

Valvulopatía cardíaca asociada al uso de agonistas dopaminérgicos en pacientes con hiperprolactinemia

Valvular heart disease associated with use of dopaminergic agonists in patients with hyperprolactinemia

Yamilé Alvarez Delgado^I; Felipe Santana Pérez^{II}

I Especialista de I Grado en Endocrinología. Instituto Nacional de Endocrinología. Ciudad de La Habana. Cuba.

II Especialista de II Grado en Endocrinología. Maestro en Ciencias en Salud Reproductiva. Profesor e Investigador Auxiliar. Instituto Nacional de Endocrinología. Ciudad de La Habana. Cuba.

RESUMEN

La cabergolina y la bromocriptina son fármacos agonistas dopaminérgicos utilizados para tratar la hiperprolactinemia, así como la enfermedad de Parkinson. Entre sus efectos adversos considerados como "muy raros" se ha descrito la capacidad de inducir cambios fibróticos en el aparato valvular cardíaco, inicialmente descritos en pacientes con enfermedad de Parkinson, en quienes se emplean dosis superiores a las que de manera habitual se emplean en el tratamiento de la hiperprolactinemia. Varios estudios han señalado la evidencia de estos hechos y de los posibles mecanismos por los cuales la afectación valvular ocurre. Existen hasta el momento pocas investigaciones sobre el asunto en pacientes con hiperprolactinemia, pero la mayoría de ellos indican que su empleo en este tipo de pacientes no produce afectación valvular clínicamente relevante, hecho que pudiera estar en relación con las dosis empleadas (como promedio 10 veces inferiores a las usadas en la enfermedad de Parkinson); sin embargo, se han detectado algunas anomalías subclínicas en el aparato valvular. Dado lo novedoso del tema y la poca evidencia de estos hechos en pacientes tratadas por hiperprolactinemia se ofreció una amplia revisión sobre el tema.

Palabras clave: agonistas dopaminérgicos, valvulopatía cardíaca, hiperprolactinemia.

ABSTRACT

Cabergoline and bromocriptine are dopaminergic agonists drugs used in hyperprolactinemia treatment, as well as in patients with Parkinson's disease. Among its adverse effects considered as "very unusual" is included the ability to induce fibrotic changes in cardiac valvular tract first described in patients with Parkinson disease using doses higher than those usually used in hyperprolactinemia treatment. Some studies have mentioned the evidence on these facts and of the possible mechanisms causing the valvular affection. Until now, there are not much researches on this subject in patients with hyperprolactinemia, but most indicated that its use in this kind of patient can not to produce a clinically relevant valvular affection, fact tha may to be related to the dose used (on average 10 times lower than those used in Parkinson's disease); however, some subclinical anomalies have been detected in valvular tract. Due to this novel subject and the scarce evident of these facts in patients treated by hyperprolactinemia, we offered an review of the subject.

Key words: dopaminergic agonists, valvular heart disease, hyperprolactinemia.

INTRODUCCIÓN

Los agonistas dopaminérgicos desde su introducción en el mercado a partir de los años setenta, han sido opciones terapéuticas efectivas y ampliamente utilizadas para el tratamiento de la hiperprolactinemia,¹⁻⁶ también para algunas enfermedades neurológicas como la enfermedad de Parkinson^{7,8} y en el síndrome de las Piernas Inquietas.⁹

Desde el punto de vista de su estructura molecular, los agonistas dopaminérgicos pueden ser derivados ergolínicos y no ergolínicos. En la década actual se han hecho múltiples reportes acerca del efecto inductor de valvulopatía cardiaca de los agonistas dopaminérgicos ergolínicos, lo que ha generado serias discusiones sobre el uso de esos compuestos.¹⁰⁻¹² Los derivados ergolínicos, como bromocriptina (Parlodel®), pergolida (Permax®) y cabergolina (Dostinex® o Soligen®) son ejemplos de fármacos agonistas dopaminérgicos, que se unen a lo receptores de dopamina subtipos D1-D5, los cuales pertenecen a la superfamilia de receptores de 7 dominios transmembrana acoplados a proteína G; estos fármacos poseen diferentes grados de afinidad por los distintos subtipos, pero como regla general sus efectos clínicos y adversos son muy similares.^{13,14}

