disorders 18 (2012) 40-44

Abstract

BACKGROUND: The efficacy of continuous subcutaneous apomorphine infusion (APO) has been evaluated in advanced Parkinson's disease in several open-label studies but never in a population of patients for whom subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN-DBS) was contraindicated.

METHODS: The aim of this study was to evaluate the efficacy and cognitive safety of APO at 12-month follow up in 23 advanced parkinsonian patients (mean age: 62.3 years; mean disease duration: 13.9 years) whose dopa-resistant axial motor symptoms and/or cognitive decline constituted contraindications for STN-DBS. Their motor and cognitive status were evaluated before APO and 12 months afterwards.

RESULTS: After one year, patients expressed high levels of satisfaction, with a mean rating on the Visual Analog Scale of 52.8% under APO. Daily OFF time, recorded in a 24-h diary, was reduced by 36% and ON time improved by 48%. There was a significant reduction (_26%) in mean oral levodopa equivalent dose. Dopa-resistant axial symptoms and neuropsychological performance remained stable. No adverse event was noted and none of the patients needed to take clozapine at any time.

CONCLUSIONS: APO is both safe and effective in advanced parkinsonian patients with untreatable motor fluctuations, for whom STN-DBS is contraindicated due to dopa-resistant axial motor symptoms and/or cognitive decline. As such, it should be regarded as a viable alternative for these patients.

Comentarios

Rosa Yáñez Baña

Servicio de Neurología. Hospital de Cristal (Ourense)

Los pacientes con Enfermedad de Parkinson (EP) avanzada seleccionados inicialmente para tratamiento con estimulación cerebral profunda de núcleo subtalámico (DBS-NST) realizan un protocolo preoperatorio (CAPIT) que incluyó una amplia valoración motora y cognitiva con la realización de diferentes escalas motoras y cognitivas específicas, que determinan la idoneidad o no del paciente a la neuroestimulación. La presencia de síntomas motores axiales resistentes a L-dopa (disartria, freezing, inestabilidad postural) o la presencia de deterioro cognitivo, serían dos de las causas que desaconsejan la DBS-NST por el reconocido empeoramiento postoperatorio de estos síntomas a corto plazo.

En este grupo de pacientes la extensa y específica valoración motora y cognitiva basal realizada, sirve para valorar también el posible deterioro causado por otros

tratamientos que puedan iniciarse. Por este motivo y con este objetivo, 23 pacientes con EP avanzada excluidos de la DBS-NST por presentar síntomas axiales resistentes a L-dopa (LD) o deterioro cognitivo, y en los que se les indicó como alternativa terapéutica la infusión continua de apomorfina subcutánea, fueron evaluados a los 12 meses para determinar la existencia de un posible deterioro de dichos síntomas.

Además del esperado aumento del tiempo on en más del 48% y la reducción del tiempo off, es importante destacar de este estudio, la satisfacción reportada por los pacientes, que es cuantificada en la escala analógica visual, VAS-I con un 52,8%. No presentaron manifestaciones psiquiátricas y se mantuvieron estables los síntomas axiales y cognitivos a los 12 meses, como en la situación basal, a pesar de ser una cohorte de pacientes de

especial riesgo para dichas complicaciones.

Por tanto la infusión continua de apomorfina subcutánea es una opción terapéutica adecuada en los pacientes excluidos de STN-DBS por el buen perfil de seguridad objetivado en la esfera cognitiva y psiquiátrica, y aunque el número de casos incluidos es pequeño y el seguimiento corto, debe considerarse como opción por la escasa invasibilidad y reversibilidad del tratamiento.

La infusión continua de apomorfina subcutánea es una opción terapéutica adecuada en los pacientes excluidos de STN-DBS por el buen perfil de seguridad objetivado

Idea principal

La infusión continua de apomorfina subcutánea debe plantearse, a la espera de estudios con mayor número de pacientes y con seguimientos más largos que corroboren estos datos, en los pacientes excluidos de STN-DBS por la presencia de síntomas axiales resistentes a LD y deterioro cognitivo. Refuerzan esta decisión el buen perfil de seguridad demostrado en la esfera cognitiva y psiquiátrica, la escasa invasibilidad y la reversibilidad de la técnica.

DOI:

ARTÍCULO

Subcutaneous infusions of apomorphine: a reappraisal of its therapeutic efficacy in advanced Parkinson's disease.

Francisco Grandas *

* *Movement Disorders Research Unit, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, 28007 Madrid, España*

Expert Rev. Neurother. 13(12), 1343–1353 (2013)

Abstract

Subcutaneous infusion of apomorphine is a useful treatment for motor and nonmotor complications in Parkinson's disease patients and improves the patient's quality of life. An adequate selection of suitable candidates is crucial for obtaining the best results with this therapy. Parkinsonian patients with severe biphasic dyskinesias, demented or having experienced serious neuropsychiatric side effects with other dopamine agonists should not be offered this treatment. The therapeutic effect of continuous apomorphine infusion is reviewed and practical recommendations on its use are provided.

