



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR.
BERNARDO SEPÚLVEDA”
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA**

**PREVALENCIA DE VALVULOPATÍAS EN PACIENTES CON
PROLACTINOMA TRATADOS CRÓNICAMENTE CON
CABERGOLINA**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA**

**EN:
ENDOCRINOLOGÍA**

**PRESENTA:
PERLA MICHELLE RETANA TORRES**

**TUTOR DE TESIS:
DR. ERNESTO SOSA EROZA
CO-ASESORES:
DR. OSCAR ORIHUELA RODRÍGUEZ
DRA. PATTSY ETUAL ESPINOSA CÁRDENAS**



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. A AGOSTO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**,
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Martes, 08 de marzo de 2022**

M.C. Ernesto Sosa Eroza

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **PREVALENCIA DE VALVULOPATIAS EN PACIENTES CON PROLACTINOMA TRATADOS CRONICAMENTE CON CABERGOLINA** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2022-3601-020

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.


ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601


Imprimir


IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL


M. EN C. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI




M. EN C. GUADALUPE VARGAS ORTEGA
TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI


M. EN C. ERNESTO SOSA EROZA
TUTOR PRINCIPAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

ÍNDICE	
RESUMEN	5
HOJA DE DATOS	7
MARCO TEÓRICO	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
JUSTIFICACIÓN	17
PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	17
HIPÓTESIS	18
OBJETIVOS	18
PACIENTES Y MÉTODOS	18
Diseño del estudio	18
Universo de trabajo	19
Población blanco	19
Población de estudio	19
CRITERIOS DEL ESTUDIO	19
Criterios de selección	19
Criterios de no inclusión	19
TAMAÑO DE LA MUESTRA	20
Tamaño de muestra	20
Tipo de muestreo	21
PROCEDIMIENTOS	21
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
DEFINICIÓN DE VARIABLES	22
RECURSOS	24
ASPECTOS ÉTICOS	24
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN	28
CONCLUSIONES	29
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29
BIBLIOGRAFÍA	34
ANEXOS	35
Anexo 1. Carta de consentimiento informado.	35
Anexo 2. Hoja de recolección de datos	37

RESUMEN

Antecedentes: El prolactinoma es un adenoma que tiene origen en las células lactótrofas hipofisarias, con una prevalencia estimada de 500 casos por millón de habitantes e incidencia de 27 casos por millón por año. Las metas de tratamiento son atenuar los síntomas generados por el exceso de prolactina, reducción del volumen tumoral, restaurar la función gonadal y sexual, preservar la función hipofisaria y prevenir la recurrencia o progresión de la enfermedad. La principal opción terapéutica son los agonistas dopaminérgicos (AD), la cabergolina (CBG) es el más utilizado por su mayor eficacia en términos de normalización de hiperprolactinemia y reducción de tamaño tumoral, así como su mayor tolerabilidad. Ha surgido preocupación acerca de la seguridad cardiovascular de CBG, por los reportes de incremento de insuficiencia valvular en pacientes en tratamiento con CBG y enfermedad de Parkinson, donde se usan dosis medias acumuladas de 4015 mg. En el prolactinoma, estas dosis son más bajas, sin embargo, hasta el momento no existe un estudio que concluya de forma fehaciente la relación entre CBG y valvulopatías en el contexto de prolactinoma.

Objetivo: Estimar la prevalencia de valvulopatías cardíacas en pacientes que toman cabergolina para el tratamiento de prolactinoma en relación con su dosis acumulada.

Material y métodos: Estudio transversal, retrospectivo, clínico, analítico que fue realizado en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de prolactinoma y en tratamiento con cabergolina (por más de 2 años). Se incluyeron 69 personas, 34 en el grupo tratado crónicamente con CBG y 35 en el grupo control, a los cuales se les realizó ecocardiograma transtorácico, con búsqueda de insuficiencias, estenosis y/o engrosamiento valvulares.

Plan estadístico: Las variables cuantitativas se presentaron como medianas (rangos intercuartílicos) por la distribución de la muestra. Las variables cualitativas se presentan como porcentajes o

frecuencias; la diferencia entre ellas se analizó mediante chi cuadrada. Para evaluar la diferencia entre variables cuantitativas se utilizó la prueba U de Mann-Whitney.

Resultados: En los pacientes con tratamiento con cabergolina, se encontró una prevalencia de insuficiencia aórtica del 8.8% (3/34), insuficiencia mitral 44.11% (15/34), insuficiencia tricuspídea 61.76% (21/34) e insuficiencia pulmonar 2.94% (1/34); todos estos hallazgos fueron reportados como ligeros y sin relevancia clínica. Respecto a otras lesiones valvulares (estenosis, engrosamiento) no se reportó ningún caso.

