Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

Vol. 5, n.º 1 • enero - febrero 2007

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

- Valvulopatías por pergolida y cabergolina
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Valvulopatías por pergolida y cabergolina

En noviembre de 2004, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informó del riesgo de valvulopatía asociado al uso de pergolida (Pharken®, Pergolida Ratiopharm®, Pergolida Teva®), un derivado ergótico agonista dopaminérgico indicado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.[1] Estudios recientes indican que la cabergolina, otro agonista dopaminérgico ergótico autorizado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (Sogilen®), y para la inhibición y la supresión de la lactancia y el tratamiento de la hiperprolactinemia (Dostinex®), también puede aumentar el riesgo. En este número revisamos los datos.

Antecedentes: pergolida

El riesgo de reacciones fibróticas en diversas localizaciones (retroperitoneal, pleural y pericárdica) asociado a **pergolida** ya era conocido, y también se había descrito la posibilidad de valvulopatía. Algunos datos, sin embargo, sugerían que la frecuencia de aparición de valvulopatías era superior a la esperada. Dos estudios publicados indicaban que la prevalencia de regurgitación valvular, diagnosticada por ecocardiograma, en pacientes en tratamiento con pergolida oscilaría entre un 33%[2] y un 50%.[3] Se desconocía qué proporción sería realmente atribuible a pergolida, dado que la prevalencia basal de estos trastornos en población de edad avanzada también puede ser elevada. Sin embargo, en el segundo estudio la prevalencia de regurgitación valvular atribuible a pergolida estimada según la prevalencia basal

proporcionada por el estudio Framingham[4] fue de un 20%. Estos estudios sugirieron que la administración de dosis elevadas y la duración prolongada podrían aumentar el riesgo.

Esta información motivó que la AEMPS modificara la ficha técnica de Pharken® y se incluyeran las siguientes modificaciones:

- La pergolida sólo se debe utilizar como tratamiento de segunda línea, en caso de que el paciente no tolere o no responda a agonistas dopaminérgicos no ergóticos.
- La dosis diaria no debe ser nunca superior a 5 mg.
- Está contraindicada en pacientes con evidencia anatómica de valvulopatía y en pacientes con antecedentes de fibrosis de cualquier localización.
- Antes de empezar el tratamiento, se debe realizar un ecocardiograma con el fin de descartar una valvulopatía. Durante el tratamiento, se deben realizar ecocardiogramas periódicos (a los 3-6 meses del inicio y posteriormente cada 6-12 meses), y suspender el fármaco si se detecta una valvulopatía o aparece o empeora una regurgitación valvular.
- Se debe valorar de manera periódica el beneficio del tratamiento continuado, teniendo en cuenta el riesgo de aparición de valvulopatía y lesiones fibróticas.

Datos recientes: ahora también con cabergolina

Más recientemente, se han publicado algunos estudios epidemiológicos que sugieren que la **cabergolina** compartiría el mismo riesgo de valvulopatía que la pergolida.

En un estudio epidemiológico se comparó la prevalencia de regurgitación valvular en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con agonistas dopaminérgicos y en pacientes neurológicos sin enfermedad de Parkinson.[5] Un 31% de pacientes tratados con pergolida y un 47% de los tratados con cabergolina presentaban regurgitación valvular. Entre los pacientes con enfermedad de Parkinson no expuestos a ergóticos (pramipexol y ropinirol), la prevalencia de regurgitación valvular era del 10% y en los pacientes sin enfermedad de Parkinson era del 13%. Otro estudio de cohortes estimó que el riesgo de valvulopatía asociado al uso de cabergolina o pergolida sería del doble del asociado al uso de antiparkinsonianos no ergóticos (RR 2,18; IC95% 1,29-4,02).[6] En un tercer estudio de cohortes se encontró que la frecuencia de valvulopatía en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con cabergolina era del 68,8% y en los tratados con pergolida era del 28,8%.[7] Por otra parte, se vio que los pacientes tratados con cabergolina que presentaban regurgitación valvular habían recibido el medicamento durante más tiempo que los que no presentaban valvulopatía.

Más recientemente, se han publicado dos estudios epidemiológicos que confirman estos riesgos y añaden información sobre su prevalencia. Los resultados del primero han mostrado que el riesgo de regurgitación valvular después de 6 meses de tratamiento se multiplica por 5 con cabergolina (RR 4,9; IC95% 1,5-15,6) y por 7 con pergolida (RR 7,1; IC95% 2,3-22,3); este riesgo es todavía más elevado en pacientes que recibían más de 3 mg al día.[8] El segundo estudio ha estimado que la prevalencia de regurgitación valvular es superior en los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con agonistas dopaminérgicos ergóticos (23,4% en los tratados con pergolida y 28,6% en los tratados con cabergolina) que en los controles (5,5%) o en los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con agonistas dopaminérgicos no ergóticos (0%).[9]

Mecanismo

La pergolida y la cabergolina son derivados ergóticos con actividad agonista sobre los receptores D2 de la dopamina y también sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2B}. Las reacciones fibróticas ya eran conocidas por los fármacos ergóticos, como la clásica fibrosis retroperitoneal por ergotamina. Más recientemente, se ha propuesto que el mecanismo de producción de estas reacciones adversas estaría relacionado con la actividad agonista 5-HT_{2B} que tienen algunos de estos medicamentos, que daría lugar a una activación de la mitogénesis de los fibroblastos. En el corazón, esto daría lugar a valvulopatías por fibrosis de las válvulas cardíacas. Éste es el mismo mecanismo de producción descrito para las valvulopatías que aparecen en el síndrome carcinoide.[10]

Es preciso recordar que los derivados anfetamínicos fenfluramina y dexfenfluramina fueron retirados del mercado ahora hace 10 años a causa del riesgo de hipertensión pulmonar y de lesiones valvulares cardíacas, que también se atribuyó a la inducción de fibrosis por activación de los receptores 5-HT_{2B}.[11,12]

Consumo y notificaciones recibidas en Cataluña

En Cataluña se estima que el número de pacientes tratados con pergolida ha disminuido desde 700-900

antes de la nota informativa de la AEMPS a finales de 2004 hasta unos 200. El número de pacientes tratados con cabergolina se estima que es de alrededor de 1.500. En el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña se ha recibido un caso de valvulopatía en un paciente tratado con cabergolina. No se han recibido notificaciones por pergolida.

Conclusión

La pergolida y la cabergolina, dos agonistas dopaminérgicos indicados en la enfermedad de Parkinson, se asocian a un riesgo de valvulopatías cardíacas que ha sido atribuido a su actividad sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2B}. Para la pergolida, la ficha técnica ya incluye recomendaciones con el fin de minimizar este riesgo. Para la cabergolina, hay que seguir las mismas precauciones.

Ante la sospecha de valvulopatía inducida por cualquiera de estos fármacos, hay que notificar el caso en el Centro de Farmacovigilancia.

Bibliografía

1. Anónimo. Pergolida y riesgo de valvulopatías. Butll Farmacovigilància de Catalunya 2005; 3: 3.
2. Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, Weytjens C, Muyldermans L, Van Zandijcke M, et al. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. Lancet 2004; 363: 1179-83.
3. Baseman DG, O'Suilleabhain PE, Reimold SC, Laskar SR, Baseman JG, Dewey RB Jr. Pergolide use in Parkinson disease is associated with cardiac valve regurgitation. Neurology 2004; 63: 301-4.
4. Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). Am J Cardiol 1999; 83: 897-902.
5. Peralta C, Wolf E, Alber H, Seppi K, Muller S, Bosch S, et al. Valvular heart disease in Parkinson's disease vs. controls: an echocardiographic study. Mov Disord 2006; 21: 1109-13.
6. Junghanns S, Fuhrmann JT, Simonis G, Oelwein C, Koch R, Strasser RH, et al. Valvular heart disease in Parkinson's disease patients treated with dopamine agonists: A reader-blinded monocenter echocardiography study. Mov Disord 2006; 22: 234-37.
7. Yamamoto M, Uesugi T, Nakayama T. Dopamine agonists and cardiac valvulopathy in Parkinson disease: a case-control study. Neurology 2006; 67: 1225-9.
8. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. N Engl J Med 2007; 356: 29-38.
9. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. N Engl J Med 2007; 356: 39-46.
10. Roth BL. Drugs and valvular heart disease. N Engl J Med 2007; 356: 6-9.
11. Anónimo. Retirada de los anorexígenos fenfluramina y dexfenfluramina. Butll Groc 1997; 10: 17-9.
12. Anónimo. Se confirman los riesgos de los anorexígenos fenfluramina y dexfenfluramina. Butll Groc 1998; 11: 21-2.

Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en:

http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/es/dir88/doc4892.html

Síndrome del iris flácido intraoperatorio por bloqueadores alfa-1 adrenérgicos

En enero pasado, la AEMPS alertó sobre la notificación de casos de síndrome del iris flácido intraoperatorio (SIFI) en pacientes tratados con bloqueadores alfa-1 adrenérgicos (alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, y terazosina) que son sometidos a cirugía de cataratas mediante facoemulsificación. Este síndrome se caracteriza por iris flácido, miosis intraoperatoria progresiva a pesar de la midriasis preoperatoria con midriáticos de uso común, y potencial prolapso del iris hacia las incisiones de facoemulsificación. Sus consecuencias son complicaciones de la cirugía y un posible compromiso de la mejoría visual que se consigue con la misma.

El mecanismo por el que se produce el SIFI asociado a estos medicamentos es el bloqueo competitivo de los receptores alfa-1 adrenérgicos del músculo dilatador del iris, que inhibe su contracción y da lugar a miosis.

En pacientes en los que se haya planificado cirugía de cataratas, la AEMPS ha recomendado no iniciar tratamiento con bloqueadores alfa-1 adrenérgicos o suspenderlo si ya lo recibían. Se ha sugerido que la suspensión de estos fármacos una o dos semanas antes de la cirugía de cataratas podría ser útil para la

prevención del SIFI. Después de la intervención, la reintroducción del tratamiento no parece asociarse a complicaciones de la cirugía.

Los bloqueadores alfa-1 adrenérgicos comercializados en España son alfuzosina (Alfetim®, Benestan®, Unibenestan®, y especialidades genéricas), doxazosina (Carduran®, Doxatensa®, Progandol®, y especialidades genéricas), prazosina (Minipres®), tamsulosina (Omnic®, Urolosin®, y especialidades genéricas), y terazosina (Alfaprost®, Deflox®, Magnurol®, Mayul®, Sutif®, Tazusin®, Teraumon®, Zayasel®, y especialidades genéricas).

Encontrarán más información en:

http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/bloqueantes-alfa1.htm

© 2006. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director Rafael Manzanera López. **Subdirector** Joan Serra Manetas.

Comité editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Núria Casamitjana, Joan Costa, Eduard Diogène, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Consuelo Pedrós, Neus Rams.

Subscripciones: Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospitals Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 427 46 46. Fax 93 489 41 09. www.icf.uab.es, o bien en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@ics.scs.es

ISSN 1696-4136 - Depósito Legal B-6420-2003