Comentarios

Tania Delgado Ballestero

Servicio de Neurología. Hospital Parc Taulí (Barcelona)

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa con importantes síntomas motores como la bradicinesia, la rigidez y el temblor. En etapas iniciales responden bien a los tratamientos dopaminérgicos convencionales, pero en las etapas avanzadas aparecen frecuentemente complicaciones motoras tales como fluctuaciones motoras (periodos *on-off*) y discinesias. Si estas son refractarias a la terapia convencional, deben valorarse otros tratamientos como la infusión continua subcutánea de apomorfina.

La apomorfina es un potente agonista dopaminérgico D1 y D2 de administración subcutánea, ya sea en forma de inyección en bolus intermitente o en infusión, con eficacia antiparkinsoniana similar a la levodopa.

La bomba de apomorfina intenta emular la situación fisiológica normal mediante la estimulación dopaminérgica continua: reduce las fluctuaciones de los niveles plasmáticos de medicación y, consecuentemente, disminuye las complicaciones motoras asociadas a la estimulación pulsátil.

Se han realizado 21 estudios abiertos, a largo plazo, no controlados, con un total de 390 pacientes, en los que se valora la efectividad de la bomba de apomorfina en la EP avanzada. La reducción media del tiempo *off* es del 58,2% y permite reducir las dosis de los otros fármacos antiparkinsonianos en un 45,9% de media. Un 19,7% están en monoterapia con apomorfina. En la mayoría de los pacientes el beneficio se mantiene a largo plazo, sin precisar au-

mentos de dosis de apomorfina, lo que indica ausencia de tolerancia.

Las discinesias, descartando las bifásicas, mejoran en algunos pacientes. Además, puede aliviar síntomas no motores (tales como el descanso nocturno, la fatiga o la ansiedad) y mejora la calidad de vida.

Otras opciones terapéuticas en pacientes con fluctuaciones mo-

La bomba de apomorfina, ya sea añadida a levodopa o en monoterapia, reduce ampliamente los periodos *offs* y proporciona una mejoría a largo plazo en los pacientes con EP avanzada.

toras graves y refractarias son la estimulación cerebral profunda y la infusión intestinal de levodopa/carbidopa, que son más agresivas y caras que la bomba de apomorfina. La mejoría de las fluctuaciones motoras es similar entre las tres técnicas, y aunque probablemente la apomorfina tenga un menor efecto discinético, existen muy pocos estudios comparativos.

Es importante que la elección de los candidatos sea cuidadosa para tener una respuesta óptima con los mínimos efectos secundarios. No son buenos candidatos los pacientes con enfermedades sistémicas graves, demencia, estadios muy avanzados de la enfermedad, discinesias complejas (bifásicas), ni aquellos con antecedente de trastorno psiquiátrico grave en relación a la terapia dopaminérgica. También es de suma importancia que exista un buen soporte familiar, tanto para garantizar la correcta administración del tratamiento como para el mantenimiento a largo plazo.

El inicio del tratamiento debe realizarse de forma hospitalaria, bien sea en el hospital de día o con un ingreso corto (habitualmente de menos de una semana). En las semanas posteriores, en función de la respuesta motora, se irá optimizando la dosis de la bomba de apomorfina, a la vez que se reducen o retiran los otros tratamientos dopaminérgicos. En la práctica, los mejores resultados se obtienen combinando la bomba de apomorfina con pequeñas dosis de levodopa, ya que mantener otros tratamientos concomitantes antiparkinsonianos aumenta el riesgo de complicaciones neuropsiquiátricas y puede empeorar las discinesias. La mayoría de pacientes son tratados durante las horas de vigilia, aunque en algunos casos con complicaciones nocturnas severas es necesario mantenerlo durante las 24 horas.

Los efectos secundarios más frecuentes de la bomba de apomorfina son los locales, princi-

palmente nódulos, que prácticamente aparecen en todos los pacientes, pero que se minimizan con las medidas apropiadas (rotación de los lugares de inyección, agujas asépticas, masaje, ultrasonidos y parches de silicona). Los efectos dopaminérgicos periféricos, como las náuseas o la hipotensión ortostática, se pueden controlar con domperidona, por lo que se administra de forma concomitante desde 2-3 días antes del inicio del tratamiento.

La bomba de apomorfina es un tratamiento eficaz pero probablemente infrutilizado para el manejo de las fluctuaciones motoras refractarias en la EP avanzada.

Idea principal

Se han realizado 21 estudios abiertos, a largo plazo, no controlados, con un total de 390 pacientes, en los que se valora la efectividad de la bomba de apomorfina en la EP avanzada. La reducción media del tiempo off es del 58,2% y permite reducir las dosis de los otros fármacos antiparkinsonianos en un 45,9% de media. Un 19,7% están en monoterapia con apomorfina. En la mayoría de los pacientes el beneficio se mantiene a largo término, sin precisar aumentos de dosis de apomorfina, lo que indica ausencia de tolerancia. Las discinesias, descartando las bifásicas, mejoran en algunos pacientes. Además, puede aliviar síntomas no motores (tales como el descanso nocturno, la fatiga o la ansiedad) y mejora la calidad de vida.

DOI:

ARTÍCULO**Chronic Subcutaneous Infusion Therapy with Apomorphine in Advance Parkinson's Disease to Conventional Therapy: A Real Life Study of Non Motor Effect.**

Pablo Martínez-Martín *

* *Alzheimer Disease Research Unit and CIBERNED, Instituto de Salud Carlos III, Fundación Alzheimer Centro Reina Sofía, Madrid, España*

Journal of Parkinson's Disease 1(2011)197-203

Abstract

BACKGROUND: Apomorphine infusion therapy remains under-used and there are no comparative studies of motor and non-motor effects of apomorphine infusion.

