

Progresión de Valvulopatía Izquierda durante el Uso de Dopaminérgicos

Lívia Santana Barbosa, Ana Clara Tude Rodrigues, Shirlei Novillo Pereira, Hugo Leonardo Medeiros Vieira, Kamila Fernanda Staszko, José Lázaro Andrade

Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil

Resumen

La cabergolina y la bromocriptina son drogas dopaminérgicas derivadas del ergot y utilizadas para tratamiento de trastornos hiperprolactinérmicos idiopáticos o adenomas hipofisarios, cuyo mecanismo de acción es resultante de la reducción de la secreción de prolactina. Algunos relatos en la literatura demuestran que la cabergolina puede causar valvulopatía después de su administración a largo plazo. Relatamos el caso de un paciente con diagnóstico de macroprolactinoma que hizo uso intercalado de cabergolina y bromocriptina y desarrolló alteraciones valvulares antes inexistentes.

Relato del Caso

Paciente del sexo masculino, 61 años, en control en un Servicio de Endocrinología de hospital terciario desde los 22 años de edad por macroprolactinoma diagnosticado después de pérdida súbita de la visión del ojo derecho y confirmado por la resonancia magnética (RM) del cráneo/hipófisis y exámenes de laboratorio. El paciente fue inicialmente tratado clínicamente, habiendo sido sometido posteriormente a hipofisectomía transfrontal. Dos años después de la cirugía, evolucionó con cefalea y cuadrantanopsia temporal superior izquierda, siendo diagnosticado recidiva tumoral, necesitando nueva cirugía, seguida de radioterapia. El paciente presentó en la ocasión panhipopituitarismo, siendo tratado con medicaciones específicas (testosterona, prednisona, hidroclorotiazida y levotiroxina). A los 26 años, se observó aumento progresivo de los niveles de prolactina, siendo introducida bromocriptina (2,5 mg/día), suspendida posteriormente debido a la normalización de los niveles hormonales. El paciente abandonó el seguimiento durante 13

Palabras clave

Prolactinoma/diagnóstico; Prolactinoma/cirugía; Bromocriptina/efectos adversos; Enfermedad de las Válvulas Cardíacas/fisiopatología; Ecocardiografía; Espectroscopia de Resonancia Magnética.

Correspondencia: Dra. Lívia Santana Barbosa •

Serviço de Ecocardiografia – Instituto de Radiologia (InRad)
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 75. Código Postal 05403-010, Cerqueira César, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: liviasb12@hotmail.com

Artículo recibido el 15/2/2017; revisado el 20/2/2017; aceptado el 20/2/2017.

DOI: 10.5935/2318-8219.20170017

años, retornando por síntomas de hipogonadismo, cuando fue reintroducida la bromocriptina e iniciado control con ecocardiogramas transtorácicos anuales. El ecocardiograma inicial mostraba válvulas con morfología y dinámica normales, sin disfunción (Figura 1A, Figura 1B). Después de 2 meses el paciente presentó intolerancia a la bromocriptina (náuseas, boca seca y cefalea), siendo sustituida por cabergolina (0,5 mg/día 4 x semana). En este momento, nuevo ecocardiograma se mostró inalterado en relación al inicial. En el retorno después de 2 años, el paciente se encontraba asintomático, sin embargo, el examen físico describía soplo sistólico mitral, habiendo sido realizado ecocardiograma que reveló válvula mitral con engrosamiento discreto y disminución discreta de la movilidad de la cúspide posterior, sin estenosis significativa, con reflujo excéntrico discreto. La válvula aórtica se presentaba discretamente engrosada y con reflujo discreto (Vídeos 1 y 2, Figura 2A, Figura 2B, Figura 2C y Figura 2D). Después de un año desde el último retorno, aun en uso de la medicación, el ecocardiograma mostró válvula mitral engrosada, con disminución de la movilidad de las cúspides y aumento del grado del reflujo para moderado, con chorro direccionado hacia el septo interatrial, y válvula aórtica discretamente engrosada, con reflujo discreto. Fue suspendida la cabergolina y se optó por reintroducir la bromocriptina; mientras tanto, ecocardiogramas secuenciales realizados continuaban mostrando progresión de la valvulopatía mitral, con engrosamiento acentuado y aspecto de fibrosis valvular extendiéndose hasta al aparato subvalvular, llevando a la reducción de la apertura de las cúspides. El reflujo permanecía moderado, mientras tanto, se observaron gradientes diastólicos atrio izquierdo-ventrículo izquierdo máximo y medio aumentados, estimados en 15 mmHg y 6 mmHg, respectivamente, y el área valvular estimada en 1,8 cm² por el *pressure half time* (PHT). El reflujo aórtico, se mantuvo inalterado (Figura 3A, Figura 3B, Figura 3C y Figura 3D). A pesar de la evolución de la valvulopatía, el paciente permaneció en uso de bromocriptina; la medicación fue suspendida solamente a los 61 años (2016), cuando fue realizado nuevo ecocardiograma, exhibiendo válvula mitral con moderado engrosamiento y fibrosis valvular y subvalvular, con reducción de la apertura de las cúspides y gradientes diastólicos máximo y medio estimados en 23 mmHg y 9 mmHg, respectivamente, y área valvular estimada en 1,6 cm² por el PHT y planimetría (Figura 4A, Figura 4B, Figura 4C y Figura 4D). Se observó también empeoramiento del reflujo, en la ocasión graduado como moderado a importante. La válvula aórtica mostraba también reflujo discreto, con gradiente sistólico aórtico máximo estimado en 15 mmHg (Vídeos 3 y 4). La descripción ecocardiográfica seriada se encuentra detallada en la Tabla 1. El paciente fue mantenido sin antagonistas

