

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 5, n.º 1 • gener - febrer 2007



Generalitat de Catalunya
Departament
de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Valvulopaties per pergolida i cabergolina
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Valvulopaties per pergolida i cabergolina ■

El novembre de 2004, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) va informar del risc de valvulopatia associat a l'ús de pergolida (Pharken®, Pergolida Ratiopharm®, Pergolida Teva®), un derivat ergòtic agonista dopaminèrgic indicat en el tractament de la malaltia de Parkinson.¹ Estudis recents indiquen que la cabergolina, un altre agonista dopaminèrgic ergòtic autoritzat per al tractament de la malaltia de Parkinson (Sogilen®), i per a la inhibició i la supressió de la lactància i el tractament de la hiperprolactinèmia (Dostinex®), també pot augmentar-ne el risc. En aquest número en revisem les dades.

■ Antecedents: pergolida

El risc de reaccions fibròtiques en diverses localitzacions (retroperitoneal, pleural i pericàrdica) associat a **pergolida** ja era conegut, i també s'havia descrit la possibilitat de valvulopatia. Algunes dades, però, suggerien que la freqüència d'aparició de valvulopaties era superior a l'esperada. Dos estudis publicats indicaven que la prevalença de regurgitació valvular, diagnosticada per ecocardiograma, en pacients en tractament amb pergolida oscil·laria entre un 33%² i un 50%.³ Es desconeixia quina proporció seria realment atribuïble a pergolida, atès que la prevalença basal d'aquests trastorns en població d'edat avançada també pot ser elevada. No obstant això, en el segon estudi la prevalença de regurgitació valvular atribuïble a pergolida estimada segons la prevalença basal proporcionada per l'estudi Framingham⁴ va ser d'un

20%. Aquests estudis van suggerir que l'administració de dosis altes i la durada prolongada podrien augmentar-ne el risc.

Aquesta informació va motivar que l'AEMPS modifiqués la fitxa tècnica de Pharken® i s'incloguessin els següents canvis:

- La pergolida s'ha d'utilitzar només com a tractament de segona línia, en cas que el pacient no toleri o no respongui a agonistes dopaminèrgics no ergòtics.
- La dosi diària no ha de ser mai superior a 5 mg.
- Està contraindicada en pacients amb evidència anatòmica de valvulopatia i en pacients amb antecedents de fibrosi de qualsevol localització.
- Abans de començar el tractament, cal fer un ecocardiograma per tal de descartar una valvulopatia. Durant el tractament, s'han de realitzar ecocardiogrames periòdics (als 3-6 mesos de l'inici i posteriorment cada 6-12 mesos), i suspendre el fàrmac si es detecta una valvulopatia o apareix o empitjora una regurgitació valvular.
- Cal valorar de manera periòdica el benefici del tractament continuat, tenint en compte el risc d'aparició de valvulopatia i lesions fibròtiques.

Dades recents: ara també amb cabergolina

Més recentment, s'han publicat alguns estudis epidemiològics que suggereixen que la **cabergolina** compartiria el mateix risc de valvulopatia que la pergolida.

En un estudi epidemiològic es va comparar la prevalença de regurgitació valvular en pacients amb malaltia de Parkinson tractats amb agonistes dopaminèrgics i en pacients neurològics sense malaltia de Parkinson.⁵ Un 31% de pacients tractats amb pergolida i un 47% dels tractats amb cabergolina presentaven regurgitació valvular. Entre els pacients amb malaltia de Parkinson no exposats a ergòtics (pramipexol i ropinirol), la prevalença de regurgitació valvular era del 10% i en els pacients sense malaltia de Parkinson era del 13%. Un altre estudi de cohorts va estimar que el risc de valvulopatia associat a l'ús de cabergolina o pergolida seria del doble de l'associat a l'ús d'antiparkinsonians no ergòtics (RR 2,18; IC95% 1,29-4,02).⁶ En un tercer estudi de cohorts es va trobar que la freqüència de valvulopatia en pacients amb malaltia de Parkinson tractats amb cabergolina era del 68,8% i en els tractats amb pergolida era del 28,8%.⁷ D'altra banda, es va veure que els pacients

tractats amb cabergolina que presentaven regurgitació valvular havien rebut el medicament durant més temps que els que no presentaven valvulopatia.

Més recentment, s'han publicat dos estudis epidemiològics que confirmen aquests riscos i afegeixen informació sobre la seva prevalença. Els resultats del primer han mostrat que el risc de regurgitació valvular després de 6 mesos de tractament es multiplica per 5 amb cabergolina (RR 4,9; IC95% 1,5-15,6) i per 7 amb pergolida (RR 7,1; IC95% 2,3-22,3); aquest risc és encara més elevat en pacients que rebien més de 3 mg al dia.⁸ El segon estudi ha estimat que la prevalença de regurgitació valvular és superior en els pacients amb malaltia de Parkinson tractats amb agonistes dopaminèrgics ergòtics (23,4% en els tractats amb pergolida i 28,6% en els tractats amb cabergolina) que en els controls (5,5%) o en els pacients amb malaltia de Parkinson tractats amb agonistes dopaminèrgics no ergòtics (0%).⁹