METHODS: In this paper we report preliminary results from an ongoing clinical observational "real life" surveillance-based study focused on effects of this therapy on non-motor symptoms and health-related quality of life in a group of patients on apomorphine.

RESULTS: Apomorphine infusion led to highly significant improvements in UPDRS 3 ($p=0.0003$), UPDRS 4 ($p=0.0003$), PDQ-8 (Parkinson's disease questionnaire, $p = 0.001$) and NMSS total (non motor symptoms scale, $p = 0.0003$). Furthermore, apomorphine was tolerated in patients with visual hallucinations, illusions and paranoid ideations while significant improvement in specific non-motor symptoms such as hyperhidrosis, nocturia, urgency of micturition, and fatigue was recorded. Levodopa equivalent dose decreased significantly (1077.81 ± 446.26 to 458.75 ± 282.29 . $p < 0.0001$) and a large effect size of intervention was noted. In an untreated group no such improvement was noted. The number needed to treat (NNT) for improvement > 1 SEM in the Apo group was calculated and was lower than 2 for >1 SEM improvement of UPDRS 3, NMSS, and PDQ-8 total scores.

CONCLUSIONS: This pilot observational study suggests that non-motor effects are evident with apomorphine therapy and patients suitable for apomorphine deteriorate in the absence of therapy.

Comentarios

Antonio Salvador Aliaga

Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario de Valencia (Valencia)

La enfermedad de Parkinson (EP) es una entidad compleja con una sintomatología diversa que presenta, además de los clásicos síntomas motores, un amplio número de síntomas no motores. Estos síntomas son muy prevalentes desde el inicio de la enfermedad e incluso pueden preceder en el tiempo a los síntomas motores (estreñimiento, alteración del olfato, trastorno de con-

ducta del sueño REM) actuando como marcadores precoces de la enfermedad. Causa importante impacto en la calidad de vida de los enfermos con EP. Pueden ser los síntomas más incapacitantes para el paciente. Por todo ello, precisan de un manejo adecuado que mejore el bienestar de nuestros pacientes.

En los últimos años los trastornos no motores (TNM) de la EP

La EP presenta un amplio número de síntomas no motores, muy prevalentes desde el inicio de la enfermedad, que pueden preceder en el tiempo a los síntomas motores.

han despertado mayor interés. Su importancia no debe ser infravalorada por varias razones:

- Algunos pueden preceder a la aparición de síntomas y signos motores (alteraciones olfativas, trastorno de conducta del sueño, estreñimiento, etc.)
- Su frecuencia es notable (prácticamente el 100% de los pacientes presentará algún problema de este tipo)
- Son determinantes de la calidad de vida
- Su tratamiento es difícil, lo que tiene importantes implicaciones pronósticas).

En este estudio se incluyeron 17 pacientes con con EP idiopáti-

ca con discinesias severas y fluctuaciones motoras.

Se seleccionaron 17 pacientes sometidos a infusión de apomorfina, comparando los síntomas no motores con 17 pacientes sometidos a tratamiento convencional.

La infusión de apomorfina mejoró significativamente la escala UPDRS 3 ($p=0.0003$), UPDRS 4 ($p=0.003$), PDQ-8 ($=0,001$) y los síntomas no motores totales (escala de síntomas no motores, $p=0,00003$).

Así pues, este estudio muestra como la infusión de apomorfina mejora los síntomas no motores (y motores) de la EP durante el año

de seguimiento, no empeorando las alucinaciones e ideas paranoicas de algunos pacientes

También se objetiva una mayor mejoría en determinados síntomas no motores: hiperhidrosis nocturna, urgencia miccional y fatiga.

Este estudio muestra como la infusión de apomorfina mejora los síntomas no motores (y motores) de la EP durante el año de seguimiento.

Idea principal

La apomorfina en infusión es un tratamiento seguro y eficaz en el tratamiento de los síntomas no motores (y motores), de la EP, que como hemos dicho pueden llegar a ser igual o más invalidantes que los síntomas motores.

DOI:

ARTÍCULO

Paciente candidato a tratamiento con apomorfina en infusión continua.María José Martí ^a, Jaume Kulisevsky ^b^a Unidad de Parkinson y Trastornos del Movimiento; Servicio de Neurología; ICN; CIBERNED; Hospital Clínic, Barcelona, España^b Unidad de Trastornos del Movimiento; Servicio de Neurología; Hospital de Sant Pau; IIB Sant Pau; CIBERNED; Universidad Autónoma de Barcelona, España

M.J. Martí, et al. Rev Neurol 2012; 55 (Supl 1): S15-S19. www.neurologia.com

Abstract

La apomorfina en infusión subcutánea ha demostrado ser eficaz para reducir las fluctuaciones motoras y, en menor grado, las discinesias inducidas por levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) avanzada. Basándose en los datos existentes en la bibliografía, en el siguiente artículo se revisan las características clínicas que deben presentar los pacientes con EP para ser candidatos a esta terapia. En general, una mayoría de los pacientes con EP avanzada puede beneficiarse de esta terapia, y la experiencia de los autores indica que debería considerarse tan pronto como la terapia farmacológica convencional no logre reducir de forma significativa el número diario de horas *off*.