A estos fármacos también se les ha atribuido la capacidad de inducir cambios fibróticos a diferentes niveles: retroperitoneal,^{15,16} pleuropulmonar,^{15,17-23} pericárdico,^{18,23} y más reciente de las válvulas cardiacas, reportado inicialmente por *Pritchett* y otros¹⁰ con el uso de la pergolida en 2002, por *Serratrice* y otros²⁴ con el uso de la bromocriptina en ese mismo año y por *Horvath* y otros²⁵ con el uso de la cabergolina 2 años después. A partir de entonces, numerosos estudios han dado a la luz nuevos hallazgos respecto a este fenómeno en pacientes tratados por enfermedad de Parkinson.²⁵⁻³²

Los efectos fibróticos inducidos por fármacos se han considerado como efectos adversos «muy raros», con una prevalencia estimada de 1 en 10 000 casos,³³ aunque las cifras reales permanecen inciertas.³⁴ Un metaanálisis publicado en 2007, donde se evaluaron los resultados de 7 estudios sobre valvulopatía fibrótica inducida por agonistas dopaminérgicos, reveló que la incidencia de valvulopatía severa se estima en menos de 1 % de los pacientes que consumen estos fármacos.³⁵

El mecanismo por el cual se produce fibrosis de las válvulas cardiacas inducida por agentes agonistas dopaminérgicos ha sido en parte dilucidada, gracias a las investigaciones en farmacovigilancia *in vitro* e *in vivo* y la similitud con las alteraciones valvulares ocurridas en pacientes que consumían drogas antimigrañosas, del tipo derivados ergolínicos como la metisergida³⁶ y la ergotamina,^{37,38} así como anorexígenos no ergolínicos como la dexfenfluramina³⁹ y la fenfluramina.⁴⁰⁻⁴²

Se ha podido identificar que los receptores dopaminérgicos tienen una estrecha relación con otro tipo de receptores, los receptores serotoninérgicos 5 hidroxitriptamina (5 HT), los cuales al igual que los primeros, pertenecen a la superfamilia de receptores de 7 dominios transmembrana acoplados a proteína G y con una estructura similar, por lo que no resultan raras las interacciones de algunos ligandos con ambos tipos de receptores.^{43,44}

Los receptores 5HT son los que se encuentra implicados en la patogenia del síndrome Carcinóide, resultante de la liberación de grandes cantidades de 5-hidroxitriptamina (serotonina), entre otras sustancias (quininas, prostaglandinas y polipéptidos hormonales), por pequeños tumores localizados en el tubo digestivo, los bronquios, las gónadas, páncreas, etc. Las sustancias producidas por las células tumorales son responsables de los síntomas clínicos en 50 % de los casos (síntomas vasomotores, broncoespasmo, diarreas). La serotonina es la responsable de la cardiopatía valvular que se presente entre 15 y 45 % de los pacientes con este síndrome, que predomina en válvulas cardiacas derechas. La afección tumoral del hígado es clave para la expresividad clínica de los carcinoides localizados en el intestino delgado, porque el hígado normal contiene enzimas que inactivan en gran medida y con prontitud los polipéptidos drenados por el sistema portal. Las metástasis además de aumentar la masa tumoral, incorporan sus productos a la circulación sistémica a través de las venas suprahepáticas, lo que impide su degradación en el hígado. De esta forma, la serotonina al circular en exceso se une a receptores 5 HT de las válvulas cardiacas e induce proliferación fibroblástica y, consecuentemente, fibrosis de estas.⁴⁵⁻⁴⁷