En el grupo de los controles, se reportó una prevalencia de insuficiencia aórtica de 8.57% (3/35), insuficiencia mitral 42.85% (15/35), insuficiencia tricuspídea de 62.85% (22/35) e insuficiencia pulmonar de 14.28% (5/35), las cuales fueron reportadas como ligeras y sin significancia clínica, y en un paciente se reportó insuficiencia tricuspídea moderada (2.85%). No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Conclusiones: En este trabajo se analizó la relación entre el uso crónico de CBG (definido como mayor a 2 años) y la prevalencia de valvulopatías, comparando la prevalencia de estas en una población sin tratamiento con dicho fármaco. Los resultados nos indican que no existe relación entre la presencia de valvulopatías y el tiempo y dosis acumulada de CBG.

HOJA DE DATOS

Datos del alumno:

Retana Torres Perla Michelle.

Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina. Número de cuenta: 519210408

Médico Residente de la Especialidad en Endocrinología del Hospital de Especialidades de la UMAE

Siglo XXI IMSS. Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Cuauhtémoc, CDMX. Tel 5556276900 ext 21551,

21553. Correo: perlamret@gmail.com. Matrícula: 97383965

Investigador principal:

Dr. Ernesto Sosa Eroza. Endocrinología, Maestría en ciencias médicas del Hospital de Especialidades

de la UMAE Siglo XXI IMSS. Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Cuauhtémoc, CDMX. Tel

5556276900 ext 21553. Correo: esosae@yahoo.com. Matrícula: 11149574.

Coinvestigadores:

Dra. Patsy Etual Espinosa Cárdenas. Endocrinología, Maestría en ciencias médicas del Hospital de

Especialidades de la UMAE Siglo XXI IMSS. Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Cuauhtémoc, CDMX.

Tel 5556276900 ext 21551, 21553. Correo: espinosaetual@gmail.com. Matrícula: 97371096.

Dr. Óscar Orihuela Rodríguez. Cardiología, Maestría en Investigación Clínica del Hospital de

Especialidades de la UMAE Siglo XXI IMSS. Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Cuauhtémoc, CDMX.

Tel 5556276900 ext 21772. Correo: orihuelao@yahoo.com.mx. Matrícula: 10019804.

Datos de la tesis

Título del proyecto: Prevalencia de valvulopatías en pacientes con prolactinoma tratados crónicamente con cabergolina.

No. Páginas: 37

Año: Agosto 2022

Número de registro: R-2022-3601-020

MARCO TEÓRICO

El prolactinoma es un tipo de adenoma que tiene origen en las células lactótrofas hipofisarias^{1,2}, comprende aproximadamente al 40% de los tumores hipofisarios y 50-60% de los que son funcionales². Su prevalencia se estima en 500 casos por millón de habitantes con una incidencia de 27 casos por millón por año³. Son clasificados por tamaño en microprolactinomas (<10 mm) y macroprolactinoma (>10 mm); el 80% son intraselares, pequeños y de lento crecimiento; estos últimos se presentan con mucho mayor frecuencia en mujeres¹. Los macroprolactinomas y prolactinomas gigantes son más prevalentes en hombres, con una proporción 5:1³. Los prolactinomas gigantes (>4 cm) representan sólo el 2-3% de la totalidad de prolactinomas².

Las manifestaciones clínicas de este tipo de tumor son secundarias a la hiperprolactinemia, la cual interrumpe la liberación de hormona liberadora de gonadotropinas, que a su vez inhibe la liberación de hormona luteinizante y foliculoestimulante; esto da como resultado alteración en la esteroidogénesis gonadal, hipogonadismo e infertilidad. En mujeres los principales síntomas son galactorrea, amenorrea e infertilidad. En el caso de los hombres, el 80% de los prolactinomas son mayores a 10 mm, por lo tanto, la presentación clínica se relaciona más frecuentemente con el efecto de masa en estructuras adyacentes, cefalea, síntomas visuales, neuropatías craneales, alteración en la circulación de líquido cefalorraquídeo e hipopituitarismo².

Por tanto, se considera que las metas de tratamiento del prolactinoma son atenuar los síntomas generados por el exceso de prolactina, reducción del volumen tumoral, restaurar la función gonadal y sexual, preservar la función hipofisaria y prevenir la recurrencia o progresión de la enfermedad⁴. La principal opción terapéutica son los agonistas dopaminérgicos (AD), la cabergolina (CBG) es el más utilizado por su mayor eficacia en términos de normalización de hiperprolactinemia y reducción de tamaño tumoral, así como su mayor tolerabilidad. La dosis inicial va de 0.25 a 0.5 mg a la semana,

y se incrementa hasta la normalización de prolactina, con dosis medias de 0.5-1 mg a la semana; sin embargo, hasta 10% de los pacientes pueden requerir dosis altas (2-3 mg a la semana)¹.

La cabergolina es un derivado ergótico sintético con actividad agonista dopaminérgica relacionado con unión al receptor D2 y con menor afinidad a los receptores D1. Es capaz de normalizar los niveles de prolactina en micro y macroprolactinoma hasta en un 90 y 75-80% respectivamente, con una reducción del tamaño tumoral de hasta 80% posterior a los 6 a 12 meses de inicio de tratamiento; la duración de su efecto es de 7 a 9 días después de una dosis vía oral. Por su metabolismo hepático, su principal vía de eliminación es la fecal con un 20% de eliminación renal. Por medio de estudios *in vitro* se ha observado unión a otro tipo de receptores además de los dopaminérgicos, como los adrenérgicos α_1 y α_2 y los receptores serotoninérgicos 5HT1 y 2⁵.