Comentarios

Marta Navarro Lozano

Servicio de Neurología. Hospital Comarcal del Noroeste (Murcia)

Diferentes estudios en la bibliografía avalan la eficacia del tratamiento con infusión continua de apomorfina tanto en monoterapia como en terapia combinada con levodopa. Los pacientes incluidos en estos estudios son pacientes con Enfermedad de parkinson (EP) idiopática, con buena respuesta previa a levodopa, fluctuaciones motoras (*wearing off* y episodios de *on-off*) y discinesias.

En el presente artículo se realiza una revisión de diferentes estudios en los que se analizan las características clínicas (edad, evolución de la enfermedad, discinesias y trastornos neuropsiquiátricos), que han de presentar los pacientes con EP candidatos a tratamiento con infusión continua de apomorfina.

La edad media de estos pacientes esta en torno a los 60 años, encontrándonos con casos hasta los 85. La duración media de la enfermedad en los estudios publicados está en torno a 14 años, con un estadio de Hoehn y Yahr medio de 4 puntos. Se observa gran variabilidad en cuanto a las horas *off* y porcentaje de *off* durante la vigilia, en el paciente candidato. También encontramos gran variabilidad en cuanto a mejoría de discinesias; ello se debe a que en aquellos

Las tres terapias disponibles actualmente en la EP avanzada tienen el mismo grado de recomendación.

estudios en los que se utilizaba monoterapia con apomorfina, se consiguió una mejoría mayor, con respecto a aquellos en los que se empleó terapia combinada. A este respecto el estudio de *Manson* (Movement Disorders 2002)¹ refleja la necesidad de conseguir una monoterapia con apomorfina, en aquellos pacientes en los que el problema principal son las discinesias.

En cuanto a la aparición de trastornos neuropsiquiátricos en pacientes con EP en tratamiento con apomorfina en infusión continua, se concluye que la incidencia sería menor con respecto a aquellos tratados con otros agonistas dopaminérgicos orales, y se vio incluso mejoría de los síntomas depresivos. Por otra parte, diferentes estudios de la biblio-

grafía observan incluso reducción de la frecuencia de alucinaciones en estos pacientes (*Sharma et al. Int J Clin Pract* 2004)², (*Van Laar et al. Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16:71-2)³. Por último, existen pocos datos en la literatura en relación a pacientes con EP y trastorno cognitivo, aunque hay varias experiencias publicadas en las que no se observó ningún cambio cognitivo a largo plazo en relación al tratamiento, a excepción de las puramente relacionadas con la progresión de la enfermedad.

Como conclusión, resaltar que aunque las tres terapias disponibles actualmente en la EP avanzada (estimulación cerebral profunda, infusión intraduodenal de levodopa/carbidopa o apomorfina subcutánea) tienen el mismo grado de recomendación en las guías de práctica clínica actual, la apomorfina en infusión es una

terapia menos invasiva, reversible y con menor tasa de complicaciones técnicas, siendo además la de menor coste. Por otro lado hay menos pacientes candidatos a estimulación cerebral profunda (ECP), por ser los criterios de inclusión más restrictivos. Un paciente no candidato a ECP, podría recibir uno de los métodos de infusión; sin embargo muchos autores recomiendan emplear la infusión continua de levodopa tras el fracaso de otros métodos más convencionales.

El paciente candidato a tratamiento con infusión continua de apomorfina sería aquel con una EP confirmada, con buena respuesta previa a levodopa, con fluctuaciones motoras moderadas/graves, discinesias, en torno a 60 años, estadio 3-4 de Hoehn y Yahr, y preferiblemente sin trastorno psiquiátrico. En nuestra

práctica clínica, en pacientes candidatos no debemos posponer el tratamiento con apomorfina en infusión y debemos considerarlo una alternativa frente a las otras terapias en la fase avanzada de la enfermedad.

En pacientes candidatos no debemos posponer el tratamiento con apomorfina: EP confirmada, con buena respuesta previa a levodopa, con fluctuaciones motoras moderadas/graves, discinesias, en torno a 60 años, estadio 3-4 de Hoehn y Yahr, y preferiblemente sin trastorno psiquiátrico.

Idea principal

Aunque las tres terapias disponibles actualmente en la EP avanzada (estimulación cerebral profunda, infusión intraduodenal de levodopa/carbidopa o apomorfina subcutánea continua) tienen el mismo grado de recomendación en las guías de práctica clínica actual, la apomorfina en infusión es una terapia menos invasiva, reversible y con menor tasa de complicaciones técnicas, siendo además la de menor coste.

Bibliografía

1. Manson A J, Turner K, Lees A J. Apomorphine monotherapy in the treatment of refractory motor complications of Parkinson's disease: long-term follow-up study of 64 patients. *Mov Disord* 2002;17:1235-41.
2. Sharma JC, Macnamara L, Hasoon M, Vassallo M. Diagnostic and therapeutic value of apomorphine in parkinsonian patients. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 1028-32.
3. Van Laar T, Postma AG, Drent M. Continuous subcutaneous infusion of apomorphine can be used safely in patients with Parkinson's disease and pre-existing visual hallucinations. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16:71-2.