Mecanisme

La pergolida i la cabergolina són derivats ergòtics amb activitat agonista sobre els receptors D₂ de la dopamina i també sobre els receptors serotoninèrgics 5-HT_{2B}. Les reaccions fibròtiques ja eren conegudes pels fàrmacs ergòtics, com ara la clàssica fibrosi retroperitoneal per ergotamina. Més recentment, s'ha proposat que el mecanisme de producció d'aquestes reaccions adverses estaria relacionat amb l'activitat agonista 5-HT_{2B} que tenen alguns d'aquests medicaments, la qual donaria lloc a una activació de la mitogènesi dels fibroblastes. En el cor, això donaria lloc a valvulopaties per fibrosi de les vàlvules cardíques. Aquest és el mateix mecanisme de producció descrit per a les valvulopaties que apareixen en la síndrome carcinoide.¹⁰

Cal recordar que els derivats amfetamínics fenfluramina i dexfenfluramina van ser retirats del mercat ara fa 10 anys a causa del risc d'hipertensió pulmonar i de lesions valvulars cardíques, que també es van atribuir a la inducció de fibrosi per activació dels receptors 5-HT_{2B}.^{11,12}

Consum i notificacions rebudes a Catalunya

A Catalunya s'estima que el nombre de pacients tractats amb pergolida ha disminuït des de 700-900 abans de la nota informativa de l'AEMPS a finals de 2004 fins a uns 200. El nombre de pacients tractats amb cabergolina s'estima que és prop de 1.500. Al

Centre de Farmacovigilància de Catalunya s'ha rebut un cas de valvulopatia en un pacient tractat amb cabergolina. No s'han rebut notificacions per pergolida.

Conclusió

La pergolida i la cabergolina, dos agonistes dopaminèrgics indicats en la malaltia de Parkinson, s'associen a un risc de valvulopaties cardíaques que s'ha atribuït a la seva activitat sobre els receptors serotoninèrgics 5-HT_{2B}. Per a la pergolida, la fitxa tècnica ja inclou recomanacions per tal de minimitzar aquest risc. Per a la cabergolina, cal seguir les mateixes precaucions.

Davant la sospita de valvulopatia induïda per qualsevol d'aquests fàrmacs, cal notificar el cas al Centre de Farmacovigilància.

Bibliografia

1. Anònim. Pergolida i risc de valvulopaties. Butll Farmacovigilància de Catalunya 2005; 3: 3.
2. Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, Weytjens C, Muyltermans 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. Anònim. Retirada dels anorexígens fenfluramina i dexfenfluramina. Butll Groc 1997; 10: 17-9.
12. Anònim. Es confirmen els riscos dels anorexígens fenfluramina i dexfenfluramina. Butll Groc 1998; 11: 21-2.

Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a:

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/farmacacia/comrismed.htm>

Síndrome de l'iris flàccid intraoperatori per bloquejadors alfa-1 adrenèrgics

El passat mes de gener, l'AEMPS va alertar sobre la notificació de casos de síndrome de l'iris flàccid intraoperatori (SIFI) en pacients tractats amb bloquejadors alfa-1 adrenèrgics (alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, i terazosina) que són sotmesos a cirurgia de cataractes mitjançant

facioemulsificació. Aquesta síndrome es caracteritza per iris flàccid, miosi intraoperatori progressiva malgrat la midriasi preoperatori amb midriàtics d'ús comú, i potencial prolapse de l'iris cap a les incisions de facioemulsificació. Les seves conseqüències són complicacions de la cirurgia i un possible compromís de la millora visual que s'aconsegueix amb ella.

El mecanisme pel qual es produeix la SIFI associada a aquests medicaments és el bloqueig competitiu dels receptors alfa-1 adrenèrgics del múscul dilatador de l'iris, que inhibeix la seva contracció i dona lloc a miosi.

En pacients en els quals s'hagi planificat cirurgia de cataractes, l'AEMPS ha recomanat no iniciar tractament amb bloquejadors alfa-1 adrenèrgics o suspendre'l si ja el rebien. S'ha suggerit que la suspensió d'aquests fàrmacs una o dues setmanes abans de la cirurgia de cataractes podria ser útil per a la prevenció de la SIFI. Després de la intervenció, la reintroducció del tractament no sembla associar-se a complicacions de la cirurgia.

Els bloquejadors alfa-1 adrenèrgics comercialitzats a Espanya són alfuzosina (Alfetim®, Benestan®),

Unibenestan®, i especialitats genèriques), doxazosina (Carduran®, Doxatensa®, Progandol®, i especialitats genèriques), prazosina (Minipres®), tamsulosina (Omnice®, Urolosin®, i especialitats genèriques), i terazosina (Alfaprost®, Deflox®, Magnuroi®, Mayul®, Sutif®, Tazusin®, Teraumon®, Zayasel®, i especialitats genèriques).

Trobareu més informació a:

<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.

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

Subscripcions: 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 bé a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@ics.scs.es

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



www.gencat.net/salut