Es aceptado que el tratamiento puede ser suspendido una vez que los pacientes cumplen con 2 años de tratamiento, con prolactina en concentraciones normales y sin remanente tumoral en estudios de imagen⁶; sin embargo, existe controversia acerca de las tasas de remisión y recurrencia que puede presentarse. En un estudio retrospectivo de 142 pacientes se encontró que en el caso de microprolactinomas y macroprolactinomas la tasa de remisión es de 78% y 44.4%, respectivamente; el tamaño tumoral fue la principal variable que afectó el resultado de discontinuación de AD⁷. Colao *et al* encontraron tasas de remisión en micro y macroprolactinomas de 66.1 y 46.9%, respectivamente⁸. Barber y colaboradores observaron que posterior a la discontinuación del AD, los pacientes con niveles más altos de prolactina al momento del retiro tuvieron mayor probabilidad de recurrencia⁹. Es decir, es posible la discontinuación del AD, sin embargo, una proporción importante de los pacientes requerirá continuarlo. En un estudio realizado en CMN SXXI en el servicio de Endocrinología, se evaluaron las características clínicas bioquímicas y tumorales de los prolactinomas gigantes. De 292 pacientes seguidos entre 2008 y 2015, se encontró que 47 (16%) cumplieron los criterios de prolactinoma gigante (tumor mayor de 4 cm, prolactina mayor a 1000

ng/ml); en estos pacientes el tratamiento con cabergolina resultó en la normalización de los niveles de prolactina en 68% y reducción del volumen tumoral >50%. Se logró normalización de las concentraciones de prolactina y reducción mayor al 50% del volumen tumoral en 55% de los pacientes con prolactinomas gigantes. Las dosis de cabergolina necesarias para lograr las metas de tratamiento fue mayor en el grupo de prolactinoma gigante (2 vs 1.5 mg/semana)¹⁰. De igual forma en nuestro centro se evaluó la tasa de recurrencia en pacientes con prolactinoma después del retiro de AD y la necesidad de reinicio del tratamiento. Se incluyeron 50 pacientes, con una recurrencia del 68% posterior al retiro de AD, con reinicio de CBG en 23% de los pacientes por la presencia de hipogonadismo. No hubo necesidad de reinicio de CBG en hombres <65 años sin hipogonadismo bioquímico, mujeres postmenopáusicas asintomáticas, hombres asintomáticos >65 años. Después de una media de seguimiento de 30 meses, no se documentó incremento en las concentraciones de prolactina o crecimiento tumoral¹¹.

Debido a la naturaleza indolente de esta patología, con necesidad de tratamiento a largo plazo por la presencia de recurrencia o difícil control, ha surgido preocupación acerca de la seguridad cardiovascular de los agonistas dopaminérgicos. En el año 2007, en un estudio por Schade¹² y colaboradores se encontró incremento en la incidencia de valvulopatías en pacientes consumidores de AD, con una tasa de incidencia de insuficiencia valvular recientemente diagnosticada 33 por 10,000 personas año; sin embargo debe considerarse que el diagnóstico principal de estos pacientes era enfermedad de Parkinson, en la cual se utilizan dosis elevadas de cabergolina (mayor a 3 mg al día), así como la edad media de la población estudiada (73-74 años). Zanettini¹³ encontró que la dosis media acumulada de cabergolina fue de 4015 mg en aquellos pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson y lesiones valvulares moderadas a severas. Es decir, la presencia de valvulopatías es dosis-dependiente, con contribución de la edad.

La evidencia acerca de la prevalencia e incidencia de valvulopatías en pacientes con prolactinoma con uso de AD es contradictoria y breve. La manera en la que se ha medido la exposición a cabergolina en estudios previos es mediante el tiempo de exposición o por la dosis media de cabergolina, que se calcula multiplicando la dosis semanal por el tiempo que el paciente ha estado expuesto. En un estudio de 50 pacientes se encontró un incremento en la prevalencia de insuficiencia tricuspídea moderada (54%) pero no se insuficiencia tricuspídea leve en pacientes con dosis media de cabergolina de 280 mg y duración media de 72 meses respecto a controles sanos; sin embargo, es importante destacar que no existían cambios morfológicos en la válvula, lo cual es necesario en el caso de valvulopatía inducida por cabergolina¹⁴. En un estudio de 78 pacientes con dosis acumulada de 363 mg y duración media de tratamiento de 60 meses se encontró incremento de insuficiencia tricuspídea leve (41%) en pacientes tratados con AD, sin relación entre la dosis acumulada de cabergolina y la presencia de insuficiencia tricuspídea¹⁵.