DOI:

ARTÍCULO

The rationale for continuous dopaminergic stimulation in advanced Parkinson's disease.

Dag Nyholm *

** Department of Neuroscience, Neurology, Uppsala University Hospital, SE-75185 Uppsala, Sweden*

Parkinsonism and Related Disorders 13 (2007) S13-S17

Abstract

Control of movement depends on the continuous release of dopamine by neurons in the basal ganglia of the brain. The degeneration of these neurons in Parkinson's disease (PD) interferes with the flow of dopamine, leading to classic motor symptoms. In early PD, enough dopaminergic neurons remain to store dopamine provided by periodic dosing with oral levodopa and relatively normal, tonic levels of dopamine release are maintained. PD progression leads to degeneration of remaining dopaminergic terminals and loss of buffering capacity for exogenous levodopa. As a result, there are supraphysiological levels of dopamine after dosing and troughs when the available dopamine has been depleted. These divergent levels are associated with dyskinesia and 'off' states, respectively. Treatment strategies that provide a continuous flow of dopamine and can thus mimic normal physiological dopamine stimulation have potential to improve motor control for patients with advanced PD. © 2007 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Comentarios

Ana Rojo Sebastián

Unidad de Parkinson y Movimientos Anormales. Servicio de Neurología. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid)

En este artículo el autor resume las funciones de los ganglios basales, revisa los mecanismos fisiopatológicos de la Enfermedad de Parkinson (EP) y el cómo, al avanzar la enfermedad, es necesaria una estimulación dopaminérgica continua para su adecuado tratamiento.

La ejecución adecuada de los movimientos requiere una interacción entre sistemas sensitivo y motor que se produce en los ganglios basales, entre los que se encuentran la sustancia nigra y el estriado. El autor revisa las diferentes vías y los distintos neurotransmisores implicados en esa regulación y planificación de actos motores complejos. La do-

pamina liberada adecuadamente es esencial para modular el efecto del glutamato sobre neuronas gabaérgicas estriatales y facilitar la ejecución de movimientos relevantes y deseados e inhibir los inadecuados y no deseados.

La EP se caracteriza por la degeneración progresiva de las neuronas nigricas dopaminérgicas y, como consecuencia, por la disminución de la dopamina estriatal, lo que condiciona la aparición de los signos motores clásicos de la enfermedad. El tratamiento sintomático con levodopa oral, intenta restaurar esa transmisión dopaminérgica.

Inicialmente existen mecanismos compensatorios (aumento

de actividad dopaminérgica en la sustancia nigra, activación de neuronas que son silentes en condiciones normales, regulación a la baja del transportador de dopamina y

La dopamina liberada adecuadamente es esencial para modular el efecto del glutamato sobre neuronas gabaérgicas estriatales y facilitar la ejecución de movimientos relevantes y deseados e inhibir los inadecuados y no deseados.

regulación al alza de los receptores postsinápticos en el estriado), pero llegan a no ser suficientes y aparece la clínica característica de la enfermedad y la necesidad de tratamiento sintomático.

Cuando la degeneración no es aún severa, las neuronas remanentes son capaces de almacenar la levodopa administrada oralmente de forma periódica, descarboxilarla a dopamina, almacenarla en vesículas y liberarla de forma tónica en las sinapsis estriatales.

Con la progresión de la enfermedad esa capacidad de regular y liberar de forma más o menos continua la dopamina en la sinapsis de pierde. Otros tipos celulares captan la levodopa y la transforman a dopamina pero no son capaces de almacenarla y la liberan de forma inapropiada. Los receptores postsinápticos son estimulados de forma intermitente, lo que condiciona cambios moleculares (regulación al alza) lo que contribuye al desarrollo de discinesias. El esta-

do clínico de la persona depende más de los niveles plasmáticos de levodopa, fármaco de media plasmática corta (60-90 min.), condicionando las fluctuaciones en la clínica de las personas afectas de EP evolucionada: discinesias pico de dosis asociadas a niveles supra fisiológicos y reaparición de la clínica parkinsoniana (estado *off*) en momentos en los que los niveles son bajos.

Idea principal

El tratamiento crónico con levodopa junto con la progresión de la enfermedad lleva a un estrechamiento de la ventana terapéutica para la levodopa. Si la dosis administrada es baja el efecto es débil y de poca duración. Si la dosis se incrementa pueden aparecer discinesias. Por este motivo se han desarrollado terapias encaminadas a conseguir imitar lo que en condiciones fisiológicas ocurre en esas sinapsis.

Un aporte constante de levodopa (p.ej. mediante infusión intestinal continua) o de un agonista dopaminérgico (p.ej. mediante perfusor de apomorfina subcutánea) permite conseguir una estimulación más continua de los receptores estriatales, un estado más similar al que se consigue con la descarga tónica normal de dopamina.

