

## **AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS**

*Por ROBERTO WEISER\**

### **RESUMEN**

*Los agonistas dopaminérgicos constituyen un elemento importante en la terapia de la enfermedad de Parkinson. Se revisa con especial énfasis la nueva generación de agonistas.*

### **SUMMARY**

*Dopaminergic agonists are important elements in the therapy of Parkinson's disease. A review is made with special emphasis in the new agonists.*

**PALABRAS-CLAVE :** Agonista dopaminérgico, receptores, pergolide, apomorfina.  
**KEY WORDS :** Dopaminergic agonist, receptor, pergolide, apomorphine.

La enfermedad de Parkinson (EP), segunda en frecuencia dentro del grupo de las enfermedades neurodegenerativas, constituye un proceso crónico y progresivo, caracterizado por destrucción y muerte de las células de la pars compacta de la sustancia nigra, ubicada en el mesencéfalo, y que histológicamente se caracterizan por la presencia de cuerpos de Lewy<sup>1</sup>. Estas células en condiciones normales sintetizan, a través de diversos procesos enzimáticos, el neurotransmisor conocido como dopamina, el cual llega a los receptores dopaminérgicos ubicados a todo lo largo de los ganglios basales, principalmente a nivel del

caudado-putamen, donde en conexión con el área premotora, vía cortico-estrió-tálamo-cortical, a través de dos vías, directa e indirecta, y mediado por uniones gabaérgicas y glutamatérgicas, producen una adecuada movilidad, con un tono muscular y una velocidad acordes al estímulo deseado. Al haber disminución de la síntesis de dopamina por el proceso degenerativo, el putamen estará hipoestimulado, recibiendo entonces la corteza motora una información de "pobreza de movimiento", con las conocidas manifestaciones clínicas de temblor de reposo, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural<sup>2</sup>.

---

\* Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología Hospital Universitario de Caracas. Venezuela.

A finales de la década de los sesenta, se descubre a la levodopa como la droga de elección para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson<sup>3</sup>, observándose años después que no todo estaba solucionado, ya que el uso crónico de levodopa producía en los pacientes disminución en el tiempo de respuesta, fluctuaciones de la movilidad, disquinesias y manifestaciones psiquiátricas<sup>4</sup>. De allí se deriva entonces la necesidad de otros fármacos que optimicen el uso de la levodopa. Han pasado treinta años y hasta ahora no se ha encontrado un fármaco tan potente y tan eficaz como la levodopa, sin embargo, la aparición de los agonistas dopaminérgicos, drogas que actúan directamente en los receptores ubicados en la porción post-sináptica de la membrana, y que aunque es bien sabido que tienen poca efectividad en monoterapia, constituyen un arma eficaz como complemento de la levodopa, ya que al ser de vida media más larga y de acción más sostenida, permite disminuir las dosis de levodopa, mejorando los efectos secundarios de esta última como lo son las fluctuaciones motoras y las disquinesias, complicaciones éstas que en ocasiones son más invalidantes que la enfermedad en sí misma<sup>5</sup>.

#### COMPLICACIONES DEL USO CRÓNICO DE LEVODOPA

En 1989, OBESO *et al.*<sup>6</sup>, a través de estudios farmacológicos realizados con los agonistas dopaminérgicos apomorfina y lisuride en infusión, clasifican en forma práctica las complicaciones del uso crónico de levodopa. Anexo en forma resumida este aspecto por su importancia del conocimiento en cada paciente en forma individualizada de su patrón motor a fin de usar los agonistas dopaminérgicos racionalmente.

Las complicaciones del uso crónico de levodopa aparecen en todos los pacientes con EP tratada, generalmente después de tres a cinco años de uso continuo de levodopa<sup>7</sup>. Su precocidad en la aparición depende de varios factores, los cuales incluyen severidad de enfermedad y edad de inicio de los síntomas.

Observándose que mientras más joven el paciente inicie los síntomas, más rápido hará las complicaciones. Por otra parte, el uso precoz de fármacos neuroprotectores como la selegilina<sup>8</sup> y de agonistas dopaminérgicos<sup>9</sup> retardan, según algunos autores, la aparición de complicaciones.