En un metaanálisis realizado en 2018, donde se incluyeron 76 estudios, los cuales en su mayoría eran casos y controles, se observó mayor prevalencia de insuficiencia tricuspídea (OR 3.74, 95% IC, 1.79 a 7.8, $p < 0.001$) en los pacientes tratados con cabergolina comparado con controles. Dichos pacientes tenían diagnóstico de hiperprolactinemia con un tratamiento mayor a 6 meses con cabergolina. No se encontró incremento significativo de cualquier otra valvulopatía¹⁶. En la mayoría de estos estudios se incluyeron como controles sanos pacientes estudiados por alguna otra patología con corazones estructuralmente sanos en lugar de tomar pacientes con hiperprolactinemia no tratados con CBG; es decir, son susceptibles a sesgo de selección. En el análisis de ecocardiograma no se incluyeron variables morfológicas propias de la valvulopatía inducida por cabergolina; más bien fue la presencia de insuficiencia o estenosis valvular.

Sin embargo, en un estudio de 100 pacientes con prolactinoma con duración media de tratamiento de 53 meses con dosis acumulada media de 308.6 mg no se encontraron casos de insuficiencia

valvular significativa, por tanto, concluyen que la cabergolina parece ser segura a una dosis acumulada de 300 mg¹⁷.

Hasta el momento, no hay estudios que evalúen este tipo de alteraciones en población latina. En un estudio realizado en España donde se incluyeron a 32 pacientes con hiperprolactinemia de cualquier origen, evaluaron la presencia de valvulopatías mediante ecocardiografía. La media de dosis acumulada de cabergolina era 150 mg, con una mediana de duración del tratamiento de 46 meses. No se encontró valvulopatías graves en ninguno de los grupos; 15% de los tratados con cabergolina presentaban una valvulopatía igual o mayor que leve y sólo un caso de valvulopatía de grado moderado (insuficiencia tricuspídea moderada)¹⁸.

Se ha comparado la prevalencia de valvulopatías entre los AD más utilizados. Budayr y colaboradores¹⁹ realizaron un estudio transversal de 174 pacientes sin enfermedad cardíaca estructural conocida antes del inicio de la terapia, donde 62 pacientes recibieron cabergolina, 63 recibieron bromocriptina y 49 recibieron ambos, con un tiempo medio de uso de cabergolina de 2.8 años, 5.5 años para bromocriptina y 1.1 años para ambos. La insuficiencia de una o más válvulas fue más común para usuarios únicos de cabergolina (36%, $p=0.02$) comparado con los usuarios únicos de bromocriptina (17.5%). Comparado con la exposición única a bromocriptina (1.6%), la insuficiencia de igual o más de 2 válvulas fue más frecuente para cabergolina solamente (11.3%, $P=0.03$) y exposición combinada (12.2%, $P=0.04$). Se encontró una asociación entre la dosis acumulada de cabergolina mayor a 115 mg con odss ajustados a edad y sexo más altos para valvulopatía con insuficiencia de más de 2 válvulas cuando se comparó con bromocriptina. El uso y la dosis acumulada más alta de cabergolina estuvo asociada con una prevalencia más alta de insuficiencia leve comparado con bromocriptina. En otro estudio transversal se compararon cabergolina y bromocriptina con relación a la prevalencia de valvulopatías, donde se incluyen 747 pacientes, donde 601 pacientes eran usuarios únicos de cabergolina, 36 de bromocriptina y 110 de

ambos medicamentos. La dosis media acumulada de cabergolina fue de 152 mg, de bromocriptina 7815 mg. Se encontró un total de 28 casos de estenosis o insuficiencia, 23 en usuarios de cabergolina y 1 en un usuario de bromocriptina, sin embargo, no se encontró asociación entre las dosis acumuladas de cabergolina cuando se utilizó la prevalencia corregida por edad para alguna anomalía valvular²⁰.

Se han hecho estudios donde se analizan alteraciones en la morfología valvular en usuarios de cabergolina. En un estudio de 102 pacientes realizado en 2008, se encontró un incremento en el área de válvula mitral sin diferencia en el grosor de las valvas y ningún cambio en alguna otra válvula, con una dosis media acumulada de 204 mg y duración media de tratamiento de 79 meses²¹. En un estudio de 103 pacientes se buscó la presencia de fibrosis subclínica, la cual se definió como incremento en la ecogenicidad de la valva y/o incremento en el grosor de la cúspide (mayor a 3 mm para válvula mitral y mayor a 2 mm en otras válvulas). La dosis acumulada media de cabergolina fue de 174 mg con una duración media de tratamiento de 46 meses. Aquí hubo un incremento de fibrosis valvular en usuarios de cabergolina comparado con controles sanos, con un OR 2.27 (95% IC 1.17-4.41, p=0.016)²².

Respecto a la duración del tratamiento, se ha investigado qué tanto afecta esta variable a la prevalencia de valvulopatía. En un estudio de 646 pacientes con uso de cabergolina mayor a 6 meses se buscó la presencia de cirugía valvular cardíaca o diagnóstico de falla cardíaca; la dosis acumulada media de cabergolina fue de 56 mg, con una duración media de 27 meses y dosis semanal media de 2.1 mg. En análisis univariado o multivariado no se demostró una asociación significativa entre el tratamiento con cabergolina a cualquier dosis o duración y el incremento en la incidencia de los resultados cardíacos buscados²³.

