Boletines Fármacos
Otras Páginas de Interés
Búsqueda

Volumen 12, número 1, febrero de 2009

Portada e información sobre el Boletín Fármacos
Índice
Ventana Abierta
Advierten...
Ética y Derecho
Economía y Acceso
Regulación y Políticas
Prescripción, Farmacia y Utilización
Información para los Autores y Colaboradores

Advierten...

Investigaciones

Seguridad de los Agonistas Dopaminérgicos Ergóticos en Cuba. 2003-2008

Dra. Ismary Alfonso Orta, Dra. Giset Jiménez López, Lic Ashley Chao Cardeso, Lic. Jenny Ávila Pérez
Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia - Centro para el desarrollo de la Fármaco epidemiología. Cuba.

Resumen

Se realizó un estudio de Farmacovigilancia retrospectivo, con el objetivo de describir el comportamiento de los efectos adversos de los Agonistas Dopaminérgicos Ergóticos en Cuba desde enero del 2003 a octubre del 2008. La información se obtuvo de la base de datos nacional de Farmacovigilancia.

Se recibieron 14 reportes de reacciones adversas a la bromocriptina, para un total de 34 sospechas de RAM, a razón de 2,4 RAM por notificación, lo que representa 0,03% de los casos reportados (47.347 reportes de RAM) en el periodo estudiado, no se han reportado RAM a la cabergolina y lisurida en este periodo. La tasa de reporte de reacciones adversas a la bromocriptina fue de 0,9 por mil pacientes inscritos. Las reacciones adversas mas frecuentes fueron las que afectan el sistema nervioso central seguido por las que afectan el aparato digestivo y en tercer lugar las reacciones cardiovasculares. Predominaron las reacciones moderadas, probables y frecuentes.

Palabras claves: Agonistas Dopaminérgicos Ergóticos, eventos adversos, farmacovigilancia.

Introducción

Una alternativa a la levodopa es el uso de fármacos agonistas directos de los receptores dopaminérgicos del cuerpo estriado, lo cual ofrece varias ventajas potenciales: la conversión enzimática de estos fármacos no es necesaria para que el fármaco pueda actuar, no dependen de la capacidad funcional de las neuronas nigroestriatales, la duración de acción de la mayoría de estos fármacos es considerablemente más larga que la levodopa. Por último, si la hipótesis de que la formación de radicales libres como resultado del metabolismo de la dopamina contribuye a la muerte neuronal es correcta, entonces los agonistas de receptores de dopamina podrían modificar el curso de la enfermedad mediante la reducción de la liberación endógena de dopamina y de la necesidad exógena de levodopa [1].

Los representantes básicos de los Agonistas Dopaminérgicos Ergóticos son la bromocriptina, la pergolida, la lisurida y la cabergolina. Todos actúan básicamente en los receptores D2, D3 y D4, aunque la pergolida tiene cierta actividad agonista D1 y la bromocriptina tiene actividad antagonista D1. Todos estos agentes tienen una eficacia parecida, los datos clínicos sugieren que la pergolida es más eficaz que la bromocriptina, lo que indica que los receptores D1 pueden tener un role importante en la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson. Estos agentes pueden presentar acciones farmacológicas adicionales no dopaminérgicas, incluyendo la posibilidad de unión a receptores adrenérgicos y triptaminérgicos. Entre estos cuatro agentes, la cabergolina presenta una ventaja importante, como lo es el hecho de requerir una sola dosificación diaria (“agonista dopaminérgico de larga duración”) [1,2].

Con relación a las características farmacocinéticas generales, como grupo, se absorben

en el tracto gastrointestinal y poseen una biodisponibilidad de 6-20% (por el efecto del primer paso hepático). En cuanto a la distribución poseen unión a proteínas alta y paso de la barrera hematoencefalica (BHE) difícil (> bromocriptina). La eliminación se caracteriza por presentar un $T_{1/2}$: lisurida (1.7 h); bromocriptina y pergolida (3 h); cabergolina (60-80 h). Metabolismo hepático.