Las complicaciones del uso crónico de levodopa se clasifican en<sup>10</sup>:

1) Fluctuaciones de la movilidad: Implica que tanto por factores de tipo farmacocinético (absorción, distribución y almacenamiento) como por factores de tipo farmacodinámico (afinidad al receptor), la levodopa disminuye su capacidad de respuesta en función de tiempo, es decir, si el paciente con solo dos dosis diarias de levodopa cubría el déficit por 24 horas y se mantenía en buen estado motor, necesitará ahora de mayor número de dosis al día para mantenerse bien, apareciendo entonces los períodos *on-off* en forma bien delimitada y fácilmente reconocibles. Dichas fluctuaciones a su vez pueden clasificarse en : a) simples, cuando el paciente tiene tantos períodos *on-off* según tantas dosis de levodopa tome al día y b) complejas cuando presenta situaciones tales como dosis vespertina ineficaz, retardo en el inicio de la respuesta, *on* de muy corta duración o fluctuaciones al azar.

2) Disquinesias: Constituyen movimientos involuntarios no deseados que acompañan parte o todo el período de duración de respuesta de la levodopa<sup>11</sup>. Se clasifican a su vez según el momento de aparición en relación con la toma de levodopa en disquinesias de inicio, de pico y de final de dosis y se observa que el patrón semiológico del movimiento involuntario cambia de acuerdo al momento en que esté según el nivel plasmático de levodopa. En líneas generales se observa:

a) Disquinesias de inicio y de final de dosis: se caracterizan porque aparecen cuando la levodopa está en su ascenso o descenso plasmático. Se observa con frecuencia posturas distónicas y las conocidas disquinesias

bifásicas, que se manifiestan particularmente en el miembro inferior más afectado y en menor proporción en el miembro superior, en las cuales se observa un movimiento repetitivo y alternante de los mismos tanto en la fase de ascenso como de descenso de la levodopa. Puede ser muy incapacitante y su presencia es un índice de severidad de la enfermedad.

b) Disquinesias de pico de dosis: Ocurre durante el nivel plasmático más elevado, es la disquinesia más frecuente y generalmente es un movimiento de tipo coreiforme que puede aparecer en los miembros, la cabeza, la cara y el tronco.

3) Manifestaciones psíquicas: Ocurren en pacientes generalmente tratados por largo tiempo y a dosis altas de antiparkinsonianos, por hiperestimulación límbica<sup>12</sup>. Pueden observarse inicialmente trastornos del sueño tales como parasomnias, pesadillas y posteriormente alucinaciones visuales, delirios, hipomanía, hipersexualidad, celotipias y en los casos más severos psicosis por levodopa, el cual es una verdadera emergencia médica.

### AGONISTAS Y RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS.

A nivel del caudado-putamen existen receptores dopaminérgicos y sus subtipos, de los cuales se han descrito cinco receptores D1, D2, D3, D4 y D5. A efectos prácticos se consideran sólo dos tipos de receptores: Los D1, que involucran los D1 y D5, dependientes de adenil-ciclase y que utilizan sustancia P como neuromodulador, y los D2, que involucran los D2, D3 y D4, no dependientes de adenil-ciclase y que utilizan encefalina como neuromodulador<sup>13</sup>. Los agonistas de receptores D2 desde hace tiempo se sabe que son efectivos en el alivio de los síntomas de la enfermedad de Parkinson, a partir de estudios en ratas con el agonista D2 altamente selectivo 4-propyl-9-hydroxy-naphthoxazine ((+)-PHNO), el cual produce respuesta rotatoria en ratas lesionadas, e igualmente revierte los síntomas de primates

parkinsonizados con MPTP<sup>14</sup>. Sin embargo, con respecto a los receptores D1, el beneficio de los agonistas no fue tan claro hasta que en 1,992 KEBABIAN *et al.* determinaron que el A-77636, un agonista selectivo potente y con clara afinidad D1, revierte los síntomas en primates tratados con MPTP<sup>15</sup>. Recientemente han aparecido agonistas con alta afinidad por receptores D3 que producen buen efecto antiparkinsoniano, sin embargo, su mecanismo de acción no está claro aún. Se sabe que los receptores D3 abundan a nivel del sistema límbico y el uso de antipsicóticos antagonistas D3 selectivos tiene hoy amplia difusión clínica<sup>16</sup>.

### AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS.- PERFIL FARMACOLÓGICO.

Los agonistas dopaminérgicos son derivados ergolínicos y recientemente no ergolínicos, utilizados inicialmente como fármacos neuroendocrinológicos (prolactina y somatotrofina), los cuales estimulan directamente los receptores dopaminérgicos estriatales, mejorando los síntomas de la EP. Si bien su acción no es tan potente como la levodopa y que su uso en monoterapia se limita a los estadios iniciales de la enfermedad, la asociación precoz de levodopa y estos fármacos produce un estímulo dopaminérgico más fisiológico al estriado, que a la larga se traduce en retardo en la aparición de fluctuaciones y disquinesias. Por otra parte, en pacientes con EP avanzada, los agonistas permiten hacer un uso más racional de la levodopa al ser usados como coadyuvantes, produciendo una duración de respuesta más prolongada y disminución de la duración y la intensidad de las disquinesias<sup>17</sup>. Igualmente se ha hablado de un efecto neuroprotector que está por probarse si es por su acción farmacológica propiamente dicha o si es por el efecto tóxico de la levodopa, aspecto éste que aún se está por resolver. Existen en el mercado diversas presentaciones y modalidades de agonistas dopaminérgicos, distribuidos por distintas casas farmacéuticas, los cuales mencionaremos a continuación.

### DERIVADOS ERGOLINICOS

Los derivados ergolínicos tienen estructuras químicas basadas en el ergot, una planta alcaloide producida por el hongo *Claviceps purpurea*. Se les conoce como derivados ergóticos o agonistas dopaminérgicos ergolínicos.

Bromocriptina (Parlodel®) fue el primer agonista dopaminérgico, introducido al mercado en 1,974. Es un agonista D2 puro con cierto efecto antagonista D1. En la década de los 80 aparecieron múltiples trabajos sobre la eficacia y seguridad de este producto dado tanto en monoterapia como coadyuvante de la levodopa. Es útil en pacientes con estadios I a III de HOEHN-YAHR, tanto como para adquirir una mejor calidad de *on*, como para disminuir las fluctuaciones motoras. Tiene una vida media de 7 horas y aunque inicialmente se recomendaron dosis muy elevadas, hoy por hoy se dosifican en un rango entre 10 y 25 mg/día. Tiene efectos secundarios propios tales como trastornos gastrointestinales, náuseas, vómitos, hipotensión ortostática, manifestaciones psiquiátricas y en menor frecuencia fibrosis pulmonar y retroperitoneal<sup>18-21</sup>. En mi experiencia, la bromocriptina es un fármaco útil en estadios iniciales de la enfermedad, pero pierde su eficacia a lo largo de la progresión de la misma, siendo necesaria la introducción de agonistas más potentes. Tiene la ventaja de ser el agonista más económico.

Pergolide o mesilato de Pergolide (Celance®, Permax®) es un agonista de mucho mayor potencia, con una vida media tres veces más larga que la bromocriptina y es un agonista mixto tanto para receptores D1 como D2. Tiene como desventaja el incremento de efectos secundarios, especialmente náuseas, vómitos e hipotensión ortostática, con lo cual su dosificación debe ser exhaustivamente titulada bajo estricta vigilancia. Es un fármaco de acción más sostenida que aumenta sustancialmente el número de horas *on* y permite reducir en ocasiones en forma importante el número y la cantidad de tomas de levodopa, mejorando las

