



INFORME DEL GRUPO DE ESTUDIO DE TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA SOBRE EL USO DE LOS AGONISTAS DOPAMINERGICOS Y EL RIESGO DE VALVULOPATIA

La Sociedad Española de Neurología (en adelante S.E.N.) es una asociación científica sin ánimo de lucro, que nació con el objetivo de potenciar la investigación, estudio, difusión y desarrollo de la Neurología en España. La S.E.N. es una asociación regida con carácter general, por la vigente Ley Orgánica 1/2002 de 22 de marzo reguladora del Derecho de Asociación y de forma específica se regulará por el contenido de los presentes Estatutos, que goza de personalidad jurídica propia, sin ánimo de lucro, y desarrolla sus actividades en todo el territorio del Estado Español. Sus principales objetivos son Promocionar y fomentar el progreso de la Neurología, divulgando e impulsando los conocimientos de la especialidad y sus principios, fomentar la interacción entre los profesionales de la especialidad médica neurológica y todos los sectores de la sociedad que con ésta puedan estar relacionados la colaboración y la cooperación entre ellos para el fomento, el desarrollo, el estudio y el conocimiento científico y práctico de la especialidad, representar los intereses de sus miembros en el marco de las Leyes y ante los organismos de las Administraciones públicas, Sanitarias y Docentes, y otros órganos o entidades nacionales e internacionales, públicos o privados, servir de órgano informativo respecto de las funciones y fines de la especialidad, y colaborar con entidades públicas o privadas mediante la elaboración de estudios, informes o similares, procurar la resolución de conflictos entre sus miembros por aspectos relacionados con la especialidad; organizar actividades de carácter profesional, de investigación, formativas, culturales o asistenciales de forma individual o en colaboración con las administraciones públicas, centros de salud, hospitales, colegios de médicos, facultades de medicina o demás sociedades científicas, defender los intereses de los neurólogos en situaciones relacionadas con la especialidad, representar internacionalmente la neurología española, promocionando su imagen en el extranjero, organizar, realizar y celebrar actos y manifestaciones científico médicas y científico culturales relacionadas con la Neurología y editar, publicar, producir y distribuir, por cualquier medio y soporte, revistas, libros, informes y otros documentos relacionados con la Neurología.

Por la propia responsabilidad de la SEN basado en estos fines estatutarios y la realidad y peculiaridades de las enfermedades neurológicas, expresadas a través de propuestas de entidades y pacientes, la S.E.N. ha considerado que debía realizar una comunicación pública sobre su posición oficial en la utilización de fármacos agonistas dopaminérgicos y el potencial riesgo de valvulopatía. Para ello, la SEN, en virtud de sus Estatutos, ha encargado al Grupo de Trastornos del Movimiento que ha realizado el informe que se detalla a continuación.



INFORME

Dr. Pedro J García Ruiz-Espiga. Coordinador del grupo de Trastornos del Movimiento.

Los agonistas dopaminérgicos (AD) son fármacos de primera línea usados rutinariamente en la enfermedad de Parkinson (EP), tanto en monoterapia como en politerapia (1-3). Los AD orales de uso clínico, se dividen de acuerdo a su estructura molecular en ergolínicos (bromocriptina, pergolide, cabergolina) y no ergolínicos (pramipexol y ropinirol). Los AD se asocian a una gran número de efectos secundarios, incluyendo náuseas, somnolencia, discinesias y alucinaciones entre otros (1-3). Estos efectos secundarios, bien conocidos, no suelen representar un problema grave en el manejo de pacientes con EP. Recientemente se han observado otros efectos secundarios de índole cardiológico, a veces de inicio agudo o subagudo que han alarmado a la opinión pública (4-6). Algunos pacientes tratados con AD de tipo ergolínico desarrollaban valvulopatía, que en determinados casos obligaba incluso al recambio urgente valvular (7). Con todo no se conoce si estas reacciones reflejan casos aislados anecdóticos o si por el contrario son exponentes de un efecto secundario común con los AD no ergolínicos. Se han realizado estudios, algunos bastante amplios, para recoger la incidencia y prevalencia real del problema (8). Peralta estudio prospectivamente mediante ecografía transtorácica la incidencia de regurgitación valvular y valvulopatía restrictiva en un grupo de controles y pacientes con EP tratados con AD ergolínicos y no ergolínicos. Este estudio mostró que la regurgitación era mas frecuente en pacientes tratados con AD ergolínicos respecto controles y pacientes tratados con AD no ergolínicos; no obstante hay que comentar que los hallazgos ecocardiográficos eran mayoritariamente asintomáticos. Sólo se encontraron 2 casos con valvulopatía restrictiva, uno tratado con cabergolina y pergolide (8). Un estudio ecocardiografico mas reciente (6) confirmó que los pacientes tratados con AD ergolínicos presentaban una mayor frecuencia de regurgitación que controles. Finalmente un estudio retrospectivo caso control (5) entre pacientes tratados crónicamente con AD reveló que el uso de ergolínicos (pergolide y cabergolina) sí se asociaba a un aumento en la probabilidad de presentar regurgitación valvular (para el pergolide; incidence-rate ratio, 7.1; cabergoline incidence-rate ratio, 4.9).