DOI:

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO. 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Apomorfina Archimedes 10 mg/ml solución inyectable/para perfusión. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada ml contiene 10 mg de apomorfina clorhidrato. 2 ml contienen 20 mg de apomorfina clorhidrato. 5 ml contienen 50 mg de apomorfina clorhidrato. Metabisulfito de sodio 1 mg/ml. Sodio 0,3 mg/ml (máximo). Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Solución inyectable/para perfusión. Solución transparente, de color amarillento pálido. pH 3 - 4. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de las fluctuaciones motoras incapacitantes (fenómeno "on-off") que persisten en los pacientes con enfermedad de Parkinson, a pesar del tratamiento con levodopa ajustado individualmente (con inhibidor periférico de la decarboxilasa) y/u otros agonistas dopaminérgicos. **4.2 Posología y forma de administración:** Apomorfina 10 mg/ml solución inyectable se administra por vía subcutánea mediante una inyección en bolo intermitente. Apomorfina 10 mg/ml solución inyectable puede también administrarse mediante una perfusión subcutánea continua con una minibomba y/o bomba para jeringas. Apomorfina 10 mg/ml solución inyectable puede diluirse con solución inyectable de 9 mg/ml de cloruro de sodio (al 0,9%) o agua para preparaciones inyectables. **Apomorfina no debe usarse por vía intravenosa.** Posología: **Adultos.** Administración: **Selección de los pacientes apropiados para Apomorfina 10 mg/ml solución inyectable.** Los pacientes seleccionados para el tratamiento con Apomorfina 10 mg/ml solución inyectable deberán ser capaces de reconocer el inicio de sus síntomas "off" y de poder ponerse ellos mismos las inyecciones o disponer de un cuidador responsable que pueda ponerles la inyección cuando la necesiten. Es esencial que el paciente reciba domperidona, generalmente 20 mg tres veces al día, durante al menos dos días antes de comenzar el tratamiento. El tratamiento con apomorfina se deberá comenzar en un entorno controlado de un centro de especialistas. El paciente debe estar supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (por ejemplo, un neurólogo). El tratamiento del paciente con levodopa, con o sin agonistas dopaminérgicos, deberá optimizarse antes de comenzar el tratamiento con Apomorfina 10 mg/ml solución inyectable. **Determinación de la dosis umbral:** La dosis adecuada para cada paciente se establece siguiendo una pauta posológica de aumento. Se recomienda la siguiente pauta: Se puede administrar 1 mg de apomorfina HCl (0,1 ml), equivalente aproximadamente a 15-20 microgramos/kg, por vía subcutánea durante un periodo hipocinético o periodo "off", y observar la respuesta motora del paciente durante 30 minutos. Si no se produce una respuesta, o la respuesta es inadecuada, puede administrarse una segunda dosis de 2 mg de apomorfina HCl (0,2 ml) por vía subcutánea después de al menos 40 minutos, y observar la respuesta adecuada del paciente durante otros 30 minutos. La dosis se puede aumentar mediante inyecciones crecientes, con un intervalo de al menos 40 minutos entre inyecciones sucesivas, hasta que se obtenga una respuesta motora satisfactoria. **Establecimiento del tratamiento:** Una vez que se ha determinado la dosis correcta, puede administrarse una inyección subcutánea única en la parte inferior del abdomen o en la parte exterior del muslo, cuando aparezcan los primeros signos de un episodio "off". No puede excluirse que la absorción pueda variar según los diferentes sitios de inyección en una misma persona. Conforme a esto, se observará al paciente durante la hora siguiente para valorar la calidad de la respuesta al tratamiento. Se puede cambiar la dosis en función de la respuesta del paciente. La dosis óptima de apomorfina clorhidrato varía entre personas, pero una vez establecida, permanece relativamente constante en cada paciente. **Precauciones con respecto al tratamiento continuado:** La dosis diaria de Apomorfina 10 mg/ml solución inyectable varía enormemente entre pacientes, oscilando normalmente entre 3 mg y 30 mg, administrada en 1 a 10 inyecciones, y en ocasiones hasta en 12 inyecciones separadas al día. Se recomienda que la dosis diaria total de apomorfina HCl no exceda los 100 mg, y que cada inyección rápida individual no sea mayor de 10 mg. En los estudios clínicos normalmente ha sido posible reducir la dosis de levodopa; este efecto varía considerablemente entre pacientes, y deberá ser cuidadosamente evaluado por un médico con experiencia. Una vez establecido el tratamiento, podrá reducirse gradualmente el tratamiento con domperidona en algunos pacientes, pero sólo podrá eliminarse con éxito en algunos casos, sin que se observen vómitos o hipotensión. **Perfusión continua:** Los pacientes que muestran una respuesta buena en un periodo "on" durante la fase de iniciación, pero en quienes el control global sigue siendo insatisfactorio con las inyecciones intermitentes, o que requieren muchas inyecciones frecuentes (más de 10 al día), podrán comenzar o cambiar a perfusiones subcutáneas continuas con una minibomba y/o bomba para jeringas de la siguiente forma: Se comienza la perfusión continua a una velocidad de 1 mg de apomorfina HCl (0,1 ml) por hora, a continuación se va aumentando conforme a la respuesta individual. Los aumentos en la velocidad de perfusión no deben superar los 0,5 mg por hora en intervalos de 4 horas como mínimo. Las velocidades de perfusión por hora pueden oscilar entre 1 mg y 4 mg (0,1 ml y 0,4 ml), lo que equivale a 0,015 - 0,06 mg/kg/hora. Las perfusiones se deberán administrar únicamente en las horas de vigilia. A menos que el paciente tenga problemas nocturnos severos, no se recomiendan las perfusiones durante 24 horas. Parece que no se crea tolerancia al tratamiento siempre que se deje un periodo nocturno de al menos 4 horas sin administrar el tratamiento. En cualquier caso, el lugar de perfusión debe cambiarse cada 12 horas. Los volúmenes anteriores son para apomorfina clorhidrato 10 mg/ml sin diluir. Los volúmenes deben ajustarse para tener en cuenta la dilución que se realiza antes del uso. Es posible que los pacientes necesiten complementar las perfusiones continuas con inyecciones en bolo intermitentes a través del sistema de bomba según sea necesario, y siguiendo las instrucciones de su médico. Se podrá valorar reducir la pauta posológica de otros agonistas dopaminérgicos durante las perfusiones continuas. **Niños y adolescentes.