



PREGUNTAS Y RESPUESTAS SOBRE LA REVISIÓN DE LOS AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS ERGÓTICOS

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha concluido una revisión de la seguridad de los agonistas dopaminérgicos ergóticos, un grupo de medicamentos que se utilizan principalmente para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. La revisión se centró en el riesgo de fibrosis (formación de tejido fibroso en algunas estructuras del organismo), sobre todo fibrosis cardiaca (engrosamiento anormal de las válvulas del corazón), en los pacientes que toman estos medicamentos durante períodos de tiempo prolongados. La revisión tuvo lugar en el marco de un procedimiento de arbitraje realizado de conformidad con el artículo 31¹.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia llegó a la conclusión de que deben mantenerse las autorizaciones de comercialización para estos medicamentos, si bien han de introducirse restricciones en la forma en que se utilizan para reducir el riesgo de fibrosis.

¿Qué son los agonistas dopaminérgicos ergóticos?

Los agonistas dopaminérgicos ergóticos son un grupo de medicamentos compuesto por bromocriptina, cabergolina, dihidroergocriptina, lisurida y pergolida. Se comercializan desde hace muchos años y se emplean principalmente para tratar la enfermedad de Parkinson, bien en monoterapia o bien combinados con otros medicamentos. Se utilizan también para tratar otras afecciones como la hiperprolactinemia (elevación de las concentraciones plasmáticas de la hormona prolactina) y el prolactinoma (un tumor no canceroso de la hipófisis, una glándula situada en la base del cerebro), así como para impedir la lactancia (producción de leche materna) y las migrañas. Los cinco medicamentos han sido autorizados por las autoridades sanitarias de los Estados miembros.

Los agonistas dopaminérgicos actúan estimulando el cerebro y las células nerviosas de una forma similar a la de la dopamina, una sustancia mensajera presente en el sistema nervioso. Este grupo de agonistas dopaminérgicos se llaman «ergóticos» porque se produjeron por primera vez a partir de un tipo de hongo llamado cornezuelo (*ergot* en inglés).

¿Cuáles fueron los motivos de la revisión de los agonistas dopaminérgicos ergóticos?

La fibrosis puede afectar a diversos órganos, como el corazón, los pulmones o el abdomen. Cuando afecta a las válvulas del corazón, puede causar problemas al riego sanguíneo del corazón y finalmente producir insuficiencia cardiaca (incapacidad del corazón para bombear suficiente sangre a todo el organismo). Desde hace muchos años se sabe que la aparición de síntomas de fibrosis es un efecto secundario de los agonistas dopaminérgicos ergóticos, sobre todo cuando estos medicamentos se utilizan durante mucho tiempo. Sin embargo, dos estudios publicados en revistas científicas han demostrado mediante técnicas ecocardiográficas (exploración del corazón con ultrasonidos), que la fibrosis de las válvulas cardíacas puede existir desde mucho antes de que aparezcan síntomas. Esto indica que la fibrosis cardiaca puede ser más frecuente de lo que se pensaba en un principio.

En consecuencia, las autoridades sanitarias del Reino Unido pidieron al CHMP que revisara el riesgo de fibrosis, incluida la fibrosis cardiaca, asociado al uso de agonistas dopaminérgicos ergóticos.

¹ Remisión realizada en interés de la Comunidad de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, modificada.

¿Qué datos revisó el CHMP?

El CHMP revisó todos los datos disponibles sobre el riesgo de fibrosis y problemas valvulares procedentes de ensayos clínicos, estudios de observación (evalúan los efectos de los medicamentos cuando son utilizados por los pacientes) y «notificaciones espontáneas» de efectos secundarios realizadas por pacientes o médicos a los fabricantes de los medicamentos o a las autoridades sanitarias.

¿Cuáles fueron las conclusiones del CHMP?

Tras estudiar la información disponible, el CHMP concluyó que debían mantenerse las autorizaciones de comercialización de los agonistas dopaminérgicos ergóticos, pero introduciendo algunos cambios en la información sobre prescripción de estos medicamentos para reducir el riesgo de fibrosis. El CHMP llegó también a la conclusión de que el riesgo de fibrosis, incluida la fibrosis de las válvulas cardíacas, no es igual para los cinco medicamentos del grupo.

En el caso de la cabergolina y la pergolida, el Comité señaló que el riesgo de fibrosis de las válvulas cardíacas está claramente demostrado, que la información sobre prescripción para ambos productos ya incluye las contraindicaciones a los pacientes con síntomas de problemas valvulares y que los medicamentos deben utilizarse únicamente para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en pacientes que ya hayan recibido o no puedan recibir otros tratamientos. Por consiguiente, el CHMP recomendó que se actualizara la información sobre prescripción de estos dos medicamentos para incluir:

- una advertencia sobre la necesidad de controlar a los pacientes mediante ecocardiografías para detectar cualquier signo de fibrosis antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el mismo;
- la reducción de la dosis máxima recomendada a 3 mg al día;
- la mención de «fibrosis cardíaca» entre los efectos secundarios «muy frecuentes» (observados en más de uno de cada 10 pacientes tratados con cualquiera de estos dos medicamentos).

El CHMP recomendó también a los fabricantes de estos dos medicamentos que realicen estudios para comprobar hasta qué punto los médicos siguen la información sobre prescripción actualizada y el efecto que tienen esos cambios en la incidencia de fibrosis de las válvulas cardíacas.

Por el contrario, no existen datos suficientes para saber si el riesgo de fibrosis de las válvulas cardíacas aumenta en los pacientes que toman bromocriptina, dihidroergocriptina o lisurida. Sin embargo, al no poder descartarse del todo ese riesgo, el Comité recomendó que se incluyera en la información sobre prescripción una advertencia sobre el posible riesgo de fibrosis en los pacientes que reciban dosis altas de estos medicamentos durante mucho tiempo. La dosis de bromocriptina debe limitarse también a 30 mg diarios.

El CHMP recomendó asimismo que se incluyera una contraindicación para los pacientes con problemas valvulares preexistentes en la información sobre prescripción de los medicamentos que contienen bromocriptina y dihidroergocriptina. Al no disponer de información suficiente, el Comité no pudo recomendar una contraindicación similar para la lisurida.

El Comité reconoció la existencia de un mecanismo verosímil para la fibrosis causada por estos medicamentos, basado en la activación de los «receptores 5-HT_{2B}», que causaría la división celular y la formación de tejido fibroso, aunque podría haber otros mecanismos implicados. Entre los agonistas dopaminérgicos ergóticos, la cabergolina y la pergolida producen una mayor activación de esos receptores, lo que posiblemente explica el mayor riesgo de fibrosis que se observa con estos medicamentos.

¿Cuáles son las recomendaciones para pacientes y médicos?

- Los médicos deben recetar los agonistas dopaminérgicos ergóticos de acuerdo con la información sobre prescripción actualizada.
- No se recomienda la administración de agonistas dopaminérgicos ergóticos a pacientes con fibrosis en el corazón, los pulmones o el abdomen. Antes de iniciar el tratamiento debe verificarse la ausencia de fibrosis.

- Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles signos de fibrosis en el corazón y en otras estructuras del organismo durante todo el tratamiento, realizando en su caso análisis de sangre o radiografías de tórax.
- Para reducir el riesgo de fibrosis cardiaca, la dosis máxima diaria que puede recetarse es de 3 mg de pergolida o cabergolina, o 30 mg de bromocriptina.
- Si los pacientes o sus cuidadores tienen alguna pregunta o duda, deben consultar a su médico o farmacéutico.