De igual forma se han hecho estudios que comparan prevalencia de valvulopatías antes y después del inicio de cabergolina; en un estudio se siguieron 40 pacientes con nuevo diagnóstico de hiperprolactinemia, con ecocardiograma transtorácico al inicio y a los 24 meses de tratamiento. De forma inicial la prevalencia de insuficiencia mitral, aórtica, pulmonar y tricuspídea fue de 20, 2.5, 10 y 40% respectivamente, todas asintomáticas. Después de 24 meses, no hubo cambio en la prevalencia de insuficiencia mitral ($p=0.78$) y pulmonar ($p=0.89$) y se encontró insuficiencia aórtica leve ($p=0.89$) y tricuspídea ($p=0.89$) comparados con la base. A los 60 meses, la prevalencia de insuficiencia tricuspídea fue sólo levemente incrementada cuando se comparaba con los 24 meses (37.5%, $p=0.82$), pero sin valvulopatía significativo. La dosis media acumulada fue de 48 mg y 149 mg a los 24 y 60 meses, respectivamente. No se encontró correlación entre la dosis acumulada y la prevalencia o grado de insuficiencia valvular²⁴.

La cabergolina produce cambios específicos en las válvulas cardíacas. Se define a la valvulopatía asociada a cabergolina por la presencia de 3 características ecocardiográficas que son la insuficiencia moderada o severa, engrosamiento de las valvas y restricción de estas; es necesaria la ausencia de calcificaciones y cambios mixomatosos los cuales tienen relación con valvulopatía degenerativa. Desde el punto de vista histopatológico existe proliferación fibrosa en ausencia de células inflamatorias, trombos o calcificaciones²⁵.

Se postula que la patogénesis del daño valvular inducido por AD es resultado de la activación del receptor serotoninérgico 5-HT_{2B}, el cual se encuentra en alta concentración en las válvulas cardíacas y en las arterias pulmonares. Este tipo de receptores son acoplados a proteína G, activando vías de señalización mitogénicas a través de la fosforilación de la cinasa Src y cinasas de regulación extracelular (ERK), así como la activación de la fosfolipasa C- β y proteína cinasa C. Esto, a su vez, incrementa la actividad del receptor del factor de crecimiento transformador β (TGF- β 1), fosforilando moléculas de señalización SMAD2 y SMAD3, las cuales forman complejos con SMAD4.

Este complejo se transloca al núcleo y regula la transcripción de genes específicos involucrados en el crecimiento, diferenciación y desarrollo celulares, así como la respuesta inmune²⁶. Existe mitogénesis y proliferación de las células intersticiales de las válvulas cardíacas, modificándose la matriz extracelular respecto a la concentración de proteoglicanos, colágeno tipo I, III y IV y metaloproteinasas de matriz. Como consecuencia hay engrosamiento, retracción y rigidez de las válvulas cardíacas²⁷.

Por tanto, es indispensable distinguir entre las valvulopatías de otro origen distinto al asociado al uso de AD. En los países industrializados se estima una prevalencia de enfermedad valvular cardíaca del 2.5%, con incremento a partir de los 65 años, llegando hasta 13.2% en los mayores de 75 años²⁸. Existe un claro incremento en la prevalencia de la enfermedad valvular cardíaca como consecuencia del envejecimiento y mejoría de la supervivencia de la población; pese a ello, la enfermedad reumática continúa siendo la etiología más frecuente de enfermedad valvular cardíaca, seguida de la etiología degenerativa e infecciosa (endocarditis). Dentro de la enfermedad cardíaca congénita, la válvula aórtica bicúspide es la más frecuente²⁹.

La prevalencia de estenosis aórtica se ha calculado en 0.4% en series que incluyeron 11,911 pacientes; <0.2% antes de los 65 años, con incremento a 1.3% de 65 a 74 años y 2.8% después de los 75 años. A su vez, la prevalencia de insuficiencia aórtica se estima en 0.5% en estudios realizados en EUA. El prolapso mitral se estima con una prevalencia de 2.4% en países industrializados, mientras la estenosis mitral se estima en 0.1% de la población estadounidense²⁸. Hasta el momento no se encuentran estudios poblacionales con criterios ecocardiográficos en población latina.

En Julio de 2011, la FDA da recomendaciones para la realización de ecocardiogramas cada 6 a 12 meses en todos los pacientes que reciben tratamiento con cabergolina, independientemente de su dosis³⁰. En general, se recomienda que previo al inicio de tratamiento con AD se debe tener un

ecocardiograma de base para descartar alteraciones valvulares preexistentes²⁷; en aquellos pacientes con dosis acumulada semanal menor a 2 mg se recomienda la repetición del estudio cada 5 años, sin embargo existe controversia acerca de la necesidad de repetición de estudio debido a la baja incidencia de valvulopatías con dosis acumuladas bajas, con preferencia por la examen físico cardiovascular como procedimiento de tamizaje en la práctica clínica rutinaria. En el caso de dosis acumuladas semanales mayores a 2 mg se recomienda la repetición del ecocardiograma de forma anual, sin necesidad de repetición una vez que se suspende el AD²⁷. Caputo y colaboradores³⁰ recomiendan la examinación clínica de forma anual en todos aquellos pacientes que reciben tratamiento con AD y la realización de ecocardiograma en pacientes que presenten soplo audible en el examen físico, aquellos que han sido tratados con dosis mayores a 3 mg de forma semanal por más de 5 años (aproximadamente 720 mg de dosis acumulada) y para mayores de 50 años que continúan recibiendo tratamiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El prolactinoma es la neoplasia hipofisaria más frecuente en la población general, con un comportamiento habitualmente benigno. La primera opción terapéutica de este tipo de tumores son los agonistas dopaminérgicos; la cabergolina es el más utilizado en nuestra población, con una dosis promedio de 0.25 a 3 mg por semana y duración media de 2 años, con la finalidad de disminuir el riesgo de recurrencia. Ha surgido controversia acerca de su seguridad valvular debido a los reportes de incremento de incidencia de valvulopatías en los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con dosis altas de cabergolina; hasta el momento no hay evidencia que muestre estos efectos adversos en la población con prolactinoma y uso crónico de cabergolina. Sin embargo, por la naturaleza de los pacientes tratados en la clínica de Prolactinoma, el tratamiento puede prolongarse a lo largo de toda la vida. En la actualidad, no se cuenta con información acerca de la prevalencia de valvulopatías en población mexicana que utiliza cabergolina como tratamiento

primario de prolactinoma; sin embargo, estos hallazgos podrían ser considerados modificadores de riesgo cardiovascular, incrementando la morbi-mortalidad de nuestra población.

JUSTIFICACIÓN

En la clínica de prolactinoma del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se atiende a más de 500 pacientes con el diagnóstico de prolactinoma en diferentes fases del manejo de la enfermedad que han sido tratados con cabergolina, con una duración promedio mayor a 24 meses por la naturaleza de estos pacientes que fueron referidos a un tercer nivel de atención, con características específicas como son macroprolactinoma, prolactinoma gigantes, microprolactinomas resistentes a tratamiento, agresivos, asociados a síndromes endocrinológicos, entre otros. Por tanto, es importante evaluar la seguridad cardiovascular del tratamiento primario que reciben nuestros pacientes, ya que en la mayoría de los casos no puede ser discontinuado, así como la necesidad de evaluación ecocardiográfica periódica a largo plazo. En el caso de detección de valvulopatía asociada al uso de cabergolina, es importante el envío de los pacientes a una evaluación cardiológica integral así como la consideración de otras modalidades terapéuticas (radioterapia, cirugía) según el contexto del paciente. La detección temprana de valvulopatías asociadas al uso de cabergolina puede tener un impacto positivo sobre la morbi-mortalidad, ya que la suspensión o cambio de terapéutica puede ocasionar regresión de los cambios, y por tanto mejorar el pronóstico.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- Pregunta principal
 - ¿Cuál es la prevalencia de valvulopatías en pacientes con prolactinoma tratados crónicamente con cabergolina?
- Preguntas secundarias
 - ¿Cuál es la valvulopatía más frecuente en pacientes tratados con cabergolina?

- ¿Cuál es la dosis acumulada de cabergolina que se asocia con la presencia de valvulopatías?
- ¿Cuál es el tiempo de tratamiento que se asocia con la presencia de valvulopatías cardíacas?

HIPÓTESIS

Los pacientes con prolactinoma tratados crónicamente con CBG tendrán una prevalencia mayor de valvulopatía cardíaca que los sujetos sanos evaluados como controles.

OBJETIVOS

- General:
 - Estimar la prevalencia de valvulopatías cardíacas en pacientes que toman cabergolina para el tratamiento de prolactinoma en relación con su dosis acumulada.
- Secundarios
 - Describir cual es la válvula más afectada en usuarios de cabergolina
 - Evaluar la asociación entre la dosis acumulada de cabergolina y la presencia de valvulopatías
 - Evaluar la asociación entre el tiempo de tratamiento con cabergolina y la presencia de valvulopatías.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

- Por finalidad: analítico
- Por la maniobra del investigador: observacional
- Por el número de mediciones: transversal
- Por la recolección de datos: prolectivo
- Por institución: unicéntrico

Universo de trabajo. Pacientes del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Clínica de Prolactinoma.

Población blanco. Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de prolactinoma, atendidos en la Clínica de Prolactinoma del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

Población de estudio. Pacientes con diagnóstico de prolactinoma tratados con cabergolina por más de 2 años.

CRITERIOS DEL ESTUDIO

Criterios de selección

- Pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de prolactinoma y en tratamiento crónico con cabergolina (mayor a 2 años).
- Pacientes que aceptaron participar y firmaron el consentimiento informado.