En los últimos años ha cobrado especial atención el papel del receptor 5HT subtipo _{2B} (5HT _{2B}), cuya activación está implicada no solo en la patogenia de la migraña⁴⁸ y en la contracción de la musculatura lisa intestinal,⁴⁹ también ha sido encontrado en fibromioblastos de arterias pulmonares y válvulas cardiacas humanas.⁴¹ Las consecuencias de su activación en estos tejidos son efectos tróficos y mitogénicos,⁵⁰ de ahí que algunos expertos han propuesto la activación de este subtipo como prerrequisito para el desarrollo de la enfermedad valvular inducida por drogas (efecto directo o través de sus metabolitos). Este mecanismo es el que ha tratado de explicar los hallazgos de valvulopatía restrictiva en pacientes que consumen fármacos como bromocriptina, pergolida y cabergolina. Las razones que evidencian la participación del receptor 5HT _{2B} han sido resumidas por *Jähnichen* y otros,⁵¹ que tomaron referencias de múltiples investigaciones:

1. El receptor 5HT_{2B} se expresa en válvulas cardíacas humanas.
2. La actividad del receptor 5HT_{2B} tiene efecto mitogénico en fibroblastos.
3. La sobreexpresión del receptor 5HT_{2B} provoca hipertrofia cardíaca en ratones.
4. Todos los ergolínicos que causan valvulopatía fibrótica (o al menos sus metabolitos) son agonistas del receptor 5HT_{2B}.
5. Se conoce que la liberación de grandes pulsos de 5HT por los tumores carcinoides, causa efectos fibróticos similares de las válvulas cardíacas, lo cual pudiera estar relacionado con la activación del receptor 5HT_{2B}.
6. Compuestos químicamente relacionados como los supresores del apetito, que se han asociado con valvulopatía cardíaca e hipertensión pulmonar severa, son también agonistas del receptor 5HT_{2B}.

Por otra parte, se ha demostrado que no todos los fármacos que pertenecen a la clase química de los ergolínicos interactúan de la misma manera con el receptor 5HT_{2B}; está demostrado que la pergolida y la cabergolina actúan como agonistas totales del receptor 5HT_{2B} recombinante humano mientras que la bromocriptina se comporta como agonista parcial del receptor 5HT_{2B} nativo en arterias pulmonares de cerdo, pero bloquean el receptor 5HT_{2B} recombinante humano.⁵² Este suceso aunque no haya sido demostrado con el receptor nativo de válvulas cardíacas humanas (pero se sabe que se expresan en ellas)⁴¹ pudiera explicar por qué los hallazgos de fibrosis valvular reportada, han sido mayores para la pergolida y para la cabergolina que para la bromocriptina. En contraste la lisurida (8á amino-ergolínico) y su derivado dihidrogenado la tergurida, lejos de activar este receptor, muestran un efecto antagonista potente de los receptores 5HT de arterias pulmonares porcinas;^{14,51} esto pudiera explicar por qué existen solo aislados casos reportados de efectos fibróticos tras el uso de estos fármacos, que podrían responder a otras causas como efectos fibróticos relacionados con la edad, la concurrencia de otras enfermedades (reumatológicas y del tejido conectivo) o la realización de tratamientos previos.¹⁴ Estos hallazgos han llevado a concluir que la activación del receptor 5HT_{2B} y, por tanto, la enfermedad restrictiva valvular por él inducida, no dependen de la clase química de los ergolínicos, sino de su función biológica.^{51,53}

La enfermedad valvular cardíaca inducida por fármacos se caracteriza por la proliferación fibrosa de valvas y cuerdas tendinosas, así como del aparato subvalvular, que provoca engrosamiento, rigidez y defectos del cierre valvular, lo que ocasiona diferentes grados de regurgitación.^{27,38} Desde el punto de vista histopatológico, estos tejidos se caracterizan por presentar material en placa compuesto por fibroblastos dentro de una matriz mixoidea avascular, sin ruptura de la arquitectura valvular.^{25,26,28,30,54}