** Apomorfina 10 mg/ml solución inyectable está contraindicada en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.3). **Ancianos.** Los ancianos están bien representados en la población de pacientes con enfermedad de Parkinson y constituyen una alta proporción de los casos estudiados en los ensayos clínicos de Apomorfina. El manejo de los pacientes ancianos tratados con Apomorfina no es distinto del tratamiento de los pacientes más jóvenes. **Insuficiencia renal:** Los pacientes con insuficiencia renal pueden seguir una pauta posológica similar a la recomendada para adultos y ancianos (ver sección 4.4). **4.3 Contraindicaciones:** Pacientes con insuficiencia respiratoria, demencia, enfermedades psicóticas o insuficiencia hepática. El tratamiento intermitente con apomorfina no es adecuado en los pacientes que presenten una respuesta "on" a la levodopa que se vea afectada negativamente por una discinesia o distonía grave. No debe administrarse Apomorfina 10 mg/ml solución inyectable a pacientes con hipersensibilidad conocida a la apomorfina o a alguno de los excipientes del medicamento. La apomorfina está contraindicada en niños y adolescentes menores de 18 años. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Se debe administrar apomorfina con precaución en los pacientes con enfermedades renales, pulmonares o cardiovasculares y en las personas con tendencia a náuseas y vómitos. Se recomienda precaución adicional durante el inicio del tratamiento en pacientes ancianos y/o pacientes debilitados. Dado que la apomorfina, especialmente a altas dosis, puede tener el potencial de prolongar el intervalo Q-T, se deben tomar precauciones cuando se trate a pacientes con riesgo de arritmias tipo torsades de points. Debido a que la apomorfina puede producir hipotensión, incluso si se administra el tratamiento previo con domperidona, se deben tomar precauciones en aquellos pacientes con enfermedad cardíaca previa o en pacientes que tomen medicamentos vasoactivos como antihipertensores, y en especial en los pacientes con hipotensión ortostática previa. La apomorfina está asociada a efectos subcutáneos locales. Estos efectos se pueden reducir en ocasiones mediante la rotación de los lugares de inyección o posiblemente mediante la utilización de ultrasonidos (si se dispone) en las zonas que presentan nódulos e induraciones. Apomorfina 10 mg/ml solución inyectable contiene metabisulfito de sodio que, en raras ocasiones, puede causar reacciones de hipersensibilidad graves y broncoespasmo. Asimismo contiene sodio en una cantidad inferior a 1 mmol (23 mg) por ml, es decir, esencialmente está "libre de sodio". Se ha notificado anemia hemolítica en pacientes tratados con levodopa y apomorfina. Deberán realizarse análisis de sangre a intervalos periódicos como en el caso de la levodopa cuando se administre concomitantemente con apomorfina. Se aconseja precaución cuando se combina apomorfina con otros medicamentos, especialmente cuando éstos tienen un estrecho margen terapéutico (ver sección 4.5). En muchos pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada coexisten problemas neuropsiquiátricos. Hay indicios de que la apomorfina puede exacerbar los trastornos neuropsiquiátricos en algunos pacientes. Se deberá tener especial cuidado cuando se administre apomorfina a estos pacientes. La apomorfina se asocia con somnolencia, y otros agonistas dopaminérgicos pueden asociarse con episodios de sueño de inicio repentino, particularmente en pacientes con la enfermedad de Parkinson. Se debe informar de esto a los pacientes y recomendarles que tengan precaución al conducir o utilizar máquinas durante el tratamiento con apomorfina. Los pacientes que hayan experimentado somnolencia deben abstenerse de conducir y utilizar máquinas. Además, se debe considerar la disminución de la dosis o la suspensión del tratamiento. En pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluida la apomorfina, para la enfermedad de Parkinson se han notificado casos de ludopatía, aumento de la libido e hipersexualidad. **ADVERTENCIA:** Tener cuidado de no derramar la apomorfina sobre la ropa o encimeras domésticas y textiles ya que la solución derramada puede adquirir un color verde. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Se recomienda evitar la administración de apomorfina con otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo Q-T. Es casi seguro que los pacientes seleccionados para el tratamiento con apomorfina tomen medicación concomitante para la enfermedad de Parkinson. Se vigilará al paciente en las etapas iniciales del tratamiento con apomorfina por si presentara efectos adversos poco habituales o signos de potenciación del efecto. Los neurolepticos pueden tener un efecto antagonista si se utilizan con apomorfina. Hay una posible interacción entre la clozapina y la apomorfina, sin embargo, la clozapina se puede usar también para reducir los síntomas de las complicaciones neuropsiquiátricas. Si los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con agonistas dopaminérgicos tienen que usar neurolepticos, se deberá considerar una reducción gradual en la dosis de apomorfina cuando la administración se realice mediante una minibomba y/o inyección (se han notificado casos raros de síntomas indicativos de síndrome neuroleptico maligno con la suspensión brusca del tratamiento dopaminérgico). **4.6 Embarazo y lactancia:** **Embarazo:** No hay experiencia sobre el uso de apomorfina durante el embarazo. Los estudios de reproducción en animales no muestran efectos teratogénicos, aunque las dosis administradas a ratas que son tóxicas para las madres pueden producir fallo respiratorio en las crías recién nacidas. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos (véase sección 5.3). Apomorfina clorhidrato no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. **Lactancia:** Se desconoce si la apomorfina se excreta en la leche materna. Se debe tomar una decisión con respecto a si se continúa/se suspende la lactancia materna o si se continúa/se suspende el tratamiento con apomorfina, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la apomorfina para la madre. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Se debe informar a los pacientes tratados con apomorfina y que presentan somnolencia y/o episodios repentinos de sueño que se abstengan de conducir o realizar actividades (p. ej. utilizar máquinas) en las que un estado de alerta deteriorado pueda ponerles a ellos o a otras personas en peligro de sufrir daños serios o incluso la muerte, hasta que estos episodios recurrentes y la somnolencia remitan (ver sección 4.4). **4.8 Reacciones adversas:** Muy frecuentes (≥1/10). Frecuentes (≥1/100 a <1/10). Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100). Raras (≥1/10.000 a <1/1.000). Muy raras (<1/10.000). Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Se han notificado anemia hemolítica y trombocitopenia en pacientes tratados con apomorfina.
	Raras	Raramente se ha producido eosinofilia durante el tratamiento con apomorfina HCl.
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Debido a la presencia de metabisulfito de sodio, pueden producirse reacciones alérgicas (que incluyen anafilaxia y broncoespasmo).
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Los trastornos neuropsiquiátricos son frecuentes en los pacientes con enfermedad de Parkinson. La apomorfina se debe usar con especial precaución en estos pacientes. Se han producido trastornos neuropsiquiátricos (que incluyen episodios de confusión leve transitoria y alucinaciones visuales) durante el tratamiento con apomorfina HCl.
	Frecuencia no conocida	Se han notificado signos de ludopatía, aumento de la libido e hipersexualidad, que generalmente revierten con la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento, en los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, incluida la apomorfina, especialmente con dosis altas.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Se puede producir, al inicio del tratamiento, una sedación transitoria con cada dosis de apomorfina HCl que suele remitir en las primeras semanas de tratamiento. La apomorfina se asocia con somnolencia. También se han notificado mareos.
	Poco frecuentes	La apomorfina puede inducir discinesias durante los periodos "on", que pueden ser graves en algunos casos, y en algunos pacientes pueden conllevar la suspensión del tratamiento.
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Se observa, con poca frecuencia, hipotensión ortostática, que por lo general es transitoria (ver sección 4.4).
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Se han notificado bostezos durante el tratamiento con apomorfina.
	Poco frecuentes	Se han notificado dificultades respiratorias.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas y vómitos, en particular cuando se inicia el tratamiento con apomorfina por primera vez, y habitualmente como consecuencia de no administrar domperidona (ver sección 4.2).
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Se ha notificado erupción cutánea local y generalizada.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	La mayoría de los pacientes presenta reacciones en el lugar de administración, especialmente con el uso continuo. Estas reacciones pueden incluir nódulos subcutáneos, induración, eritema, dolor con la palpación y paniculitis. También pueden producirse otras reacciones locales (tales como irritación, picor, moratones y dolor).
	Poco frecuentes	Se han notificado necrosis en el lugar de administración y ulceración.
	Frecuencia no conocida	Se ha notificado edema periférico.
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Se han notificado resultados positivos en las pruebas de Coombs en pacientes tratados con apomorfina.

4.9 Sobre dosis: La experiencia clínica en casos de sobre dosis de apomorfina administrada por esta vía es escasa. Los síntomas de una sobre dosis pueden ser tratados de forma empírica, tal como se sugiere a continuación: La emesis excesiva puede tratarse con domperidona. La insuficiencia respiratoria puede tratarse con naloxona. Hipotensión: Se deberán tomar las medidas apropiadas, p. ej. elevar la parte de los pies de la cama. La bradicardia puede tratarse con atropina. **5. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Archimedes Pharma UK Limited, 250 South Oak Way, Green Park, Reading, Berkshire, RG2 6UG, Reino Unido. **6. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 72.074. **7. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Abril 2010. **8. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Abril 2010. **9. CONDICIONES DE DISPENSACION:** CN: 1 ENVASE DE 5 AMPOLLAS 665028.8. CON RECETA MEDICA. DIAGNOSTICO HOSPITALARIO. APORTACION REDUCIDA. PVL: 100 PVP: 145,91€, PVP + IVA: 151,75€

Archimedes Pharma Ibérica S.L
Avenida de Monte Alina, 1-A
28223 Pozuelo de Alarcón
Madrid, España
Tel.: +34 (0) 913 510 373

Con la colaboración de:

