

CABERGOLINE IN HYPERPROLACTINEMIA AND VALVULAR HEART DISEASE

Introduction: High-dose cabergoline therapy has been related to cardiac valve regurgitation in patients with Parkinson's disease.

Aims: To perform a systematic analysis of reports on low-dose cabergoline treatment in hyperprolactinemia and its effect on the cardiac valves.

Results: None of the seven reports analyzed, including 463 patients in total, found clinically significant valve regurgitation. Only one report found moderate tricuspid valve regurgitation, and other two reports found mild tricuspid valve regurgitation. An increase in the mitral tenting area was documented in only one of two reports. Valve thickening and calcifications were found in only one study.

Conclusions: Cabergoline seems to be safe at the doses employed in hyperprolactinemic patients. There is a higher prevalence of tricuspid regurgitation, detected by systematic echocardiography, but this abnormality is asymptomatic. Although prospective longitudinal studies are needed, vigilance of these patients is recommended, especially those treated with high-dose cabergoline.

Key words: Cabergoline. Hyperprolactinemia. Prolactinoma. Valvular heart disease. Tricuspid valve insufficiency.

Cabergolina en la hiperprolactinemia y enfermedad valvular cardíaca

MARCOS LAHERA VARGAS^a, CARLOS ESCOBAR CERVANTES^b,
CARMEN ALAMEDA HERNANDO^a Y CÉSAR VARELA DA COSTA^a

^a*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Madrid. España.*

^b*Servicio de Cardiología. Hospital Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Madrid. España.*

Introducción: La cabergolina a dosis elevadas se ha relacionado con insuficiencia valvular y retracción y engrosamiento valvular en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Objetivos: Realizar un análisis sistemático de las publicaciones sobre pacientes con hiperprolactinemia tratados con cabergolina y su efecto en las válvulas cardíacas.

Resultados: Ninguna de las 7 series revisadas, con 463 pacientes en total, detectó insuficiencia valvular clínicamente significativa. Se encontró insuficiencia tricuspídea (IT) moderada sólo en un estudio, e IT ligera en otras 2 publicaciones. El aumento del área de *tenting* mitral sólo se ha demostrado en uno de los dos estudios realizados. Hubo calcificaciones y engrosamiento valvular solamente en una de las series.

Conclusiones: La cabergolina parece ser segura a las dosis empleadas en la hiperprolactinemia. Hay aumento de prevalencia de IT como hallazgo ecográfico, pero es asintomática. Aunque se precisan estudios longitudinales prospectivos, se recomienda la vigilancia de los pacientes tratados, especialmente con dosis elevadas.

Palabras clave: Cabergolina. Hiperprolactinemia. Prolactinoma. Enfermedad valvular cardíaca. Insuficiencia tricuspídea.

INTRODUCCIÓN

Recientemente se han publicado trabajos que demuestran que los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con cabergolina y pergolida presentan una prevalencia de insuficiencia valvular cardíaca 5 veces mayor que la población general^{1,2}, además de mayor frecuencia de engrosamiento y retracción valvular, lo que produce un cierre incompleto de las válvulas y regurgitación valvular².

La cabergolina y la pergolida son agonistas dopaminérgicos ergotamínicos, con elevada afinidad por el receptor de serotonina 5HT_{2B}^{3,4}. Este subtipo de receptor está localizado en las válvulas cardíacas, y su activación induce mitogénesis y proliferación de los fibroblastos, lo que causa fibrosis cardíaca⁵. La bromocriptina es otro agonista dopaminérgico ergótico, pero con una actividad agonista 5HT_{2B} débil⁴. A pesar de su empleo desde los años setenta, el primer caso de fibrosis valvular cardíaca asociada a bromocriptina (40 mg/día durante 5 años) no se describió hasta el año 2002⁶. Posteriormente se han comunicado nuevos casos aislados de fibrosis

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Correspondencia: Dr. M. Lahera Vargas.
Correo electrónico: marcos.lahera@salud.madrid.org

Manuscrito recibido el 9-6-2009 y aceptado para su publicación el 2-9-2009.

pulmonar, retroperitoneal y pleuropericárdica asociados al fármaco⁷. Sin embargo, en un reciente estudio prospectivo sólo la pergolida y la cabergolina, pero no la bromocriptina ni la lisurida, presentaron un riesgo elevado de desarrollar insuficiencia valvular (tasa de incidencia ajustada, 7,1 y 4,9, respectivamente)¹. La quinagolida es otro agonista dopaminérgico no ergótico con una afinidad débil por el receptor 5HT2B (unas 100 veces menor comparado con la afinidad por el receptor D2 sobre el que ejerce su efecto)³, y no existen datos suficientes de afectación valvular cardíaca. Es curioso que, con lisurida, un potente antagonista del receptor 5HT2B no se ha descrito en ningún caso asociado a fibrosis valvular cardíaca⁸. Las lesiones histopatológicas de las válvulas cardíacas de los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con cabergolina y pergolida son indistinguibles de las previamente descritas en casos de valvulopatía cardíaca inducida por ergotamina y metisergida⁹⁻¹¹. Asimismo son similares a las descritas en la valvulopatía que aparece en el síndrome carcinoide¹² y en los sujetos que tomaron los anorexígenos fenfluramina y dexfenfluramina¹³. La afectación valvular por cabergolina guarda relación con la duración del tratamiento y la dosis acumulada del fármaco, que es especialmente relevante cuando supera los 6 meses y con dosis > 3 mg diarios de cabergolina o pergolida¹.

Los agonistas dopaminérgicos, y especialmente la cabergolina por su potencia, son el tratamiento de elección de los pacientes con prolactinoma. Consiguen la restauración de la función gonadal, la reducción del tamaño tumoral e incluso, en algunos casos, la curación de la enfermedad. La dosis de cabergolina empleada en estos pacientes (0,5-1 mg/semana) es muy inferior a la utilizada en los pacientes con enfermedad de Parkinson (3-4,5 mg/día), pero se precisan habitualmente periodos muy prolongados de tratamiento. La preocupación por la aparición de enfermedad valvular en este tipo de pacientes ha motivado la realización de varios estudios de casos-control, además de varias comunicaciones a congresos¹⁴⁻²⁵. Por los resultados pre-

viamente obtenidos en pacientes con enfermedad de Parkinson y las pequeñas alteraciones clínicamente asintomáticas encontradas en algunos de estos estudios, la Agencia Europea del Medicamento obliga en la actualidad a realizar una ecografía cardíaca antes de iniciar cualquier tratamiento con cabergolina o bromocriptina, luego a los 3-6 meses del inicio y después cada 6-12 meses durante el seguimiento.

La evaluación de la enfermedad valvular cardíaca incluye, por un lado, la presencia o no de insuficiencia valvular y su grado (ligera, moderada y grave). Por otro lado, debe prestarse atención a la morfología valvular, como engrosamiento valvular o calcificaciones. Se debe medir, además, el área de *tenting* mitral, como índice cuantitativo de desplazamiento apical de la coaptación de las válvulas, relacionado con la gravedad de la regurgitación.

El presente trabajo pretende hacer una revisión sistemática de las publicaciones hasta la fecha en las que se estudió el efecto de la cabergolina en las válvulas cardíacas en pacientes con hiperprolactinemia.

RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

Durante el año 2008 se ha publicado un total de 7 estudios observacionales de casos-control que incluyen un total de 463 pacientes con hiperprolactinemia, tratados con cabergolina durante al menos 1 año (45-80 meses), con una dosis acumulada media de 327 mg¹⁴⁻²⁰ (tabla 1). La edad de los pacientes oscilaba entre 25 y 65 (media, 44,5) años, con predominio del sexo femenino (69%). La gran mayoría eran prolactinomas (94%).

ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS PUBLICADOS

Las alteraciones ecocardiográficas encontradas se muestran en la tabla 2. Cabe destacar que en ninguna de las series se ha detectado asociación entre insufi-

TABLA 1. Datos demográficos y clínicos de los pacientes tratados con cabergolina

Serie	Pacientes, n	Controles, n	Edad (años)	M/V	DM (sí/no)	HTA (sí/no)	Prolactinoma (sí/no)	Cabergolina (mg/semana)	Cabergolina acumulada (mg)	Tratamiento (meses)
Bogazzi et al ²⁰	100	100	41 ± 13	79/21	1/99	8/92	99/1	0,25-3,5	279 ± 301	67 ± 39
Lancellotti et al ¹⁵	102	51	51 ± 14	73/29	11/91	23/79	90/12	0,25-4,5	204 (18-1.718)	79 (12-228)
Herring et al ¹⁶	50	50	51,2 ± 2,2	20/30	3/47	13/37	59/0	ND	443 ± 53	79,2 ± 6
Vallette et al ¹⁷	70	70	44 ± 13	37/33	ND	ND	70/0	0,5-4	282 ± 271	55 ± 22
Wakil et al ¹⁴	44	566	41,8 ± 13,2	32/12	0/44	0/44	30/14	0,25-4	311 ± 86	44,8 ± 33
Kars et al ¹⁸	47	78	46 ± 1,4	34/13	ND	ND	47/0	ND	363 ± 5	62 ± 5
Colao et al ¹⁹	50	50	36,5 ± 10,5	44/6	ND	15/35	49/1	0,2-7	413,9 ± 390,4	80,7 ± 37,2
Total	463	965	44,5 ± 6,9	319/144	15/281	59/287	435/28		327,8	66,8

DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; M: mujeres; ND: no determinado; V: varones.

TABLA 2. Características ecocardiográficas de los pacientes y los controles

	Insuficiencia tricuspídea						Insuficiencia mitral						Insuficiencia aórtica					
	Ligera		Moderada		Grave		Ligera		Moderada		Grave		Ligera		Moderada		Grave	
	Con	Pac	Con	Pac	Con	Pac	Con	Pac	Con	Pac	Con	Pac	Con	Pac	Con	Pac	Con	Pac
Bogazzi et al ²⁰	8/100	9/100	0/100	0/100	0/100	0/100	17/100	19/100	6/100	5/100	0/100	0/100	0/100	18/100	0/100	1/100	0/100	0/100
Lancellotti et al ¹⁵	21/51	51/102	0/51	0/102	0/51	0/102	22/51	46/102	0/51	2/102	0/51	0/102	5/51	17/102	0/51	0/102	0/51	0/102
Herring et al ¹⁶	4/50	2/50	0/50	0/50	0/50	0/50	9/50	5/50	0/50	0/50	0/50	0/50	2/50	4/50	0/50	0/50	0/50	0/50
Vallente et al ¹⁷	NA/70	NA/70	2/70	1/70	0/70	0/70	NA/70	NA/70	2/70	3/70	0/70	0/70	NA/70	NA/70	4/70	2/70	0/70	0/70
Wakil et al ¹⁴	38/566	5/44 *	0/566	0/54	0/566	0/54	38/566	1/44	0/566	0/44	0/566	0/44	8/566	1/44	0/566	0/44	0/566	0/44
Kars et al ¹⁸	20/78	20/47*	2/78	4/47	0/78	0/47	17/78	12/47	1/72	2/47	0/72	0/47	10/78	2/47	0/78	1/47	0/78	1/47
Colaço et al ¹⁹	21/50	15/50	9/50	27/50*	0/50	0/50	6/50	11/50	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50	2/50	0/50	0/50	0/50	0/50
Total	112/895 (12,5%)	102/393 (25,9%)	13/965 (1,3%)	33/463 (7,1%)	0/965	0/463	109/895 (12,2%)	94/393 (23,9%)	9/965 (0,9%)	12/463 (2,6%)	0/965	0/463	41/895 (4,6%)	44/393 (11,2%)	4/965 (0,4%)	4/463 (0,8%)	0/965	1/463 (0,2%)

Con: control; NA: no analizable; Pac: paciente. *p < 0,05 en comparación con el grupo control.

ciencia valvular clínicamente relevante (grados moderado/grave) y tratamiento con cabergolina. Sólo hubo 1 paciente con insuficiencia aórtica grave que coincidió con el diagnóstico ecográfico de válvula aórtica bicúspide, y precisó cirugía¹⁸. Sólo uno de los 7 trabajos publicados encontró un aumento significativo de insuficiencia tricuspídea (IT) moderada (pero no ligera) en los pacientes tratados con cabergolina, aunque llama la atención la prevalencia sorprendentemente elevada tanto en el grupo tratado (54%) como en el grupo control (18%), a pesar de la edad no avanzada de los pacientes (36,5 ± 10,5 años)¹⁹. Dicha prevalencia llegaba a ser todavía más elevada (72%) en los pacientes tratados con una dosis acumulada de cabergolina > 280 mg, en comparación con los que recibieron dosis < 280 mg (36%) (p = 0,036). No obstante, el grupo de pacientes con IT moderada (n = 27) no había recibido una dosis acumulada de cabergolina mayor que el grupo sin IT moderada (n = 23). Todos los pacientes estaban asintomáticos. Es de destacar las diferencias significativas en el índice de masa corporal, las cifras de presión arterial y la masa ventricular izquierda, que fueron más elevados en los pacientes tratados con cabergolina que en el grupo control. Otros 2 trabajos muestran un aumento significativo de IT ligera^{14,18}. En la serie de Wakil et al¹⁴ se encuentra una prevalencia de IT del 11,3%, significativamente superior a la encontrada en el grupo control (6,7%), sin llegar a encontrar alteraciones morfológicas significativas. En el trabajo de Kars et al a la prevalencia de IT ligera llega al 42,5% (frente al 25,6%). El subgrupo de 8 pacientes con insuficiencia valvular clínicamente significativa (moderada o grave) tratados con cabergolina recibió una dosis acumulada no diferente de la dosis media empleada (388 frente a 366 mg). En este trabajo se encuentra, además, un aumento en la prevalencia de calcificaciones valvulares mitral (el 38 frente al 27%; p = 0,03) y aórtica (el 45 frente al 18%; p = 0,001) en los pacientes tratados con cabergolina. Aunque la significación clínica no está clara, los autores hacen referencia a una posible alteración precoz de la enfermedad valvular. Sin embargo, este dato no se ha encontrado en las restantes series. Apareció engrosamiento valvular tricuspídeo sólo en 3 de los 47 pacientes, aunque en ninguno de los 78 controles (p = 0,024). Sin embargo, en ninguno de estos 2 estudios se logró demostrar una clara relación de los hallazgos encontrados con la dosis acumulada de cabergolina.

Los restantes 4 trabajos publicados hasta la fecha no consiguen demostrar un aumento significativo en la prevalencia de valvulopatía ni en la rigidez valvular en los pacientes tratados con cabergolina^{15-17,20}. Hay otros 5 trabajos publicados en formato resumen en diferentes congresos con un total adicional de 200 pacientes estudiados, en los que tampoco se encontró insuficiencia ni engrosamiento valvular asociados al tratamiento con cabergolina²¹⁻²⁵.

La prevalencia de IT e insuficiencia mitral (IM) ligera en la población general es elevada y aumenta con la

edad^{26,27}. La IT ligera oscila en el 13-15% en sujetos menores de 60 años y el 20-26% a partir de los 70 años²⁷. De hecho no es infrecuente el hallazgo de insuficiencia valvular aislada durante la evaluación de sujetos sanos sin cardiopatía estructural. Análisis de bases de datos ecocardiográficos, tras excluir a pacientes con cardiopatía estructural, demuestran una prevalencia del 17 y el 19% de IM e IT, respectivamente²⁸.

Esta insuficiencia valvular ligera, y especialmente la tricuspídea, es considerada por la mayoría de los cardiólogos como de escasa relevancia clínica, y en ausencia de otras alteraciones ecocardiográficas, puede llegarse a informar como “normal”. Claramente, el análisis sistemático ecocardiográfico de los pacientes sometidos a tratamiento con cabergolina en busca de insuficiencia valvular conlleva un sesgo de selección, especialmente si se compara con bases de datos históricas, como en el caso de Wakil et al¹⁴, que podría explicar el aumento en la prevalencia de IT ligera encontrada en los pacientes tratados frente a controles (el 11,3 frente al 6,7%). La prevalencia de insuficiencia valvular en los controles frente a los pacientes tratados con cabergolina es muy variable según los trabajos (tabla 2). En el grupo control oscila entre el 6,7 y el 42% para IT, entre el 2,3 y el 43% para IM y entre el 1,4 y el 15% para insuficiencia aórtica. Las grandes diferencias encontradas entre las series nos ofrecen una idea de lo probablemente “subjetiva” que resulta la cuantificación de pequeños grados de insuficiencia valvular. Dicho hallazgo, cuando se produce de forma aislada, debe interpretarse con cierta precaución. Por este motivo, Vallette et al¹⁷ no diferencian la insuficiencia valvular mínima de la ligera, centrándose en los casos moderados y graves, sin encontrar diferencias con el grupo control. Aunque globalmente la prevalencia de IT e IM ligeras en el grupo control sería del 12,5 y el 12,2%, si excluyésemos los 566 casos con una prevalencia sorprendentemente baja extraídos de una base de datos histórica¹⁴, las cifras globales serían del 22,5 y el 25,6% respectivamente, más acordes con los datos poblacionales y no diferentes de las encontradas en los pacientes tratados con cabergolina (25,9% y 23,9%).

Sólo uno de los siete trabajos publicados encuentra una prevalencia de IT moderada significativamente elevada en los pacientes tratados con cabergolina¹⁹. Llama la atención, en primer lugar, la elevada prevalencia de afectación valvular de grado moderado, incluso en los controles (18%), que llega a ser del 54% en el grupo tratado con cabergolina a una dosis acumulada media de 414 mg (mediana, 280 mg, similar a los otros estudios). En el subgrupo de pacientes con dosis acumulada > 280 mg, la prevalencia de IT moderada alcanzó el 72%. Sin embargo, no se consiguió demostrar una mayor rigidez valvular en estos pacientes. Cabe mencionar que con estos porcentajes sería esperable un aumento en la prevalencia de cardiopatía valvular clínicamente significativa en este tipo de pacientes. Sin embargo, no existen evidencias clínicas de dicha supuesta afectación valvular, que debería haber-

se puesto ya en evidencia después de 15 años de uso en los sistemas de farmacovigilancia. De hecho, hasta la fecha sólo hay un caso recientemente documentado lo suficientemente indicativo de enfermedad valvular restrictiva secundaria a cabergolina²⁹. Se trata de un paciente de 59 años, diabético e hipertenso, con prolactinoma tratado durante 3,5 años con cabergolina a dosis bajas, incluso inferiores a las utilizadas en los trabajos comentados anteriormente (0,14-0,54 mg/día, dosis acumulada, 252 mg). La afectación valvular mitral que presentaba era similar a la relacionada con ergotamínicos, en la que aparecía una IM grave con engrosamiento y restricción de los velos valvulares²⁹. Al igual que en los pacientes tratados por Parkinson y en contra de lo publicado con cabergolina en prolactinomas, la afectación predominante era de cavidades izquierdas.

La afectación valvular en la enfermedad de Parkinson tratada con cabergolina o pergolida ocurre en pacientes de edad más avanzada, y con dosis acumuladas muy superiores a las utilizadas en pacientes con prolactinoma (dosis acumuladas de 2.300-6.700 mg)^{1,2}. El riesgo aumenta especialmente a partir de una dosis acumulada de 3.000 mg y a partir de 35 meses de tratamiento, aunque parece excepcional antes de los 6 meses. También aparecen datos de engrosamiento valvular, calcificaciones mitroaórticas y aumento del área de *tenting* mitral. En este aspecto, sólo Lancellotti et al¹⁵ encontraron un área de *tenting* mitral aumentada en los pacientes en tratamiento con cabergolina, no asociado a insuficiencia valvular, a pesar de haber recibido una dosis acumulada de cabergolina inferior al resto de los pacientes. Tampoco hubo correlación entre la dosis de cabergolina o la duración del tratamiento y el área de *tenting* mitral. Otros autores que han analizado el área de *tenting* mitral no encuentran diferencias significativas^{16,22}.

Parece razonable pensar que el primer síntoma fisiopatológico, una vez iniciada la fibrosis, serían el engrosamiento y la rigidez valvular, que en último término conllevaría falta de coaptación valvular e insuficiencia valvular. Contrariamente a lo esperable, los datos publicados hablan de IT moderada aislada, no asociada a fenómenos restrictivos, o ligera y asociada a calcificaciones de válvulas izquierdas. En un reciente metaanálisis en el que se analizan 6 de los trabajos comentados, la cabergolina se asocia a un aumento en la IT pero sólo cuando se consideraban de forma conjunta las formas ligeras y moderadas (*prevalence ratio* = 1,4; intervalo de confianza del 95%, 1,17-1,67)²⁰.

Los hallazgos, hasta la fecha, no dejan de ser “incidentales”, sin una clara repercusión clínica, por lo que debemos ser prudentes hasta que se despeje la incógnita mediante estudios longitudinales prospectivos en este tipo de pacientes.

IMPLICACIONES CLÍNICAS

Hoy la cabergolina es el tratamiento de elección del prolactinoma, con una potencia superior a la bromocrip-

tina y la quinagolida. Su utilización desde hace más de 15 años ha reducido de forma espectacular la necesidad de cirugía transesfenoidal (y sus potenciales complicaciones) en este tipo de pacientes. También consigue, en un porcentaje no despreciable de pacientes, la curación del microprolactinoma, y en la mayoría restaura la fertilidad, evitando osteoporosis y fracturas óseas a largo plazo. Debido a los grandes beneficios demostrados y a la falta de una evidencia clara con respecto a la afectación valvular cardíaca, al menos a las dosis actualmente empleadas, creemos que la cabergolina no debe ser un fármaco que entre en desuso para el tratamiento de la hiperprolactinemia. No obstante, los datos publicados, primero en pacientes con enfermedad de Parkinson y, puntualmente, en un paciente con prolactinoma tratado con cabergolina a dosis bajas, así como los hallazgos descritos en algunas de las series publicadas, obligan a tomar una serie de precauciones.

En primer lugar, y debido al efecto probablemente dependiente de la dosis, aunque sin poder descartar un efecto idiosincrásico, sería conveniente disponer de un estudio ecocardiográfico al inicio del tratamiento con cabergolina, aunque creemos que el inicio del tratamiento no debe retrasarse hasta disponer del resultado, ya que la aparición de dicha complicación es, en general, dependiente del tiempo (> 3 meses). En el caso de tratamientos con bromocriptina, y dado que se han descrito casos de fibrosis retroperitoneal y pleuropericárdica, y puntualmente de valvulopatía, debería seguirse la misma actuación, si bien la probabilidad de afectación valvular (si hay alguna) es posiblemente inferior a la de la cabergolina.

Una vez iniciado el tratamiento con cabergolina, sería conveniente realizar controles ecocardiográficos, probablemente, anuales, especialmente en los pacientes en quienes se prevea un tratamiento prolongado.

En caso de precisar tratamiento por periodos prolongados, es recomendable utilizar la dosis mínima eficaz y durante el menor tiempo posible. En caso de macroprolactinomas invasores con excelente respuesta al tratamiento farmacológico, no creemos indicada su retirada por el riesgo de recrecimiento brusco, mientras que en caso de microprolactinomas con prolactina indetectable y desaparición del microadenoma en la resonancia magnética, se puede intentar la retirada del tratamiento.

La aparición de insuficiencia valvular ligera en un paciente joven en tratamiento con cabergolina o antes de iniciar dicho tratamiento no debe ser un criterio único para retirar o no utilizar dicho tratamiento, pero sí que precisaría de controles periódicos y retirada en caso de progresión. Entonces se debería valorar el uso de quinagolida por su menor efecto en los receptores 5HT_{2B}.

BIBLIOGRAFÍA

- Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med.* 2007;356:29-38.

- Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2007;356:39-46.
- Kvermo T, Härtter S, Burger E. A review of the receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists. *Clin Ther.* 2006;28:1065-78.
- Jähnichen S, Horowski R, Pertz H.H. Agonism at 5-HT_{2B} receptors is not a class effect of the ergolines. *Eur J Pharmacol.* 2005;513:225-8.
- Judit H, Robin DF, Galit K-F, René L, Hans S, Suzanne L, et al. Severe multivalvular heart disease: A new complication of the ergot derivative dopamine agonists. *Mov Disord.* 2004;19:656-62.
- Serratrice J, Disdier P, Habib G, Viallet F, Weiller PJ. Fibrotic valvular heart disease subsequent to bromocriptine treatment. *Cardiol Rev.* 2002;10:334-6.
- Muller T, Fritze J. Fibrosis associated with dopamine agonist therapy in parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 2003;26:109-111.
- Hofmann C, Penner U, Dorow R, Pertz HH, Jahnichen 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 a crucial role for 5-HT_{2B} receptor agonism in cardiac valvular fibrosis. *Clin Neuropharmacol.* 2006;29:80-6.
- Hauck AJ, Danielson GK, Mullany CJ, Bresnahan DR. Mitral and aortic valve disease associated with ergotamine therapy for migraine. Report of two cases and review of literature. *Arch Pathol Lab Med.* 1990;114:62-4.
- Bana DS, LeCompte PM, Shah Y, Graham JR. Cardiac murmurs and endocardial fibrosis associated with methysergide therapy. *Am Heart J.* 1974;88:640-55.
- Misch KA. Development of heart valve lesions during methysergide therapy. *Br Med J.* 1974;2:365-6.
- 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.
- Connolly HM, Crary JL, McGoan MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med.* 1997;337:581-8.
- Wakil A, Rigby AS, Clark AL, Kallvikbacka-Bennett A, Atkin SL. Low dose cabergoline for hyperprolactinaemia is not associated with clinically significant valvular heart disease. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:R11-4.
- Lancellotti P, Livadariu E, Markov M, Daly AF, Burlacu M-C, Betae D, et al. Cabergoline and the risk of valvular lesions in endocrine disease. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:1-5.
- Herring N, Szmigielski C, Becher H, Karavitaki N, Wass JAH. Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70:104-8.
- 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.* 2009;12:153-7.
- Kars M, Delgado V, Holman ER, Feelders RA, Smit JWA, Romijn JA, et al. Aortic valve calcification and mild tricuspid regurgitation but no clinical heart disease after 8 years of dopamine agonist therapy for prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3348-56.
- 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.
- Bogazzi F, Buralli S, Manetti S, 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;62:1864-9.

21. Abad López A, Estrella Santos A, García Pavía P, González Mirrelis J, Brito Sanfiel M, Palacios García N, et al. Tratamiento de la hiperprolactinemia con cabergolina a dosis bajas y riesgo de insuficiencia valvular. Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición; 2008. Bilbao. Abstract CO99.
22. Paniagua Ruiz A, Varela Da Costa C, Aragón Valera C, García-Esquinas E, Moya JL, Ruiz S, et al. Estudio casos-control de la función valvular cardíaca en pacientes tratados con dopaminérgicos ergóticos o similares por hiperprolactinemia. Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición; 2008. Bilbao. Abstract P 114.
23. Delorme S, Serri K, Beaugard C, Mircescu H, Bourdeau I, Houde G, et al. Long-term cabergoline therapy and prevalence of valvular heart disease in patients with prolactinomas: preliminary results from a prospective multicenter study. Endocrine Society Congress; 2008. San Francisco. Abstract P3-747.
24. Devin J, Lakhani VT, Byrd BF, Blevins Jr LS. The prevalence of valvular heart disease in a cohort of patients taking cabergoline for the management of hyperprolactinemia. Endocrine Society Congress; 2008. San Francisco. Abstract P3-748.
25. Nachtigall LB, Valassi E, McCarty D, Passeri J, Whitely R, Utz A, et al. Cardiac valvular function in hyperprolactinemic patients receiving cabergoline. Endocrine Society Congress; 2008. San Francisco. Abstract OR27-2.
26. Cheryl LR, Hoda AC, Carla Y, Julius MG. Prevalence and clinical correlates of isolated mitral, isolated aortic regurgitation, and both in adults aged 21 to 35 years (from the CARDIA Study). *Am J Cardiol.* 2007;99:830-4.
27. Jagmeet PS, Jane CE, Daniel L, Martin GL, Lisa AF, Deborah LF, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 1999;83:897-902.
28. Choong CY, Abascal VM, Weyman J, Levine RA, Gentile F, Thomas JD, et al. Prevalence of valvular regurgitation by Doppler echocardiography in patients with structurally normal hearts by two-dimensional echocardiography. *Am Heart J.* 1989;117:636-42.
29. Cawood T, Bridgman P, Hunter L, Cole D. Low-dose cabergoline causing valvular heart disease in a patient treated for prolactinoma. *Intern Med J.* 2009;39:266-7.