Criterios de no inclusión

- Pacientes que no aceptaron participar en el estudio.
- Pacientes con diagnóstico de prolactinoma y antecedente de síndrome isquémico coronario agudo, síndrome isquémico coronario crónico, reemplazo valvular, valvulopatías secundarias a fiebre reumática diagnosticadas con anterioridad a este estudio.
- Pacientes con diagnóstico de adenoma hipofisario cosecretor de hormona del crecimiento y prolactina.
- Pacientes con hiperprolactinemia de origen no tumoral.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Tamaño de muestra

Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de prolactinoma y uso de cabergolina mayor a 2 años, que cumplieron los criterios de inclusión y que no tuvieron los criterios de eliminación. Se hizo un muestreo por conveniencia de los casos disponibles. Se realizó un cálculo de muestra de acuerdo a la información vertida en el trabajo de Halperin³⁰ *et al* con la cual se realizó una diferencia de proporciones³², obteniendo una N de 35 pacientes por grupo; sin embargo por cuestiones logísticas se obtuvo una muestra de 34 casos y 36 controles.

$$N = \frac{[Z\alpha\sqrt{2\cdot P\cdot(1-P)} + Z\beta\sqrt{P1\cdot(1-P1)+P2\cdot(1-P2)}]^2}{(P1-P2)^2}$$

$$\alpha=0.05 \therefore Z\alpha=1.645$$

$$\beta=0.8 \therefore Z\beta=0.842$$

Halperin et al, 2012.

$$P1 = 0.14$$

$$P2 = 0.40$$

$$P = (0.14+0.4/2) = 0.27$$

$$P1-P2 = 0.14-0.4 = -0.26$$

$$N = [1.645 \sqrt{2\cdot 0.27\cdot(1-0.27)} + 0.842 \sqrt{0.14(1-0.14)+0.4(1-0.4)}]^2 / (-0.26)^2$$

$$N = 35$$

Tipo de muestreo

No probabilístico de todos los pacientes que presentaron criterios de elegibilidad. Previa firma de consentimiento informado (anexo 1) se enviaron a realización de ecocardiograma transtorácico. La información del paciente y del estudio ecocardiográfico se obtuvieron del expediente físico o electrónico, y se vertieron en la hoja de recolección de datos (anexo 2).

PROCEDIMIENTOS

- De los pacientes subsecuentes de la clínica de Prolactinoma del Hospital de Especialidades CMN SXXI que acudieron a consulta médica en el período de diciembre 2021 a abril 2022, se seleccionaron a aquellos que se encontraban en tratamiento con cabergolina (al menos 2 años de uso) y que cumplían con los criterios de selección y no contaban con criterios de no selección.
- Al término de la consulta, se invitó de forma individual a los pacientes a participar en el estudio, mencionando riesgo y beneficios de este, así como las intervenciones a realizar (ECOTT). Se les indicó que se obtendría información de su expediente clínico y expediente de la clínica de prolactinomas, la cual fue manejada de forma confidencial y sólo fue utilizada por los investigadores involucrados en el estudio.
- Se otorgó a cada paciente una solicitud para realización de Ecocardiograma transtorácico en el servicio de Cardiología de nuestro hospital, donde se agendó una cita y se dieron instrucciones para la realización de dicho estudio.

La información necesaria para el presente estudio se obtuvo del expediente electrónico y/o físico en el período de diciembre 2021 a julio 2022 en una hoja de recolección de datos (anexo 2). Dicha información fue registrada en un documento de Excel para su posterior exportación al programa IBM SPSS Statistics 21 para Windows 64 bits y se procedió a su análisis; siempre respetando el principio de confidencialidad.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El propósito final fue establecer diferencias entre la proporción de alteraciones valvulares en sujetos expuestos al uso de cabergolina y sujetos no expuestos.

Se realizó la descripción de las variables de forma apropiada con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con sus características. Un análisis bivariado inicial nos permitió conocer si existían diferencias entre la presencia de alteraciones valvulares entre quienes tienen el antecedente de usar cabergolina y quienes no (grupo control de sujetos sanos). Posteriormente se realizó un análisis de asociación entre estos grupos.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medida	Fuente de información
Variables descriptivas					
Edad	Cuantitativa continua	Tiempo en años a partir del nacimiento	Tiempo de vida desde el nacimiento	Años	Expediente
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Característica biológica que permite clasificar a los seres humanos en hombres o mujeres	Género al que pertenece el paciente	Masculino/Femenino	Expediente
Variables independientes					
NOMBRE	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDIDA	FUENTE DE INFORMACIÓN
Dosis acumulada de cabergolina	Cuantitativa continua	Dosis absorbida por un individuo en un periodo de tiempo.	Suma de la dosis que ha recibido desde el inicio de tratamiento con cabergolina hasta el momento del estudio; se calculará con la fórmula: dosis semanal acumulada x 52 x años en tratamiento. 52 son las semanas transcurridas en 1 año.	Mg	Expediente