Caso Clínico

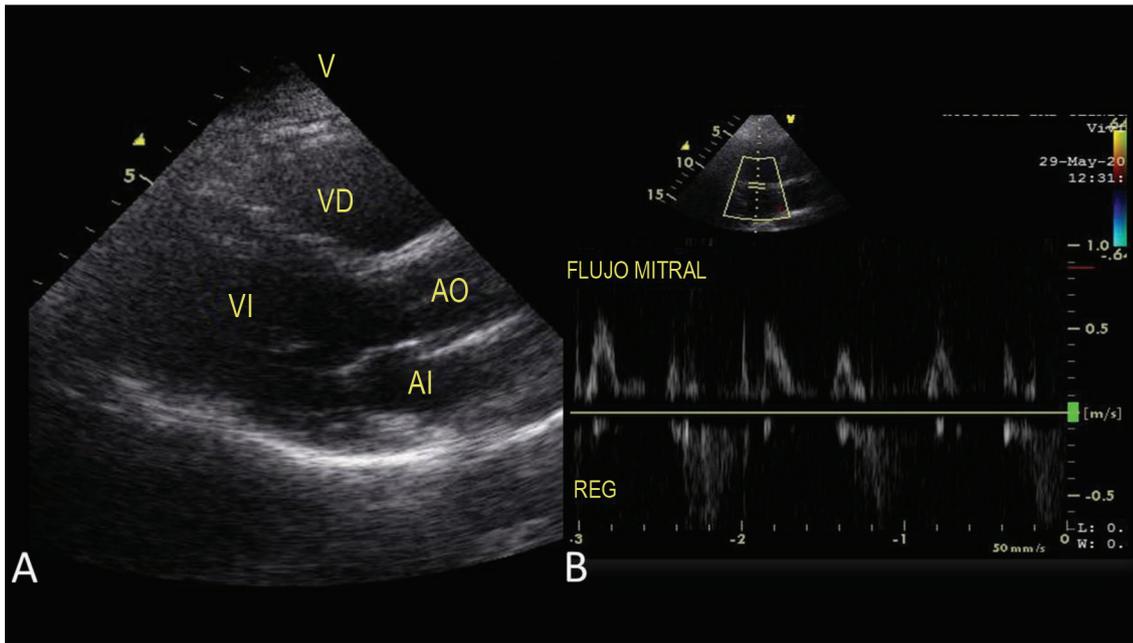