Los primeros reportes de enfermedad valvular inducida por agonistas dopaminérgicos^{10,26,55} suscitaron un gran interés en la comunidad científica internacional y en los diferentes comités de farmacovigilancia, porque además comenzaron a notificarse algunas consecuencias fatales²⁶ y en algunos casos necesidad de reemplazo quirúrgico de las válvulas cardíacas.^{25,27,28,30,31} También en algunas publicaciones se ha comunicado mejoría o regresión del daño valvular al suspender el tratamiento.^{6,25,26,30,56} Así las cosas, en el año 2003 el Comité Británico para la Seguridad de los Medicamentos publicó una alerta sobre la asociación del uso del pergolide con la presencia de valvulopatías;⁵⁷ mientras, continuaron las investigaciones en los próximos años. Pero no fue hasta marzo de 2007, 2 meses después de la publicación de *Zanettini* y otros³⁰ (en la que reportaron que la regurgitación valvular era significativamente elevada en pacientes que consumían pergolida o cabergolina, respecto a los que consumían otros agonistas dopaminérgicos no ergolínicos: pramipexole y ropinirole), que la *Food and Drug Administration* (FDA) editó un boletín, en el cual notificaba el retiro voluntario de la

pergolida del mercado de los EE. UU.

(<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01596.html>). Hasta la fecha no ha sido mencionada esta medida respecto a la cabergolina.

Desde 2003 la mayoría de las investigaciones habían sido realizadas en pacientes tratados por enfermedad de Parkinson, sin embargo, existía hasta el año 2007 poca evidencia sobre la seguridad del uso de estos fármacos en pacientes con hiperprolactinemia. Varios fueron los llamados a la comunidad de endocrinólogos, a revisar e investigar el comportamiento de estos eventos en las pacientes con hiperprolactinemia.^{58,59}

El tratamiento con agonistas dopaminérgicos es empleado en la hiperprolactinemia, en la mayoría de los casos es efectivo a dosis inferiores a las utilizadas en la enfermedad de Parkinson. En una revisión hecha por *Kars* y otros,⁶⁰ se comparó el promedio de la dosis acumulativa de cabergolina en algunos estudios realizados en pacientes con enfermedad de Parkinson con la utilizada en la hiperprolactinemia, ellos observaron que para la segunda entidad se utilizaron dosis como promedio 10 veces menores. Esta quizás sea la causa de que los hallazgos valvulares se hayan reportado con más frecuencia y severidad en pacientes con enfermedad de Parkinson.

A partir de 2008 comienzan a aparecer publicaciones en pacientes tratadas por hiperprolactinemia, fundamentalmente con cabergolina,⁶¹⁻⁶⁷ sin embargo, los resultados de los estudios realizados en ambas entidades difieren al evaluar las distintas variables y correlaciones entre ellas de forma aislada. La dosis umbral para la aparición de estos trastornos y el tiempo de duración del tratamiento, por tanto, no están aún definidos, ni tampoco se conoce algún elemento que se pueda comportar como predictor del daño valvular. Pudiera pensarse que en esto intervengan otros factores como la edad y la susceptibilidad individual para los efectos tóxicos valvulares (factores farmacogenéticos). Por otra parte, los diseños empleados en los diferentes estudios no han evaluado de forma uniforme los mismos parámetros y además existen otros en los que se puede presentar una importante variabilidad inter-observador. Esto dificulta la realización de metaanálisis que serían muy útiles dada la baja prevalencia de este fenómeno. En lo que sí parecen coincidir estos estudios es en el hecho de que pacientes con enfermedad de Parkinson, que constituyen una población de mayor edad y para la cual se emplean dosis superiores de fármacos agonistas dopaminérgicos ergolínicos en relación con la hiperprolactinemia, parecen sufrir con mayor frecuencia los efectos fibróticos valvulares inducidos por estas drogas. En tanto su empleo en el tratamiento de la hiperprolactinemia parece no producir regurgitación valvular clínicamente importante, en especial con dosis convencionales de cabergolina, es decir, menores o iguales a 2 mg semanales. Sin embargo, algunos hallazgos ecocardiográficos sin relevancia clínica y la demostración *in vivo* de daño valvular con el uso de estos, alertan sobre posibles complicaciones de consideración a largo plazo en estas pacientes.