Existen dos grandes tipos de potenciales efectos adversos de este grupo de fármacos [4,5]. Las complicaciones motoras del tratamiento a largo plazo, que de cualquier manera aparecen en una proporción significativamente menor que con L-dopa, tanto en monoterapia como en asociación, y los efectos colaterales dopaminérgicos clásicos:

- *Frecuentes*: Hipotensión ortostática. Trastornos gastrointestinales (fundamentalmente náuseas, vómitos, y constipación). Además cefalea, somnolencia, vértigo.
- *Ocasionales*: A altas dosis, manifestaciones psiquiátricas (confusión, alucinaciones, pesadillas y/o agitación). También puede presentarse sedación, boca seca, discinesias, calambres en miembros inferiores y derrame pleural.
- *Raros***:** Se presenta pericarditis constrictiva, efusión pericárdica, fibrosis pulmonar, retroperitoneal y de válvulas cardiacas, edema de miembros inferiores, vasoespasmo de los dedos de las manos y los pies, síndrome de Raynaud, efectos similares a un síndrome neuroléptico maligno por supresión.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informó sobre nuevas advertencias y contraindicaciones de los derivados ergóticos con actividad dopaminérgica en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson: pergolida (Pharken), cabergolina (Sogilen), bromocriptina (Parlodel) y lisurida (Dopergin), en relación con el riesgo de fibrosis valvular cardiaca. Algunos de estos medicamentos (bromocriptina, cabergolina y lisurida) están también indicados para el tratamiento de trastornos hiperprolactinémicos e inhibición/supresión de la lactancia. Uno de los medicamentos que contiene cabergolina (Dostinex) tan solo dispone de estas últimas indicaciones, sin estar autorizado su uso en enfermedad de Parkinson en la Unión Europea [6].

El pasado 27 de junio de 2008 la AEMPS publicó la Nota Informativa 2008/11 [7], sobre el uso de derivados ergóticos en enfermedad de Parkinson y el riesgo asociado de fibrosis valvular cardiaca. Teniendo en cuenta que los trastornos fibróticos dependen fundamentalmente de la dosis acumulada del medicamento, la evaluación en dicho arbitraje se ciñó a las indicaciones que requieren un uso prolongado, y en esos casos se recomienda la realización de un ecocardiograma previo al inicio del tratamiento. Para cabergolina además se deben realizar controles ecocardiográficos periódicos a lo largo del tratamiento. La indicación para la inhibición/supresión de la lactancia no se ha incluido en el proceso de evaluación y, en consecuencia, no le son aplicables las restricciones de uso mencionadas para ninguno de los medicamentos. Por otra parte, para lisurida (Dopergin) se considera que el riesgo de trastornos fibróticos (y en particular valvulopatía cardiaca) es menor que para el resto de derivados ergóticos, debido aparentemente a su menor afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT2b y no le son aplicables ninguna de las restricciones mencionadas para este tipo de medicamentos.

La AEMPS recomienda lo siguiente [6,7]:
- El uso de cabergolina y bromocriptina en tratamientos prolongados como la enfermedad de Parkinson, trastornos hiperprolactinémicos o acromegalia, está contraindicado en pacientes con antecedentes de trastornos fibróticos o evidencia de valvulopatía cardiaca determinada mediante ecocardiografía, antes de iniciar el tratamiento.
- Adicionalmente, cuando se va a utilizar la cabergolina en tratamientos de largo plazo, se debe llevar a cabo una monitorización cardiaca del paciente, realizando un ecocardiograma entre los 3 y 6 meses tras el inicio del tratamiento, y cada 6-12 meses posteriormente, realizándose una evaluación clínica individualizada.
- Estas restricciones y recomendaciones de uso no serían aplicables a tratamientos a

corto plazo con bromocriptina y cabergolina para la inhibición/supresión de la lactancia.
- Estas restricciones tampoco son aplicables al tratamiento con lisurida, con independencia de su indicación. No obstante, se recomienda prestar atención especial a la detección de los síntomas que puedan sugerir fibrosis pleural, pulmonar, retroperitoneal, pericarditis o valvulopatía cardiaca.
- En nuestro país contamos en el Cuadro Básico de Medicamentos (CBM) con la bromocriptina 2,5mg y la cabergolina. A pesar de que la lisurida no se encuentra en el CBM de nuestro país, contamos con un número pequeño y limitado de pacientes que utilizan este medicamento, pues la respuesta de su patología a otros tratamientos más convencionales no ha sido satisfactoria, garantizando el Ministerio de Salud Pública la compra del mismo en el mercado internacional para estos pacientes específicos.
- Teniendo en cuenta la alerta internacional existente se realizó consulta a la Base de Datos Nacional de Farmacovigilancia desde enero del año 2003 a octubre del 2008, para caracterizar las reacciones adversas a la bromocriptina, cabergolina y lisurida reportadas en ese periodo.