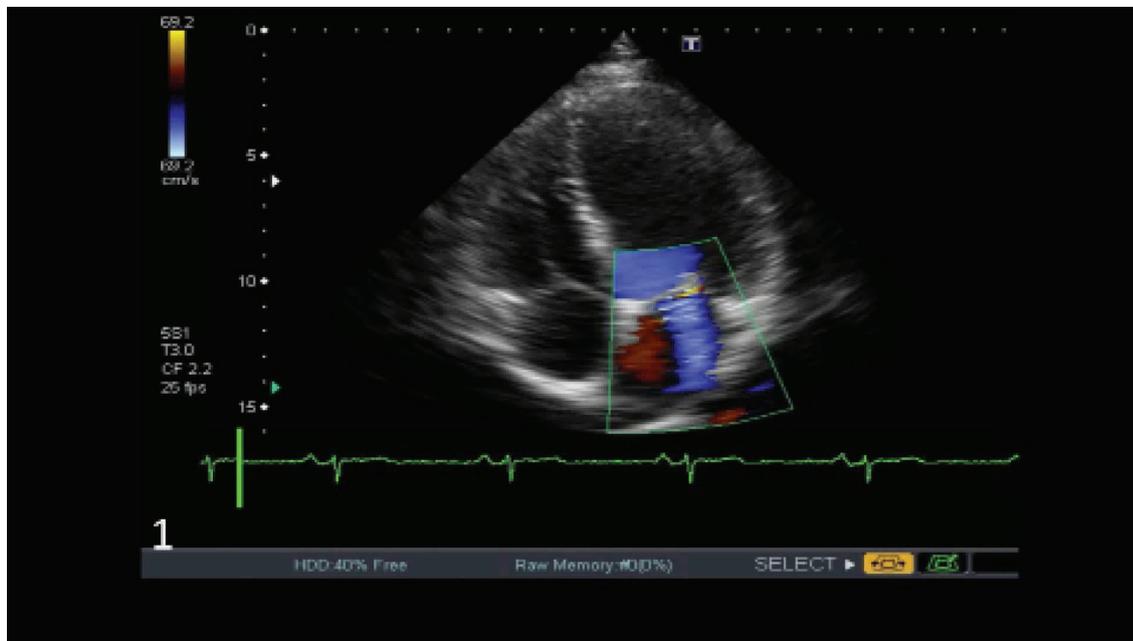
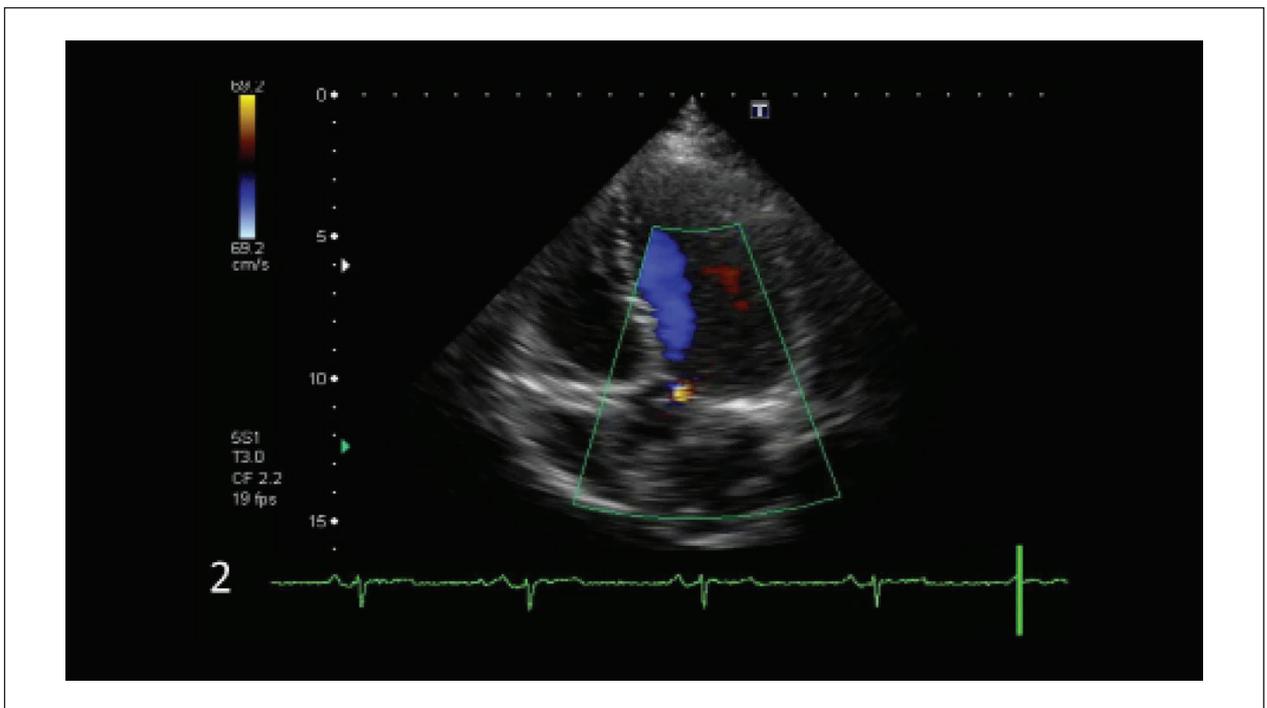