De este modo, se puede concluir, que el empleo de los agonistas dopaminérgicos bromocriptina y cabergolina en pacientes con hiperprolactinemia es potencialmente capaz de producir al menos daño mínimo en las válvulas cardíacas. Considerando que los pacientes necesitados de recibir este tratamiento en general lo requieren por períodos prolongados de tiempo y que la evidencia indica regresión o mejoría del daño tras su suspensión, se recomienda una estrecha vigilancia con la indicación de un ecocardiograma antes del tratamiento y después con una periodicidad anual durante el tiempo que dure este. Es importante señalar que ese ecocardiograma tiene la finalidad de pesquisar alteraciones de tipo fibróticas en válvulas cardíacas y, por tanto, no requiere de los parámetros que evalúa un

ecocardiograma convencional; se debe hacer énfasis en el estado del aparato valvular y subvalvular, es decir, además de puntualizar la presencia de algún grado de regurgitación, debe evaluarse el grosor valvular, las alteraciones cualitativas y cuantitativas (área de "tenting" para la válvula mitral) de la movilidad de las valvas, etc., por lo cual se requiere la presencia e un ecocardiografista entrenado y se podrá sospechar la presencia de valvulopatía inducida por estas drogas, siempre que las alteraciones no obedezcan a otras enfermedades cardiacas o con repercusión cardiovascular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Horowski R, Neumann F, Gräf KJ. Influence of apomorphine hydrochloride, dibutyryl-apomorphine and lisenyl on plasma prolactin concentration in rats. *J Pharm Pharmacol*. 1975;27:532-4.
2. Gräf KJ, Neumann F, Horowski R. Effect of the ergot derivative lisuride hydrogen maleate on serum prolactin concentrations in female rats. *Endocrinology*. 1976;98:598-605.
3. Lieberman AN, Leibowitz M, Neophytides A, Kupersmith M, Mehl S, Kleinberg D, et al. Pergolide and lisuride. *Lancet*. 1979;2:1129-30.
4. Aronoff SL, Daughaday WH, Laws Jr ER. Bromocriptine treatment of prolactinomas. *N Engl J Med*. 1979;306:1391.
5. Kletzyk OA, Borestein R, Mileikowsky GN. Pergolide and bromocriptine for the treatment of patients with hyperprolactinemia. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;154:431-5.
6. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao AM. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocrine Review*. 2006;27:485-534.
7. Horowski R. A history of dopamine agonist. From the physiology and pharmacology of dopamine to therapies for prolactinomas and Parkinson's disease a subjective view. *J Neural Transm*. 2007;114:127-34.
8. Nutt JG, Wooten GF. Diagnosis and Initial Management of Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2005;353:1021-7.
9. Earley CJ. Restless Legs Syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348:2103-9.
10. Prittchet AM, Morrison JF, Edwards WD, Schaff HV, Connolly HM, Espinosa RE. Valvular heart disease in patients taking pergolide. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:1280-6.
11. García PJ. Informe del Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de los agonistas dopaminérgicos y el riesgo de valvulopatía [citado 31 Ene 2009]. Disponible en: http://www.sen.es/pdf/2007/comunicado_valvulopatia.pdf
12. Sherlock M, Steeds R, Toogood AA. Dopamine agonist therapy and cardiac valve dysfunction. *Clin Endocrinol*. 2007;67:643-4.

13. Gerlach M, Double K, Arzberger T, Leblhuber F, Taschner T, Riederer P. Dopamine receptor agonists in current clinical use: comparative dopamine receptor binding profiles defined in the human striatum. *J Neural Transm.* 2003; 110:1119-27.
14. Hofmann C, Penner U, Dorow R, Pertz HH, Jähnichen S, Horowski R, et al. Lisuride, a Dopamine receptor agonist with 5-HT_{2B} receptor antagonist properties: absence of cardiac valvulopathy adverse drug reaction reports supports the concept of the crucial role for 5-HT_{2B} receptor agonism in cardiac valvular fibrosis. *Clin Neuropharmacol.* 2006; 2: 80-96.
15. Ward C, Thompson J, Humby M. Pleuropulmonary and retroperitoneal fibrosis associated with bromocriptine treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1987; 50:1706-7.
16. Bowler JV, Ormerod IE, Legg NJ. Retroperitoneal fibrosis and bromocriptine. *Lancet.* 1986; 2(8504): 466.
17. Rinne U. Pleuropulmonary changes during long term bromocriptine treatment for Parkinson's disease. *Lancet.* 1981; i: 44.
18. Saura J, Aguilar M, Alio J. Pleural effusion and pericarditis secondary to bromocriptine treatment. *Neurologica.* 1991; 6:331-3.
19. Vergeret J, Barat M, Taytard A, Bellvert P, Domblides P, Douvier JJ, et al. Pleuropulmonary fibrosis and bromocriptine. *Sem Hop.* 1984; 60:741-4.
20. Pfitzenmeyer P, Foucher P, Dennewald G, Chevalon B, Debievre D, Bensa P, et al. Pleuropulmonary changes induced by ergoline drugs. *Eur Respir J.* 1996; 9: 1013-9.
21. Frank W, Moritz R, Becke B, Pauli R. Low dose cabergoline induced interstitial pneumonitis. *Eur Respir J.* 1999; 14: 968-70.
22. Danoff SK, Grasso ME, Terry PB, Flynn JA. Pleuropulmonary disease due to pergolide use for restless legs syndrome. *Chest.* 2001; 120: 313-6.
23. Townsend M, MacIver DH. Constrictive pericarditis and pleuropulmonary fibrosis secondary to cabergoline treatment for Parkinson's disease. *Heart.* 2004; 90:e47. Available in: <http://www.heartjnl.com/cgi/content/full/90/8/e47>
24. Serratrice J, Disdier P, Habib G, Viallet F, Weiller PJ. Fibrotic valvular heart disease subsequent to bromocriptine treatment. *Cardiol Rev.* 2002; 10: 334-6.
25. Horvath J, Fross RD, Kleiner-Fisman G, Lerch R, Stalder H, Liaudat S, et al. Severe multivalvular heart disease: a new complication of the ergot derivative dopamine agonists. *Mov Disord.* 2004; 19: 656-2.
26. Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, Goldstein J, Perdaens C, Schoors D. Heart valvular disease in patients with Parkinson's disease treated with high-dose pergolide. *Neurology.* 2003; 61: 859-61.

27. 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.
28. Pinero A, Marcos-Alberca P, Fortes J. Cabergoline-related severe restrictive mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2005;353: 18.
29. Kim JY, Chung EJ, Park SW, Lee WY. Valvular heart disease in Parkinson's disease treated with ergot derivative dopamine agonist. *Mov Disord*. 2006;21:1261-4.
30. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonist for Parkinson disease. *N Engl J Med*. 2007;356: 39-46.
31. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonist and risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med*. 2007;56: 29-38.
32. Waller EA, Kaplan J, Heckman MG. Valvular heart disease in patients taking pergolide. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:1016-20.
33. Berry DC, Raynor DK, Knapp P, Bersellin E. Patient's understanding of risk associated with medication use: impact of European Commission guidelines and other risk scales. *Drug Saf*. 2003;26: 1-11.
34. Rascol O, Pathak A, Bagheri H, Montastruc JL. New concerns about old drugs: valvular heart disease on ergot derivate dopamine agonist as an exemplary situation of pharmacovigilance. *Mov Disord*. 2004;19: 611-3.
35. Simonis G, Fuhrmann JT, Strasser RH. Meta-analysis of heart valve abnormalities in Parkinson's disease patients treated with dopamine agonist. *Mov Disord*. 2007;22(13):1936-42.
36. Bana DS, Mac Neal PS, Le Compte PM, Shah Y, Graham JR. Cardiac murmurs and endocardial fibrosis associated with methysergide therapy. *Am Heart J*. 1974;88: 640-55.
37. Hendrikx M, Van Dorpe J, Flameng W, Daenen W. Aortic and mitral valve disease induced by ergotamine therapy for migraine: a case report and review of the literature. *J Heart Valve Dis*. 1996;5: 235-7.
38. Redfield MM, Nicholson WJ, Tajik AJ. Valve disease associated with ergot alkaloid use: Echocardiography and pathologic correlation. *Ann Intern Med*. 1992;117: 50-2.
39. Shively BK, Roldan CA, Gill EA, Najarian T, Loar SB. Prevalence and determinants of valvulopathy in patients treated with dexfenfluramine. *Circulation*. 1999;100: 2161-7.
40. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD II, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med*. 1997;337: 581-8.

41. Fitzgerald LW, Burn TC, Brown BS, Patterson JP, Corjay MH, Valentine PA, et al. Possible role of valvular serotonin 5-HT_{2B} receptors in the cardiopathy associated with fenfluramine. *Mol Pharmacol*. 2000; 57: 75-81.
42. Rothman RB, Baumann MH, Savage JE, Rauser L, McBride A, Hufeisen AJ, et al. Evidence for possible involvement of HT_{2B} receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation*. 2000; 102: 2836-41.
43. Fredrickson R, Lagerström MC, Ludin LG, Schiöth HB. The protein-coupled receptors in the human genome form five main families. Phylogenetic analysis, paralogon groups, and fingerprints. *Mol Pharmacol*. 2003; 63: 1256 -72.
44. Kroeze WK, Sheffler DJ, Roth BL. G-protein-coupled receptors at a glance. *J Cell Science*. 2003; 116: 4867-9.
45. Robiolio PA, Rigolin VH, Wilson JS, Harrison JK, Sanders LL, Bashore TM, et al. Carcinoid heart disease. Correlation of high serotonin levels with valvular abnormalities detected by cardiac catheterization and echocardiography. *Circulation*. 1995; 92: 790-5.
46. Simula DV, Edwards WD, Tazelaar HD, Connolly HM, Schaff HV. Surgical pathology of carcinoid heart disease: a study of 139 valves from 75 patients spanning 20 years. *Mayo Clin Proc*. 2002; 77: 139-47.
47. Gustafsson BJ, Tømmerås K, Nordrum I, Loennechen JP, Brunsvik A; Solligård E, et al. Long term serotonin administration induces heart valve disease in rats. *Circulation*. 2005; 111: 1517-22.
48. Schmuck K, Ullmer C, Kalkman HO, Probst A, Lubbert H. Activation of meningeal 5-HT_{2B} receptors: An early step in the generation of migraine headache? *Eur J Neurosci*. 1996; 8: 959-67.
49. Borman RA, Tilford NS, Harmen DW, Day N, Ellis ES, Sheldrick RLG, et al. 5-HT_{2B} Receptors play a key role in mediating the excitatory effects of 5-HT in human colon in vitro. *Br J Pharmacol*. 2002; 135: 1144-51.
50. Setola V, Hufeisen SJ, Grande-Allen KJ, Vesely I, Glennon RA, Blough B, et al. 3,4-Methylenedioxy-methamphetamine (MDMA, «Ectasy») induces fenfluramine-like proliferative actions on human cardiac valvular interstitial cells in vitro. *Mol Pharmacol*. 2003; 63: 1223-9.
51. Jähnichen S, Horowski R, Pertz HH. Agonism at 5-HT_{2B} receptors is not a class effect of the ergolines. *Eur J Pharmacol*. 2005; 513: 225-8.
52. Newman-Tancredi A, Cussac D, Quentric Y, Touzard M, Verrière L, Carpentier N, et al. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor III. Agonist and antagonist properties at serotonin, 5-HT₁ and 5-HT₂ receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002; 303: 815-22.
53. Horowski R, Jähnichen S, Pertz HH. Fibrotic valvular heart disease is not related to chemical class but to biological function: 5-HT_{2B} receptor activation plays crucial role. *Mov Disord*. 2004; 19: 1523-4.