Método

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de farmacovigilancia en el que se revisaron las notificaciones recibidas en la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia entre enero del 2003 y octubre del 2008 que involucraban a los Agonistas Dopaminérgicos Ergóticos. Se capturaron las variables demográficas, los órganos afectados, la gravedad, y los datos de causalidad y frecuencia de las reacciones adversas.

Resultados y discusión

No se han reportado RAM a la cabergolina y lisurida en este periodo. Se recibieron 14 reportes de reacciones adversas a la bromocriptina, para un total de 34 sospechas de RAM, a razón de 2,4 RAM por notificación, lo que representa 0,03% del total de casos reportados en la base de datos nacional que fue 47.347 notificaciones en ese periodo.

En el presente año contamos con un total de 4.292 pacientes inscritos en el país que reciben tratamiento con este fármaco (bromocriptina), pacientes en los cuales se encuentra indicado y aprobado el fármaco según Formulario Nacional de Medicamentos de Cuba [4] y posee una tasa de reporte de reacciones adversas de 0,9 por mil pacientes inscritos, por lo cual las reacciones adversas reportadas se consideran de baja frecuencia de aparición y notificación.

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas reportadas donde predominaron las que afectan el sistema nervioso central en un 32,3 %, seguido por las que afectan el aparato digestivo en un 23,5% y en tercer lugar las reacciones cardiovasculares con 14,7 % del reporte.

Tabla 1: Distribución de RAMs por bromocriptina según sistema de órgano afectado y tipo de RAM.
UCNFv, enero 2003 – octubre 2008.

Sistema de órgano afectado	Tipos de RAM notificadas	Nº	%
SNC	Cefalea, mareos, visión borrosa, temblor	11	32,3
Aparato digestivo	Nauseas, vómitos, constipación, sequedad bucal	8	23,5
Aparato cardiovascular	Hipotensión arterial, Hipotensión Postural, taquicardia	5	14,7

Psiquiátricos	Somnolencia, insomnio, ansiedad, alucinaciones	4	11,8
Sistema respiratorio	Congestión nasal, disnea, tos	4	11,8
Generales	Calambres	2	5,9

Las reacciones adversas que afectan el SNC y la esfera psiquiátrica podrían deberse a la posibilidad de que la hiperactividad dopaminérgica en ciertas estructuras del S.N.C. (sistema límbico) sería responsable de las manifestaciones clínicas (alucinaciones, delirios, hiperactividad) en los pacientes con enfermedades psicóticas. Esta hipótesis dopaminérgica se basa en que los fármacos activan los receptores domipanérgicos (D_2) localizados en estructuras límbicas (amígdalas, hipocampo, lóbulo temporal) y agravan reacciones psicóticas [1,3].

Las que afectan el aparato digestivo se deben a la activación de los receptores D2 localizados en la zona quimiorreceptora "gatillo (Z.Q.G) del fármaco", lo cual desencadena la estimulación de la vía que conecta esta región con el centro del vómito, el cual integra la serie completa de movimientos que constituyen la emesis. Los receptores dopaminérgicos del estómago, al parecer, median la inhibición de la motilidad gástrica que se produce durante la náusea y el vómito. Estos receptores participan también en los reflejos que culminan en la relajación de la porción superior del estómago y retraso del vaciamiento gástrico por efecto de la distensión gástrica causada por los alimentos [1,3].

Las reacciones adversas a nivel del aparato cardiovascular están mediadas, principalmente por la acción del fármaco sobre los receptores D1 (postsinápticos). Estos receptores se localizan en la fibra muscular lisa de algunos vasos sanguíneos (renales, mesentéricos, coronarios) y su activación produce vasodilatación. Los receptores D2 (presinápticos) también median las acciones de los agonistas dopaminérgicos en la periferia. Se localizan, en gran medida, en las terminaciones simpáticas postganglionares de algunos órganos: aparato cardiovascular (fibras simpáticas del corazón, vasos renales y mesentéricos), conducto deferente y bazo. La activación de estos produce inhibición de la liberación de noradrenalina y, por tanto, reducción indirecta de la actividad simpática [1,3].

La severidad en la mayor parte de estos reportes ha sido clasificada como moderada (11 casos [78,6%]); todos recibieron atención de urgencia y fue preciso suspender el tratamiento. Dos pacientes presentaron baja escolar y laboral y solo en un caso fue necesario tratar la reacción adversa. Tres casos fueron clasificados como leves (21,4 %), no reportándose ninguna reacción grave.