Figura 1 - Ecocardiograma inicial, antes del uso de medicación dopaminérgica. A - Plano paraesternal longitudinal mostrando válvulas mitral y aórtica normales; B - Doppler pulsado transmitral mostrando flujo normal. AI: atrio izquierdo; AO: aorta; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.



Video 1 - Ecocardiograma después de 2 años del uso de medicación dopaminérgica: Plano apical 4 cámaras mostrando válvula mitral con engrosamiento discreto, disminución discreta de la movilidad y apertura de la cúspide posterior y reflujo excéntrico discreto. Vea el video aquí: http://departamentos.cardiol.br/dic/publicacoes/revistadic/2017/v30_2/video_v30_2_178_espanhol.asp



Video 2 – Ecocardiograma después de 2 años del uso de medicación dopaminérgica: Plano apical 5 cámaras mostrando válvula aórtica con reflujo discreto. Vea el video aquí: http://departamentos.cardiol.br/dic/publicacoes/revistadic/2017/v30_2/video_v30_2_178_espanhol.asp

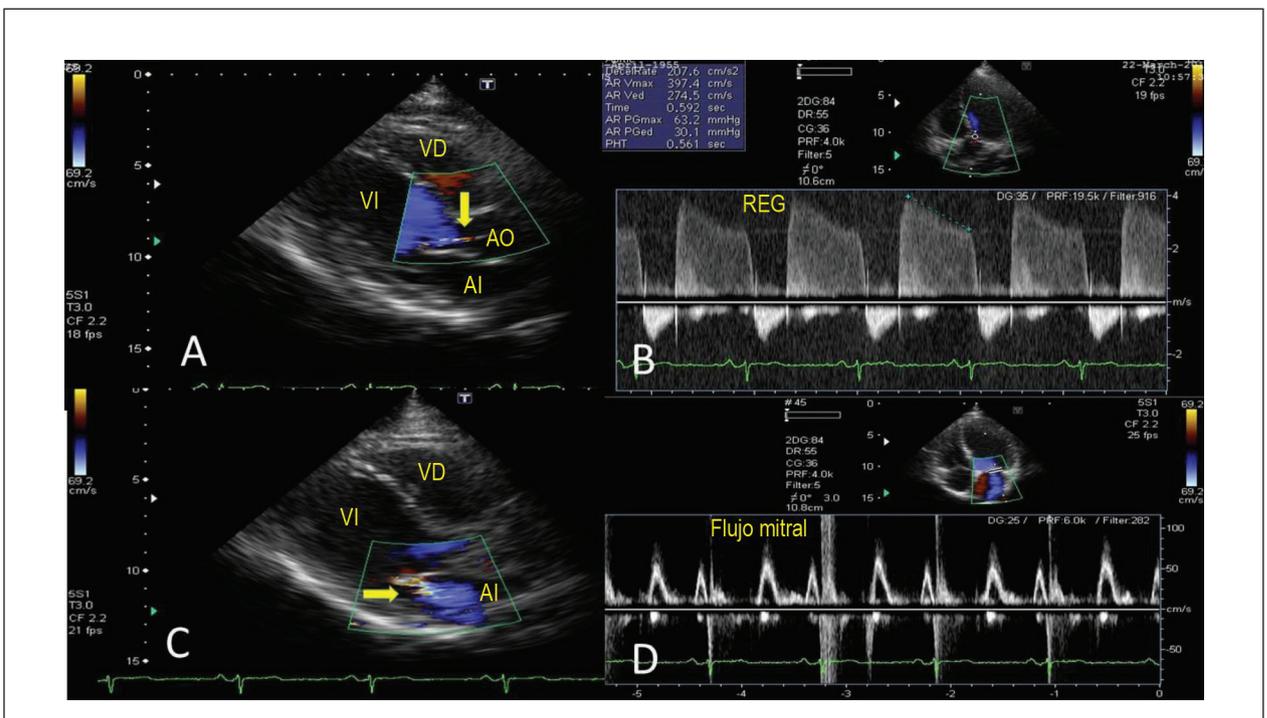


Figura 2 - Ecocardiograma después de 2 años del uso de medicación dopaminérgica. A y B - Plano paraesternal longitudinal y plano apical mostrando reflujo aórtico discreto al mapeo de flujo en colores (flecha amarilla) y Doppler continuo; C y D - mapeo de flujo en colores y Doppler pulsado mostrando reflujo mitral mínimo (flecha amarilla). AI: atrio izquierdo; AO: aorta; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

Caso Clínico

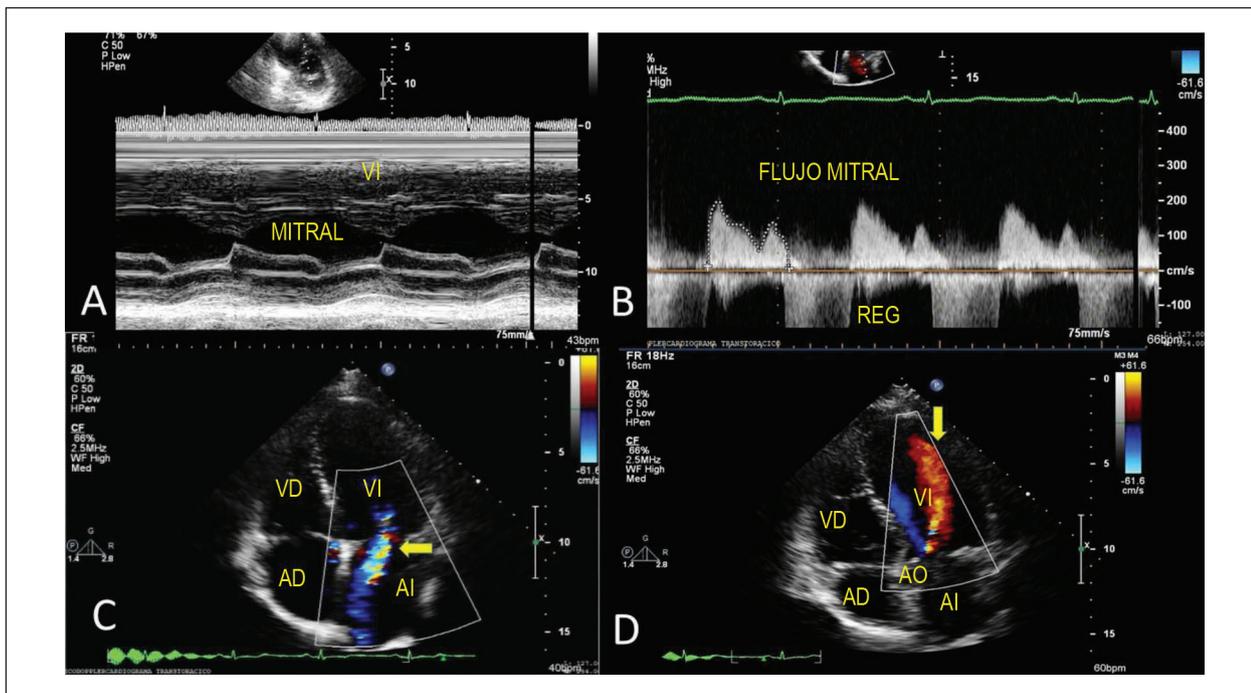
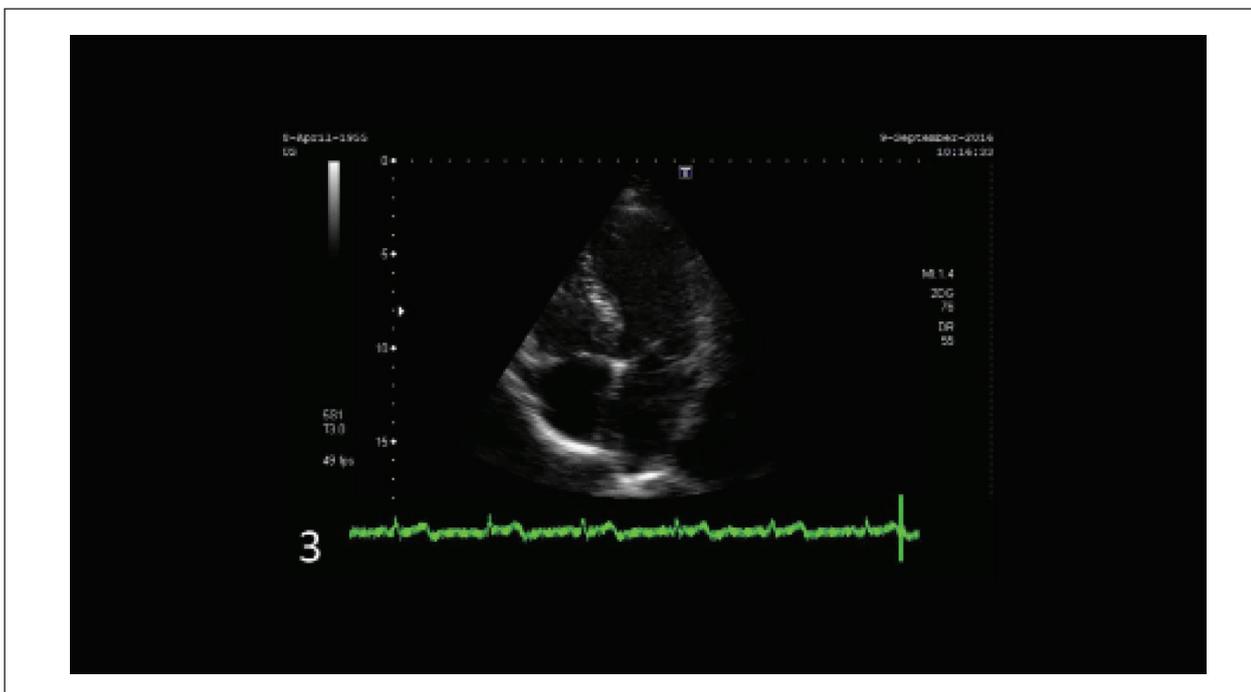


Figura 3 – Ecocardiograma después de 4 años del uso de medicación dopaminérgica. A - Plano paraesternal eje corto, modo M, mostrando válvula mitral con acentuado engrosamiento; B - Doppler continuo transmitral mostrando gradiente diastólico AI-VI de 15 mmHg y 6 mmHg (medio y pico, respectivamente) y reflujo mitral; C y D - Plano apical con mapeo de flujo en colores mostrando reflujos mitral moderado y aórtico discreto (flechas amarillas). AD: atrio derecho; AI: atrio izquierdo; AO: aorta; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; REG: regurgitación mitral.



Video 3 – Ecocardiograma después de 7 años del uso de medicación dopaminérgica: Plano apical 4 cámaras mostrando válvula mitral con engrosamiento acentuado y aspecto de fibrosis valvular extendiéndose hasta el aparato subvalvular, llevando a la reducción de la apertura de las cúspides. Vea el video aquí: http://departamentos.cardiol.br/dic/publicacoes/revistadic/2017/v30_2/video_v30_2_178_espanhol.asp

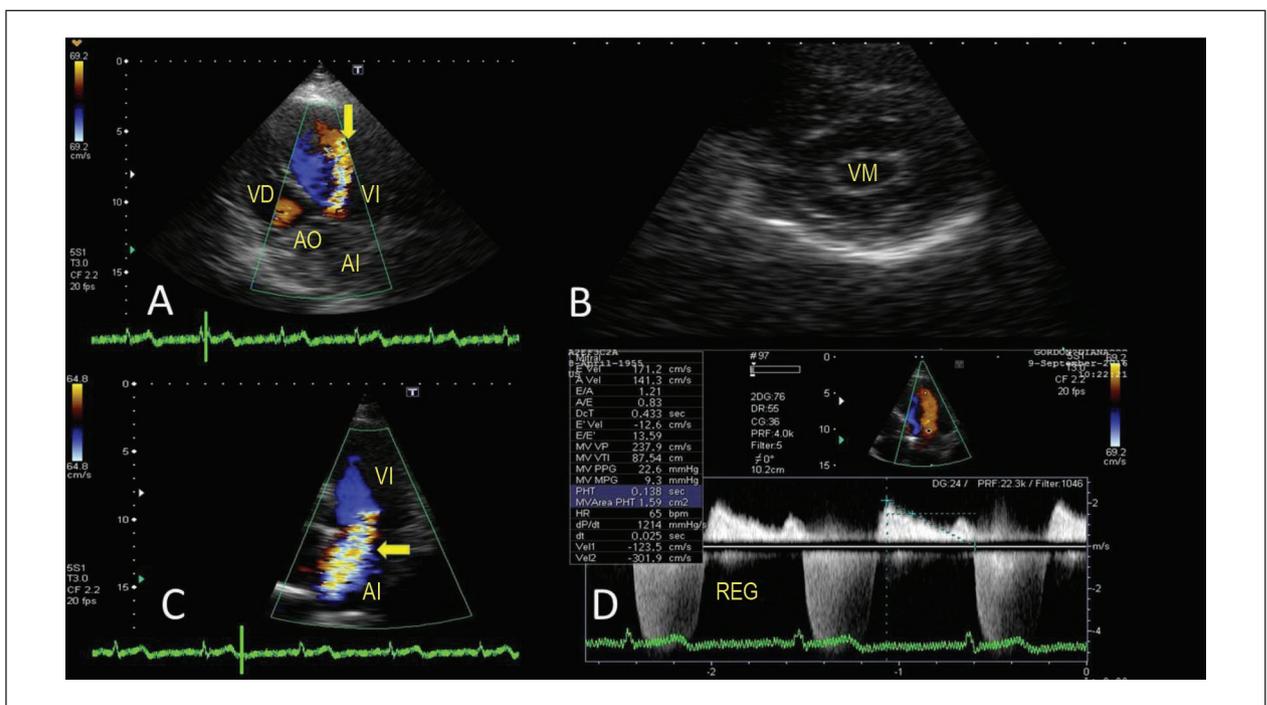
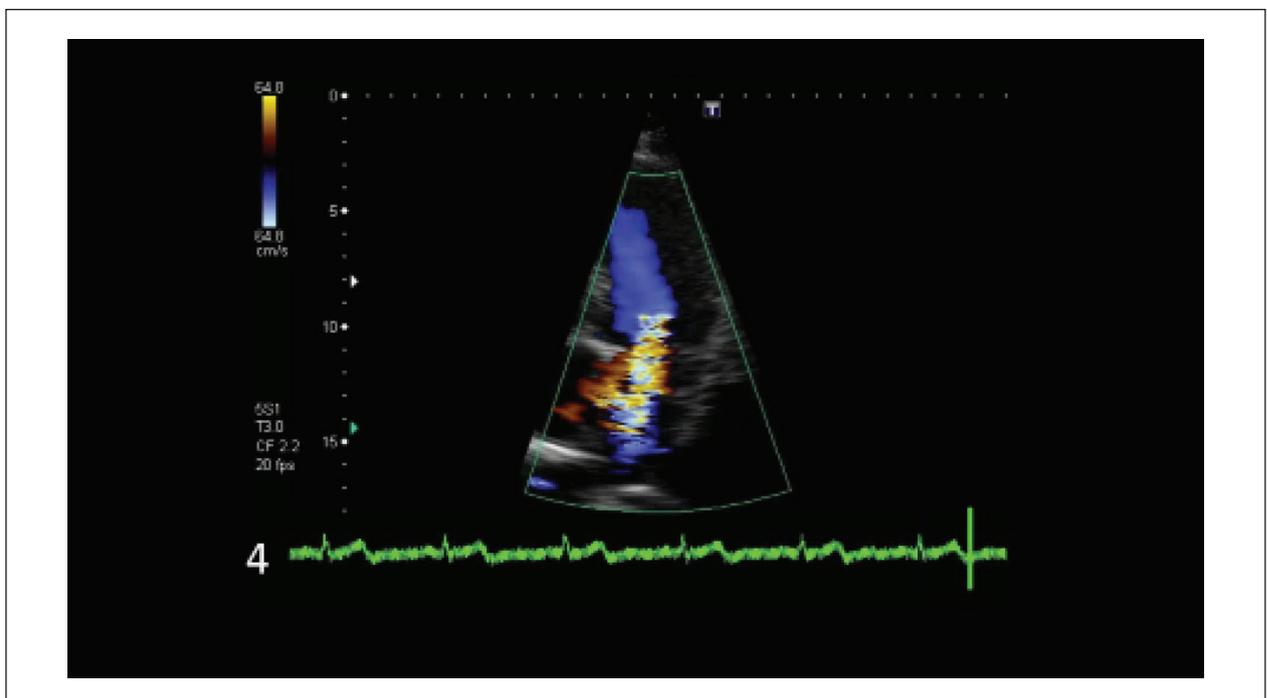


Figura 4 - Ecocardiograma después de 7 años del inicio del uso de medicación dopaminérgica. A - Plano apical 4 cámaras mostrando reflujó aórtico discreto la moderado (flecha amarilla); B - Plano paraesternal eje corto al nivel de la válvula mitral mostrando engrosamiento valvular; C - Plano apical mostrando reflujó mitral de moderado a importante (flecha amarilla); D - Doppler continuo transmitral mostrando gradiente diastólico medio AI-VI de 9 mmHg, compatible con estenosis moderada. AD: atrio derecho; AI: atrio izquierdo; AO: aorta; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; REG: regurgitación mitral.



Video 4 - Ecocardiograma después de 7 años del uso de medicación dopaminérgica: Plano apical 4 cámaras mostrando reflujó mitral excéntrico de moderado a importante. Vea el video aquí: http://departamentos.cardiol.br/dic/publicacoes/revistadic/2017/v30_2/video_v30_2_178_espanhol.asp

Caso Clínico

dopaminérgicos, sólo con control hormonal, en función de los niveles adecuados de prolactina; la RM de la hipófisis mostraba estabilidad del tamaño y volumen del residuo tumoral; actualmente se encuentra en control de las lesiones valvulares en el Servicio de Cardiología del mismo hospital terciario.

Discusión

Los agonistas dopaminérgicos, en especial la cabergolina y la bromocriptina, por medio de su acción agonista específica en receptores dopaminérgicos D2, inhiben la secreción de prolactina.¹ Esas drogas tienen una alta afinidad para los receptores de serotonina 5-HT 2B que están presentes en válvulas cardíacas; esos receptores median la mitogénesis llevando a la proliferación de fibroblastos.² La mayoría de los estudios no relató relación lineal entre la gravedad de las lesiones valvulares y la dosis acumulativa; una posible explicación podría ser que, en dosis bajas, la fibrosis valvular podría desarrollarse sólo en la presencia de factores pro-fibróticos adicionales (predisposición genética, enfermedad degenerativa valvular subyacente desconocida e hipertensión).³ Esas drogas, principalmente la cabergolina, causan engrosamiento, retracción y rigidez en las válvulas, lo que resulta en falla de coaptación e insuficiencia clínicamente significativa, con necesidad de reemplazo quirúrgico en algunos pacientes.⁴ Análisis histopatológicos distintos, demuestran aumento de fibroblastos y depósito de matriz mixoide celular en la superficie de las válvulas.⁵

En nuestro paciente, se optó por control clínico en función principalmente de la escasa sintomatología. Gran parte de los pacientes permanece asintomática después del uso de agonistas dopaminérgicos, siendo subestimado el riesgo de la valvulopatía, por eso la importancia de los controles ecocardiográficos.⁶ La progresión valvular con evolución rápida para regurgitación mitral grave y choque cardiogénico, mientras tanto, es rara.⁶

La cabergolina ha sido asociada a un mayor riesgo de afectación valvular, particularmente en pacientes que recibieron dosis diarias excediendo 3 mg/día.¹ El riesgo de lesión se muestra aumentado apenas si el uso de la

medicación es igual o superior a 6 meses.⁷ En nuestro caso, el paciente presentaba ecocardiograma normal en el inicio del tratamiento. Con el transcurso de los años se observó la aparición de engrosamiento valvular, con empeoramiento progresivo de las lesiones en válvulas mitral y aórtica (reflujo y disminución de su apertura). La dosis utilizada (0,5 mg/día) fue menor que aquella descrita en la literatura como causa de afectación valvular. El uso de las medicaciones sin embargo, fue por tiempo demasiado prolongado (más de 20 años), siendo de forma continuada por casi dos años, lo que podría justificar las alteraciones encontradas.

En nuestro paciente las lesiones afectaron exclusivamente las válvulas aórtica y mitral. Algunos estudios relatan mayor afectación de válvulas a la izquierda después del uso de cabergolina. No hay, mientras tanto, consenso en la literatura.⁸ Relatos de casos con afectación de válvulas a la derecha, con engrosamiento y retracción de la válvula tricúspide llevando a insuficiencia cardíaca derecha, han sido más relacionados al uso de bromocriptina. El uso alternado de bromocriptina con cabergolina tal vez se haya relacionado a la ausencia de alteraciones en válvulas tricúspide y pulmonar.⁸

El tratamiento de las lesiones valvulares es semejante a aquel utilizado para lesiones resultantes de otras etiologías, pudiendo, por lo tanto, evolucionar a cirugía de reemplazo valvular en casos de alteraciones graves con fibrosis valvular acentuada.⁵

La bromocriptina, por otro lado, no parece ser una alternativa más segura en individuos que reciban tratamiento con cabergolina, o que presenten anomalías preexistentes sugiriendo fibrosis valvular miocárdica o intersticial pulmonar.² Alteraciones fibróticas pueden ocurrir en las válvulas, resultando en coaptación incompleta y regurgitación de moderada a grave. La vía exacta que conduce a la valvulopatía es desconocida, aunque el agonismo de los receptores 5-HT (2B) en el corazón también esté implicado como un mediador en el proceso.³

El ecocardiograma durante el control fue esencial para la demostración de la afectación valvular, mostrando la progresión de las lesiones asociadas al uso alternado de la bromocriptina y cabergolina.

Tabla 1 - Parámetros ecocardiográficos evolutivos correspondientes a los años de 2009 a 2016, durante uso de drogas dopaminérgicas

AÑO	DROGAS	PROLACTINA (ng/ml)	IAO (grado)	IM (grado)	IT (grado)	GsVAo (mmHg)	GdVM (mmHg)	AVM (cm ²)
2009	cabergolina	80,3 a 1,5	0	0	0	-	-	-
2010	cabergolina	2,5	0	0	0	-	-	-
2011	cabergolina	2 a 10	I	I	I	-	-	-
2012	cabergolina	4 a 15,2	I	II	I	-	4	-
2013	bromocriptina	4 a 15,2	I	II	I	-	4	-
2014	bromocriptina	3,4 a 18,6	I	II	I	7	6	1,8
2015	bromocriptina	3,4 a 18,6	I	II/III	I	7	5,5	1,6
2016	bromocriptina	87,3	I	II/III	I	15	9	1,6

AVM: Área valvular mitral; GdVM: Gradiente diastólico mitral medio; GsVAo: Gradiente sistólico valvular aórtica; IAO: Insuficiencia aórtica; IM: Insuficiencia mitral; IT: Insuficiencia tricúspide; 0: sin insuficiencia; I: grado discreto; II: grado moderado; III: grado importante.

Conclusión

El uso prolongado de la cabergolina asociada a la bromocriptina parece estar relacionado a un riesgo sustancial de afectación de válvulas cardíacas, en especial las del lado izquierdo del corazón, justificándose así el control ecocardiográfico seriado.

Contribución de los autores

Concepción y diseño de la investigación: Barbosa LS, Rodrigues ACT; Obtención de datos: Barbosa LS, Pereira SN; Análisis e interpretación de los datos: Barbosa LS, Rodrigues ACT, Pereira SN, Vieira HLM, Staszko KF, Andrade JL; Redacción del manuscrito: Barbosa LS, Rodrigues ACT, Pereira SN, Staszko KF, Andrade JL; Revisión crítica del manuscrito respecto al contenido intelectual

importante: Barbosa LS, Rodrigues ACT, Pereira SN, Vieira HLM, Staszko KF, Andrade JL.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiamiento

El presente estudio no tuvo fuentes de financiamiento externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de posgrado.

Referencias

1. Shruti K, Anurag RL, Rishikesh P, Milind P, Prafulla K, Tushar B, et al. Long-term cardiac (valvulopathy) safety of cabergoline in prolactinoma. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017;21(1):154-9.
2. Antonini A, Poewe W. Fibrotic heart-valve reactions to dopamine-agonist treatment in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2007;6(9):826-9.
3. Elenkova A, Shabani R, Kalinov K, Zacharieva S. Increased prevalence of subclinical cardiac valve fibrosis in patients with prolactinomas on long-term bromocriptine and cabergoline treatment. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(1):17-25.
4. Pinero A, Marcos-Alberca P, Fortes J. Cabergoline-related severe restrictive mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2005;353(18):1976-7.
5. Hanada T, Shimizu K, Murakami R, Ota T, Okada S, Inoue S, et al. Mitral valve replacement for cabergoline-related severe mitral regurgitation. *Kyobu Geka.* 2007;60(11):1018-21.
6. Luedde M, Helmke B, Katus HA, N Frey. Severe mitral valve regurgitation with fatal cardiogenic shock in a patient on long-term cabergoline treatment. *International. Int J Cardiol.* 2009;133(3):97-8.
7. 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(4):29-38.
8. Boguszewski CL, dos Santos CM, Sakamoto KS, Marini LC, de Souza AM, Azevedo M. A comparison of cabergoline and bromocriptine on the risk of valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary.* 2012;15(1): 44-9.