Aceptada la mayor frecuencia de valvulopatía cardiaca en pacientes tratados con AD ergolínicos, cabe preguntarse si todos los ergolínicos se asocian a este problema. y cual es su mecanismo de acción. Este tema ha sido también objeto de controversia; el lisuride, AD ergolínico ya en desuso, no se asocia a valvulopatía, aunque sí hay algunos casos reportados de fibrosis pulmonar (9), El nexo que une los AD relacionados con valvulopatía parece ser la capacidad de activar los receptores serotoninérgicos 5HT_{2B} (9,10); curiosamente el lisuride, aún siendo ergolínico es antagonista 5HT_{2B} (9). Por tanto parece razonable admitir que solo los ergolínicos agonistas de 5HT_{2B} representan un riesgo significativo en este sentido (9). Finalmente el mecanismo de la valvulopatía probablemente está en relación a reacción fibrosa, por otra parte ya conocida de antiguo con estos fármacos (11), y que incluye pericarditis, pleuritis y fibrosis retroperitoneal (11-13)



Hay que añadir que muchos de estos efectos son reversibles tras suspender el fármaco (12).

En cualquier caso, y aún siendo cierta la relación ergolínicos-valvulopatía y otros efectos fibróticos generales, la repercusión general aún desconocida, es probablemente escasa. Hay que considerar que el pergolide y bromocriptina se han venido usando en clínica durante dos décadas con buena tolerancia general.

CONCLUSIONES.

1. La valvulopatía es un efecto secundario posible con AD ergolínicos
2. Esta valvulopatía es relativamente frecuente en estudios ecocardiográficos aunque la repercusión funcional es generalmente escasa
3. Ocasionalmente la valvulopatía puede ser rápida y requerir sustitución valvular, aunque este problema es excepcional
4. La valvulopatía parece relacionarse con la capacidad agonista sobre receptores 5HT_{2B}
5. La valvulopatía, probablemente se debe incluir dentro de los efectos fibróticos, raros, pero bien conocidos desde hace tiempo

RECOMENDACIONES.

La SEN a través de su Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento RECOMIENDA:

- a) reservar los AD ergolínicos para paciente con EP que no toleren los AD no ergolínicos
- b) realizar periódicamente un ecocardiograma y/o una valoración cardiológico en los pacientes tratados con estos fármacos.

Estas recomendaciones se incluirán en su momento en las Guías Oficiales de la Sociedad.

REFERENCIAS

1. Lamber D et al. Comparative tolerability of the newer generation antiparkinsonian agents. *Drugs Aging*. 2000;16:55-65
2. Rascol et al. A Five year study of the incidence of dyskinesia in patients with early parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Eng J Med* 2000; 342:1484-1491
3. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2004; 61: 1044-1053
4. Van Camp G et al. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet*. 2004;363:1907-8.
5. Schade R et al. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med*. 2007;356:29-38
6. Zanettini R et al. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2007 ;356:39-46



7. Pinero A, Marcos-Alberca P, Fortes J. Cabergoline-related severe restrictive mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2005;353:1976-7.
8. Peralta C et al. Valvular heart disease in Parkinson's disease vs. controls: An echocardiographic study. *Mov Disord.* 2006;21:1109-1113
9. Hofmann C 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;29:80-86
10. Kvernmo T et al. A review of the receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists. *Clin Ther.* 2006;28:1065-78
11. Ward CD et al. Pleuropulmonary and retroperitoneal fibrosis associated with bromocriptine treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1987;50:1706-1707
12. Townsend M, Constrictive pericarditis and pleuropulmonary fibrosis secondary to cabergoline treatment for Parkinson's disease. *Heart.* 2004;90:47
13. Dhawan V et al. Retrospective evaluation of cardio-pulmonary fibrotic side effects in symptomatic patients from a group of 234 Parkinson's disease patients treated with cabergoline. *J Neural Transm.* 2005;112:661-668