En cuanto a la causalidad, evaluada según el algoritmo de Karch y Lasagna [8] predominaron las RAM probables en siete pacientes (50%), seguidas de las condicionales en tres casos (21,4 %), y dos reportes se interpretaron como definitivos y posibles respectivamente, lo cual representó un 14,3 % para cada categoría. La mayoría de las reacciones están descritas en la literatura como frecuente (8 casos [57,1 %]), aunque también se detectaron RAM raras en dos pacientes (14,3%) y en un caso la reacción era no descrita (7,1 %). En 92,8 % de los casos la bromocriptina estuvo indicada en mujeres jóvenes con diagnóstico de adenoma de la hipófisis e hiperprolactinemia, solo un paciente masculino de 91 años se prescribió bromocriptina para el tratamiento de Enfermedad de Parkinson, donde la reacción (calambres musculares) ocurrió después de varios meses del tratamiento.

Analizando la secuencia temporal entre la toma del fármaco y la aparición de las reacciones adversas en el 50% de los casos se manifestaron en días (hasta 6 días), y estas se relacionaron básicamente con trastornos digestivos y psiquiátricos, en 3 casos (21,4 %) las reacciones se presentaron en horas (hasta 24 hs) y estas se correspondieron en su mayoría con alteraciones del Sistema Nervioso Central, al igual que otros tres pacientes (21,4 %) donde las reacciones adversas aparecieron en semanas (hasta 4 semanas) correspondiéndose en su mayoría con reacciones

cardiovasculares y en solo un caso ocurrió la RAM luego de varios meses de tratamiento (hasta 12 meses) como fue explicado anteriormente (paciente de 91 años, con calambres musculares).

Es valido destacar que estos 14 pacientes donde aparecieron reacciones adversas pertenecen al universo de pacientes inscritos, y además estos reportes se realizaron mediante el método de notificación espontánea de RAM.

Conclusión

En nuestro país no se han reportado casos de fibrosis a ningún nivel, específicamente valvular. Lo cual puede deberse a que estas reacciones adversas fibróticas aparecen en pacientes geriátricos con enfermedad de parkinson y tratamientos prolongados, debido a la acumulación de ADE en el organismo y los casos reportados a la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia, por el método de notificación espontánea, no presentaban estas características (pacientes jóvenes y tratamientos cortos). No obstante, el riesgo de trastornos fibróticos no se descarta, pues el método de notificación espontánea posee como una de sus desventajas conocida el subregistro de casos.

Se recomienda prestar atención especial y realizar vigilancia activa en la detección de los síntomas que puedan sugerir fibrosis pleural, pulmonar, retroperitoneal, pericarditis o valvulopatía cardiaca, y en aquellos pacientes que sea necesario, realizar monitoreo periódico con ecocardiografía.

Referencias

1. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (CD-ROM), 11th ed. (2006).
2. Brooks DJ. Dopamine agonists: Their role in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68:685-9.
3. Fernández EJ. Receptores Farmacológicos. En: Morón RFJ, Levy RM, eds. Farmacología general. La Habana: ECIMED; 2002. p. 55-99
4. Colectivo de autores. Formulario Nacional de Medicamentos. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología-MINSAP. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2006, p. 238-243.
5. https://www.medicinescomplete.com/mc/martindale
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Comunicación sobre Riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios: Agonistas Dopaminérgicos Ergóticos: actualización sobre las restricciones de uso. Nota informativa 2008/17, 9 octubre 2008. Disponible en la URL: http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/NI_2008-17.pdf
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Comunicación sobre Riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios: Agonistas Dopaminérgicos Ergóticos en enfermedad de Parkinson, actualización del riesgo de fibrosis valvular cardiaca. Nota informativa 2008/11, 27 junio 2008 Disponible en la URL: http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/NI_2008-11.pdf
8. Laporte JR, Carné X. Metodología epidemiológica básica en farmacovigilancia. En: Laporte JR, Tognoni G, eds. Principios de epidemiología del medicamento. 2da ed. Barcelona: Masson-Salvat Medicina, 1993. p. 111-130.

(principio de página...)

(regresa a advierten...)

Copyright © 1998-2009 Salud y Fármacos. All Rights Reserved.
Web Page services provided by Brown & Company.