

- *Contraindicación de telitromicina en pacientes diagnosticados de miastenia gravis.*
- *Se refuerzan las advertencias sobre pérdida de conciencia transitoria y efectos sobre la visión en la información del producto.*

El CHMP ha concluido que los beneficios de telitromicina continúan superando los riesgos en el tratamiento de bronquitis, sinusitis y faringitis/amigdalitis, si se utilizan en concordancia con las actualizaciones de la información del producto. Se recomienda tener en cuenta a la hora de la prescripción las guías oficiales sobre el uso apropiado de antibióticos y la prevalencia local de resistencias.

### Cabergolina: riesgo de valvulopatía cardíaca (ref.: 2007/06, abril)

La AEMPS ha informado a los profesionales sanitarios a través de esta nota informativa sobre los nuevos datos de seguridad de la cabergolina respecto al riesgo de valvulopatía cardíaca.

Cabergolina es un derivado ergótico que actúa como agonista dopaminérgico, autorizado para el tratamiento de los signos y síntomas asociados a la enfermedad de Parkinson (Sogiler®) y para tratamiento de la hiperprolactinemia e inhibición de la lactancia (Dostinex®).

La AEMPS emitió en noviembre de 2004 una nota informativa sobre pergolida (ref. 2004/12), otro derivado ergótico también utilizado para el tratamiento de signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson, en relación con riesgos similares a los encontrados para cabergolina.

Tanto para pergolida como para cabergolina, las valvulopatías observadas se producen como consecuencia de una reacción fibrótica que produce una restricción en el movimiento normal de las válvulas, generando regurgitación que en algunos casos requiere el recambio valvular. Esta reacción fibrótica se podría producir como respuesta a la afinidad que presentan estos fármacos por los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2b</sub>.

En dos estudios publicados recientemente se ha estimado la prevalencia<sup>(1)</sup> e incidencia<sup>(2)</sup> de valvulopatía cardíaca asociada al tratamiento con pergolida y cabergolina, así como de otros agonistas dopaminérgicos, comparándose con la obtenida en un grupo control.

Zanetini et al<sup>(1)</sup>, en un estudio observacional en pacientes con enfermedad de Parkinson, concluyeron que la prevalencia de regurgitación valvular clínicamente relevante, en comparación con un grupo control, aumentaba de manera significativa en aquellos pacientes en tratamiento con pergolida o cabergolina, pero no en aquellos en tratamiento con otros agonistas dopaminérgicos no ergóticos. La prevalencia obtenida en este

estudio para pergolida y cabergolina fue de 23,4% y 28,6% respectivamente. Estos resultados son coherentes con los obtenidos en estudios anteriores para pergolida.

En el estudio de Schade et al<sup>(2)</sup>, utilizando la información procedente de una base de datos de atención primaria, se estimó un exceso de riesgo de regurgitación valvular cardíaca de nuevo diagnóstico para pergolida y cabergolina de 33 y 21 casos por cada 10.000 personas expuestas al año, respectivamente. Para los agonistas dopaminérgicos no ergóticos incluidos en el estudio no se observó incremento de riesgo en comparación con el grupo control. Así mismo se observó que cabergolina no se asociaba con un aumento del riesgo estadísticamente significativo si se administraba a dosis de 3 mg al día o inferiores, o durante menos de 6 meses independientemente de la dosis.

La información disponible es limitada sobre la reversibilidad de las valvulopatías tras la interrupción del tratamiento con cabergolina, así como sobre la asociación de este riesgo con el uso de cabergolina para el tratamiento de la hiperprolactinemia e inhibición de la lactancia.

En consecuencia, mientras se aportan nuevos resultados, la AEMPS ha *adoptado las medidas descritas a continuación* y considera necesario indicar a los profesionales sanitarios que *sigan estrictamente* estas recomendaciones respecto al uso de cabergolina en pacientes diagnosticados de enfermedad de Parkinson:

- Se *restringe la indicación* de cabergolina en el manejo de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson, a terapia de segunda línea en pacientes que no toleren o no respondan al tratamiento con un derivado no ergótico, tanto en monoterapia como en combinación con levodopa y un inhibidor de la dopa-decarboxilasa.
- Su *uso está contraindicado* en pacientes con evidencia anatómica de valvulopatía cardíaca de cualquiera de las válvulas y/o con antecedentes de trastornos fibróticos pulmonares, pericárdicos y retroperitoneales.
- Se debe *realizar un ecocardiograma al inicio* del tratamiento para descartar cualquier evidencia anatómica de valvulopatía cardíaca.
- Respecto a los *requisitos para el seguimiento del paciente*, se debe realizar un ecocardiograma entre el 3º y 6º mes tras el inicio del tratamiento, y posteriormente cada 6-12 meses en función de una valoración clínica individual. Se debe interrumpir dicho tratamiento si se detecta comienzo o empeoramiento de una regurgitación, retracción o engrosamiento valvular.
- En los pacientes que se encuentren actualmente en tratamiento con cabergolina para la enfermedad de Parkinson se debe realizar un ecocardiograma para

evaluar la conveniencia de la continuación de dicho tratamiento.

En relación con este tema, también la Sociedad Española de Neurología (SEN) ha hecho público un comunicado oficial en su página web.

#### Referencias:

1. Zanettini R, Antonini A, Gatto G et al. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007; 356 (1): 39-46.
2. Schade R, Anderson F, Suissa S et al. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007; 356 (1): 29-38.
3. [http://www.sen.es/pdf/2007/comunicado\\_valvulopatia.pdf](http://www.sen.es/pdf/2007/comunicado_valvulopatia.pdf)

### Linezolid: restricción de indicaciones en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (ref.: 2007/07, abril)

Este principio activo se encuentra autorizado en nuestro país con el nombre comercial Zyvoxid®.

La AEMPS ha informado a los profesionales sanitarios a través de esta nota informativa sobre los nuevos datos de seguridad en relación con linezolid que han dado lugar a la restricción en su indicación para el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos.

Linezolid es un antibiótico de tipo oxazolidinona activo exclusivamente frente a microorganismos gram-positivos, indicado en el tratamiento de neumonía nosocomial, neumonía adquirida en la comunidad e infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos, cuando se conoce o se sospecha que están causadas por bacterias gram-positivas. Se encuentra comercializado como solución para perfusión, comprimidos y granulado para suspensión oral, para uso exclusivamente hospitalario.

Los datos de seguridad proceden de un ensayo clínico (no publicado hasta la fecha) abierto, aleatorizado, en el que se comparaba la eficacia y seguridad de linezolid frente a vancomicina / dicloxacilina / oxacilina en 726 pacientes graves con infección relacionada con catéter intravascular. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a 600 mg de linezolid administrado por vía intravenosa u oral cada 12 h, o a 1 g de vancomicina administrada por vía intravenosa cada 12 h. En aquellos pacientes tratados con vancomicina en los que se identificó posteriormente un microorganismo gram-positivo susceptible a meticilina se cambió el tratamiento a oxacilina (2 g por vía intravenosa cada 6 h), o dicloxacilina (500 mg por vía oral cada 6 h). La duración del tratamiento fue de 7-28 días. Aproximadamente, el 50% de los pacientes estaban siendo tratados en una Unidad de Cuidados Intensivos y el 25% estaban asistidos mediante ventilación mecánica.

Los resultados de este estudio mostraron un incremento de la mortalidad entre los pacientes tratados con linezolid (78/363; 21,5%) respecto a con los que recibieron el antibiótico comparador (58/363; 16%). El incremento de mortalidad se observó fundamentalmente durante el tratamiento y hasta 7 días después de la suspensión del mismo. A partir del 8º día desde la suspensión del tratamiento la mortalidad fue similar en ambos grupos.

Este incremento de mortalidad se relacionó con el tipo de microorganismo causante de la infección: los pacientes con infección exclusivamente por gram-positivos no mostraron diferencias en la mortalidad respecto al tipo de antibiótico utilizado, sin embargo la mortalidad se incrementó en aquellos pacientes tratados con linezolid con infección por gram negativos, con infecciones mixtas (gram-negativos y gram-positivos) o en aquellos en los que no tenían infección basal. Las tasas de mortalidad fueron mayores en el brazo de linezolid incluso si los pacientes recibieron tratamiento antibiótico frente a patógenos gram-negativos.

En consecuencia, tomando como base estos resultados, la AEMPS, de forma coordinada con otras autoridades sanitarias europeas, ha restringido las condiciones de uso de linezolid a las siguientes situaciones<sup>iii</sup>:

1. *Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos*: para el tratamiento de este tipo de infecciones sólo cuando las pruebas microbiológicas muestren que la infección está originada por bacterias gram-positivas sensibles a linezolid. Linezolid no es activo frente a infecciones causadas por microorganismos gram-negativos y sólo debe ser usado en pacientes con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos en los que se sospeche o se tenga la certeza que tienen una coinfección por microorganismos gram-positivos y gram-negativos si no hay otras alternativas terapéuticas disponibles. En estas circunstancias, debe iniciarse concomitantemente tratamiento frente a microorganismos gram-negativos.
2. *Neumonía nosocomial y neumonía adquirida en la comunidad*: para el tratamiento de estos dos tipos a neumonía, cuando se tenga la certeza o se sospeche que estén causadas por bacterias gram-positivas sensibles a linezolid. Si se sospecha o se documenta un patógeno gram-negativo se debe iniciar concomitantemente un tratamiento específico frente a dichos microorganismos gram-negativos.

Se están desarrollando nuevos estudios con objeto de conocer el posible mecanismo que pueda explicar estos resultados. En el caso de que nuevos datos así lo aconsejaran, la AEMPS comunicará cualquier nueva información relevante.

<sup>iii</sup> Se puede obtener información más detallada a este respecto en la ficha técnica actualizada de Zyvoxid (solución para perfusión IV, granulado para suspensión oral y comprimidos), la cual puede consultarse junto a esta nota informativa en la página web de la AEMPS.