disquinesias. Por ser un fármaco de acción antiparkinsoniana tan potente, puede incrementar las manifestaciones psiquiátricas. Debe comenzarse, coadyuvando a la levodopa, en dosis de 0,05 mg/día e ir subiendo de acuerdo a la tolerancia del paciente hasta un máximo de 6 mg/día. El pergolide es muy útil en aquellos pacientes de estadios más avanzados en los cuales la bromocriptina deja de hacer el efecto deseado<sup>22-25</sup>. En mi experiencia, y a pesar de su costo, el pergolide es una herramienta excelente en aquellos pacientes que solo toman levodopa y que tienen fluctuaciones severas, con presencia de períodos *on* de muy corta duración y de períodos *off* muy incapacitantes. En estos pacientes, el pergolide, a dosis que varían desde 1 a 6 mg presentan aumento de los períodos *on*, disminución de la severidad de las disquinesias al lograr reducir las dosis de levodopa y períodos *off* no incapacitantes y de menor intensidad. Igualmente, la duración del efecto deseado es más consistente que con la bromocriptina.

Lisuride (Dopergin®) de amplia difusión en Europa y cuyo uso no está aprobado en los Estados Unidos, es un agonista de predominio D2, aunque actúa en forma discreta en receptores D1 como antagonista y en receptores serotoninérgicos. Es un fármaco potente pero de vida media corta (2 a 4 horas), con lo cual no tiene un estímulo dopaminérgico sostenido, pero es de acción más rápida que la bromocriptina y el pergolide, con lo cual es útil en aquellos pacientes con retardo en el inicio de respuesta y en que la levodopa les produce muchos efectos secundarios. Tiene la ventaja de que es soluble en agua por lo que puede usarse por vía subcutánea o a través de bombas de infusión. Su dosificación por vía oral varía desde 0,75 hasta 6 mg/día<sup>26-27</sup>.

Cabergolina (Dostinex®) es un agonista D2 puro muy potente, con una vida media muy prolongada, el cual tiene la ventaja de requerir una sola dosificación al día, con lo cual es particularmente útil en pacientes con fluctuaciones severas de la movilidad. Produce como todos los agonistas mareos, náuseas e

hipotensión ortostática. No se ha observado mayor incidencia de problemas psiquiátricos que con otros agonistas, a excepción de hipersexualidad, que obligó a bajar las dosis en algunos pacientes. Ya se comercializa en Estados Unidos y recientemente salió en Europa<sup>28</sup>.

Apomorfina: es un agonista mixto D1 y D2 de acción rápida y vida media muy corta. No existen preparados por vía oral y sólo puede ser administrada por vía subcutánea o a través de mucosas por preparaciones por vía intranasal, sublingual y rectal<sup>29,30</sup>. Produce cuadros de hipotensión muy severos lo que limita su uso. Es de utilidad como fármaco "de rescate", en aquellos pacientes que hacen fluctuaciones complejas con períodos *off* o bloqueos severos, y que además presentan retardo en el inicio de la respuesta. Es muy útil también para poder determinar en corto tiempo, el patrón de fluctuaciones y disquinesias de un paciente en particular, a fin de poder diseñar una estrategia de tratamiento.

#### DERIVADOS NO ERGOLINICOS.

Los derivados no ergolínicos son un grupo de agonistas dopaminérgicos de aparición reciente, que no son químicamente derivados de los ergóticos, pero que tienen estructuras similares a la dopamina, por lo que se conocen como agonistas dopaminérgicos no ergolínicos. Estos agonistas tienen la ventaja de no presentar los efectos secundarios producidos por los ergóticos, tales como disminución de la circulación de las extremidades (vasoespasmio digital) o fibrosis pleuropulmonar o retroperitoneal. Sin embargo, estos efectos secundarios producidos por los ergóticos son raramente observados en la práctica diaria.

Ropirinole (Requip<sup>®</sup>) es un agonista dopaminérgico eficaz y altamente selectivo de receptores D2, sin actividad adrenérgica o serotoninérgica. En estudios clínicos randomizados se ha encontrado que como coadyuvante de la levo-dopa disminuye los

períodos *off*, siendo este fármaco una alternativa en el arsenal terapéutico, sin embargo, no se ha encontrado mayor beneficio con respecto a los agonistas ergóticos. Los efectos secundarios tales como náuseas, vómitos, hipotensión ortostática y manifestaciones psiquiátricas son similares. El ropirinole salió al mercado recientemente<sup>31-33</sup>.