54. Worthington A, Thomas L. Valvular heart disease associated with taking low-dose pergolide for restless leg syndrome. *Eur J Echocardiography*. 2008; 9: 828-30.
55. Flower CM, Racoosin JA, Lu AL, Beitz JG. The US Food and Drug Administration's registry of patients with pergolide-associated valvular heart disease. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78: 730-1.
56. Baseman DG, O'Suilleabhain PE, Reimold SC, Laskar SR, Baseman JG, Dewey RBJr. Pergolide use in Parkinson disease is associated with cardiac valve regurgitation. *Neurology*. 2004; 63: 301-4.
57. Committee on Safety of Medicines. Pergolide (Celance) and cardiac valvulopathy. Current problems in pharmacovigilance bulletin. Vol. 29. London: Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency; 2003. p. 7.
58. Stephens JW, Price DE, Ionescu A. Dopamine agonist and valvular heart disease. *N Engl J Med*. 2007; 356(16): 1676.
59. Sherlock M, Steeds R, Toogood A. Dopamine agonist therapy and cardiac valve dysfunction. *Clin Endocrinol*. 2007; 67: 643-4.
60. Kars M, pereira AM, Bax JJ, Romijn JA. Cabergoline and cardiac valve disease in prolactinoma patients: additional studies during long-term treatment are required. *Eur J Endocrinol*. 2008; 159: 363-7.
61. Lancellotti P, Livadariu E, Markov M, Daly AF, Burlacu MC, Betea D, et al. Cabergoline and risk of valvular lesions in endocrine disease. *Eur J Endocrinol*. 2008; 159: 1-5.
62. Kars M, Delgado V, Holman ER, Feelders RA, Smit JW, Romijn JA, et al. Aortic valve calcification and mild tricuspid regurgitation but not clinical heart disease after 8 years of dopamine agonist therapy for prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 3348-56.
63. Vallette S, Serri K, Rivera J, Santagata P, Delorme S, Garfield N, et al. Long term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary*. 2008; 10: 1007.
64. Bogazzi F, Buralli S, Manetti L, Raffaelli V, Cigni T, Lombardi M, et al. Treatment with low doses of cabergoline is not associated with increased prevalence of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinaemia. *Int J Clin Pract*. 2008; 62(12): 1864-9.
65. Colao A, Galderisi M, Di Sarno A, Pardo M, Gaccione M, D'Andrea M, et al. Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 3777-84.
66. Wakil A, Rigby AS, Clark AL, Kallvikbacka-Bennett A, Atkin SL. Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma. *Eur J Endocrinol*. 2008; 159: R11-R14.
67. Herring N, Szmigielski C, Becher H, Karavitakit N, Wasst JAH. Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma. *Clin Endocrinol*. 2009; 70: 104-8.

Recibido: 8 de septiembre de 2009.
Aprobado: 5 de noviembre de 2009.

Dra. *Yamilé Álvarez Delgado*. Instituto Nacional de Endocrinología. Zapata y D.
Vedado. Plaza de la Revolución. Ciudad de La Habana. Cuba. Correo electrónico:
fsantana@inend.sld.cu