Pramipexole (Mirapex<sup>®</sup>) es otro derivado no ergolínic de aparición reciente. Es un agonista D2 y también, y esto es lo novedoso, de los receptores D3. Por otra parte bloquea los autoreceptores dopaminérgicos, que normalmente actúan como un termostato que limita la liberación de dopamina. Al bloquearse el autoreceptor, se incrementa la liberación de dopamina natural de aquellas células que aún pueden sintetizarla. Este fármaco, como otros agonistas, incrementa la calidad y la duración de los períodos *on*, permitiendo reducir hasta en un 25% la dosis total diaria de levodopa. Por otra parte, su afinidad por los receptores D3 mejora la depresión y la anhedonia o falta de interés que acompaña a los síntomas parkinsonianos y que puede estar relacionada con la disfunción dopaminérgica<sup>33,34</sup>.

#### CONSIDERACIONES FINALES

Los agonistas dopaminérgicos son una herramienta muy útil en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, tanto de inicio como en estadios avanzados, por lo que su uso es recomendable a fin de minimizar los efectos secundarios producidos por la monoterapia con levodopa. Tiempo atrás se usaban estos fármacos sólo cuando la levodopa producía complicaciones. Hoy por hoy se sabe que su uso precoz, incluso como monoterapia, puede optimizar la respuesta motora en algunos pacientes, retardando así el uso de la levodopa. Su uso racional, individualizando cada caso en particular, y estando atentos a los efectos secundarios ya conocidos, puede brindar en el parkinsoniano una mejor calidad de vida.

## BIBLIOGRAFIA

1. MARSDEN CD (1994): "Parkinson's disease" *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 56: 672-685.- 2. CROSSMAN, AR (1990): "A hypothesis on the pathophysiological mechanisms that underlie levodopa- or dopamine agonist-induced dyskinesia in parkinson's disease: implications for future strategies in treatment". *Mov Disord*; 5:100-108.- 3. COTZIAS, GC, VAN WUERT MH, SCHIFFER LM (1967): "Aromatic aminoacids and modification of parkinsonism". *N Engl J Med*; 276 :374-379.- 4. MARSDEN CD, PARKES JD, QUINN, N. (1982): "Fluctuations of disability in Parkinson's disease - clinical aspects". En: Marsden C, Fahn S, eds. *Movement Disorders*. London: Butterworths: 96-122.- 5. JENNER, P. (1995): "The rationale for the use of dopamine agonist in Parkinson's disease" *Neurology*; S6-S12.- 6. OBESO JA, GRANDAS, F, VAAMONDE, J, LUQUIN MR *et al.* (1989): "Motor complications associated with chronic levodopa therapy in Parkinson's disease". *Neurology*; 1: 11-19.- 7. MARSDEN CD, PARKES JD, (1976): "On-off effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy". *Lancet*; 292-296.- 8. THE PARKINSON STUDY GROUP (1989): "Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease" *N Engl J Med*; 321:1364-1371.- 9. BRAVI, D, NOHRJA, V, MEGAS LF, (1996): "Dopamine agonist in the clinical management of Parkinson's disease: symptomatic or neuroprotective treatment?" *Eur J Neurol*; 1:13-18.- 10. OBESO JA, WEISER, R, CHANÁ, P, VAAMONDE, J. (1992): "Complicaciones evolutivas de la enfermedad de Parkinson" En: Obeso JA, Martí-Massó JF, eds. *Enfermedad de Parkinson. Conocimientos y actitudes prácticas*. Interamericana. McGraw-Hill.- 11. NUTT, J. (1990): "Levodopa-induced dyskinesia: review, observations, and speculations" *Neurology*; 40:340-345.- 12. CHANÁ, P, WEISER, R, BARRIENTOS, N, OBESO JA, (1995): "Manifestaciones psiquiátricas inducidas por la medicación antiparkinsoniana". *Rev Chil NeuroPsiquiat*; 33: 97-102.- 13. WACHTEL, H. (1991): "Antiparkinsonian dopamine agonist: areview of the pharmacokinetics and neuropharmacology in animals and humans" *J Neural Trans*; 3: 151-201.- 14. MUENTER, M, AHLSSKOG, J, GAYE RN, MCMANIS, P. (1988): "PHNO [(+)-4-propyl-9-hydroxynaphthoxazine]: A new and effective anti-Parkinson's disease agent". *Neurology*; 38: 1541-1545.- 15. KEBABIAN JW, BRITTON DR, DE NINNO MP, *et al.* (1992): "A-77636: a potent and selective dopamine D1 receptor agonist with antiparkinsonian activity in marmosets" *Eur J Pharmacol*; 229: 203-209.- 16. SCHWARTZ JC, LEVESQUE, D, MARTRES MP, *et al.* (1993): "Dopamine D3 receptor: basic and clinical aspects" *Clin Neuropharmacol*; 16: 295-314.- 17. WOLTERS, E, TISSINGH, G, BERGMANS, P, KUIJPER, M. (1995): "Dopamine agonist in Parkinson's disease" *Neurology*; 45:S28-S34.- 18. CALNE DB, TEYCHENNE PF, CLAVERIA LE, *et al.* (1974): "Bromocriptine in Parkinsonism" *Br Med J*; 4: 442-444.- 19. PARKES JD, DEBONO AG, MARSDEN CD (1976): "Bromocriptine in Parkinsonism: long-term treatment, dose response, and comparison with levodopa". *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 39: 1101-1108.- 20. LEES AJ, STERN GM, (1981): "Sustained bromocriptine therapy in previously untreated patients with Parkinson's disease". *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 44: 1020-1023.- 21. MAIER, T, HOEHN, M, ELTON, R. (1985): "Low dosage of bromocriptine added to levodopa in Parkinson's disease". *Neurology*; 35: 199-206.- 22. LIEBERMAN, A, GOLDSTEIN, M, *et al.* (1981): "Treatment of advanced Parkinson's disease with Pergolide". *Neurology*; 31: 675-682.- 23. TANNER, C, GOETZ, C, *et al.* (1982): "Pergolide mesylate and idiopathic Parkinson's disease" *Neurology*; 32:1175-1179.- 24. JANKOVIC, J. (1985): "Long-term study of pergolide in Parkinson's disease". *Neurology*; 35:296-299.- 25. OLANOW CW, *et al.* (1994): "A multicenter double-blind placebo-control trial of pergolide as an adjunct to sinemet in Parkinson's disease". *Mov Disord*; 9:40-47.- 26. RINNE UK (1989): "Lisuride, a dopamine agonist in the treatment of early Parkinson's disease" *Neurology*; 39: 336-339.- 27. VAAMONDE, J, LUQUIN MR, OBESO JA, (1991): "Subcutaneous Lisuride infusion in Parkinson's disease". *Brain*; 114: 601-614.- 28. LERA, G, VAAMONDE, J, RODRIGUEZ, M, OBESO JA, (1993): "Cabergoline in Parkinson's disease. Long-term follow-up". *Neurology*; 43: 2587-2590.- 29. FRANKEL JP, LEES AJ, KEMPSTER PA, STERN GM, (1990): "Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease" *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 53: 96-101.- 30. HUGHES AJ, WEBSTER, R, BOVINGDON, M, *et al.* (1991): "Sublingual apomorphine in the treatment of Parkinson's disease complicated by motor fluctuations" *Clin Neuropharmacol*; 14: 556-561.- 31. BROOKS DJ, TORJANSKI, N, BURN DJ, (1995): "Ropirinoles in the symptomatic treatment of Parkinson's disease" *J Neural Transm*; 45: 231-238.- 32. RASCOL, O, LEES AJ, SENARD JM, *et al.* (1996): "Ropirinoles in the treatment of levodopa-induced motor fluctuations in patients with parkinson's disease" *Clin Neuropharmacol*; 19: 234-245.- 33. THE PARKINSON STUDY GROUP (1997): "Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson's disease. a randomized dose-ranging study". *JAMA*; 278:125-130.- 34. LIEBERMAN, A, *et al.* (1997): "Clinical evaluation of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study". *Neurology*; 49: 162-168.