Duración de la terapia con cabergolina	Cuantitativa	Tiempo que ha transcurrido desde el inicio del tratamiento.	Tiempo transcurrido desde la primer toma de cabergolina hasta el momento del estudio	Meses	Expediente
Variables dependientes					
NOMBRE	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDIDA	FUENTE DE INFORMACIÓN
Insuficiencia valvular mitral	Cualitativa	Incapacidad del aparato valvular para coaptar adecuadamente, permitiendo el flujo retrógrado de sangre.	Detección de un flujo anormal durante la sístole ventricular localizado en la cavidad auricular izquierda cuando se analiza con Doppler continuo en el ECOTT	ECOTT - Descripción	ECOTT
Insuficiencia valvular aórtica	Cualitativa	Incapacidad del aparato valvular para coaptar adecuadamente, permitiendo el flujo retrógrado de sangre	Observación de un jet de regurgitación que se adentra con mayor o menor intensidad en la cavidad ventricular izquierda en el Doppler.	ECOTT – Descripción	ECOTT
Insuficiencia valvular pulmonar	Cualitativa	Incapacidad del aparato valvular para coaptar adecuadamente, permitiendo el flujo retrógrado de sangre		ECOTT - Descripción	ECOTT
Insuficiencia valvular tricuspídea	Cualitativa	Incapacidad del aparato valvular para coaptar adecuadamente, permitiendo el flujo retrógrado de sangre		ECOTT – Descripción	ECOTT
Estenosis valvular mitral	Cuantitativa	Estrechamiento del aparato valvular mitral, que impide el adecuado flujo de sangre	Se define por el área valvular. Mitral: Ligera:> 2 cm2 Ligero-moderado: 1.5-2.0 cm2 Moderado: 1.0-1.5 cm2 Severo: <1.0 cm2	ECOTT – cm2	ECOTT

Estenosis valvular aórtica	Cuantitativa	Estrechamiento del aparato valvular aórtico, que impide el adecuado flujo de sangre	Se define y clasifica por el área valvular. Leve: >1.5 cm ² Moderada: 1.0-1.5 cm ² Severa: <1 cm ²	ECOTT – cm ²	ECOTT
Estenosis valvular pulmonar	Cuantitativa	Estrechamiento del aparato valvular pulmonar, que impide el adecuado flujo de sangre	Se define y clasifica por el área valvular. Leve: >1.5 cm ² Moderada: 1.0-1.5 cm ² Severa: <1 cm ²	ECOTT – cm ²	ECOTT
Estenosis valvular tricuspídea	Cuantitativa	Estrechamiento del aparato valvular tricuspídeo, que impide el adecuado flujo de sangre	Se define por el gradiente transvalvular medio (GTM) Ligera: GTM < 3mmHg Moderada: GTM= 3-6 mmHg Severa: >6 mmHg	ECOTT – GTM	ECOTT
Engrosamiento valvular	Cuantitativa	Incremento del diámetro de las valvas componentes de una válvula	Engrosamiento > 5 mm en valvas o anillo	ECOTT - mm	ECOTT

RECURSOS

El ecocardiograma fue realizado en el servicio de cardiología de nuestra unidad, tanto para los casos como para los controles en el período de diciembre de 2021 a julio de 2022. El HE CMN SXXI IMSS cuenta con los recursos humanos y la infraestructura necesaria para llevar a cabo el análisis propuesto por el presente estudio; asimismo los investigadores cuentan con la experiencia clínica y de investigación para realizar estos estudios hasta su publicación. No se requirieron recursos adicionales a los ya existentes.

ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo presente estuvo apegado a los lineamientos establecidos en la Declaración mundial de Helsinki y sus últimas enmiendas; así mismo se apegará al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación.

Riesgo de la investigación: De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, título segundo, capítulo I, artículo 17, esta investigación se consideró con riesgo mínimo, por la realización de exámenes diagnósticos no invasivos que no requieren radiación o uso de anestésicos, medicamentos y medios de contraste.

Posibles beneficios: El beneficio principal fue la detección oportuna de alteraciones cardíacas estructurales (valvulopatías) asociadas al uso de cabergolina; así como su referencia al servicio correspondiente.

Balance riesgo/beneficio: el balance se vió inclinado hacia el beneficio, por la detección oportuna de valvulopatías asociadas a un tratamiento necesario para una patología específica. El riesgo no se vió incrementado ya que el tratamiento no fue modificado por motivo de este estudio.

Confidencialidad: los datos que se recabaron en este estudio fueron manejados por medio de clave numérico, sin posibilidad de identificar a cada sujeto del estudio. Los datos que fueron vertidos en la base de datos, por contener información confidencial, únicamente fue manejada por el alumno y sus tutores.

Consentimiento informado: al ser una investigación con riesgo mínimo, se requirió la obtención de consentimiento informado para la realización del estudio diagnóstico (ECOTT) así como para la obtención de datos contenidos en el expediente de los pacientes.

Conflicto de intereses: no existió conflicto de interés dentro del equipo de colaboradores.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 69 personas, 34 en el grupo tratado crónicamente con CBG y 35 en el grupo control. Todos los pacientes incluidos en el grupo de tratamiento tuvieron el diagnóstico de macroprolactinoma, con una mediana de tamaño tumoral de 23 mm (RIC 16-31). La mediana de la edad al momento del estudio fue de 45 años (RIC 31-54), con un rango de 22-71 años. Se encontró

una ligera predominancia del sexo masculino (56%). La media de tiempo de tratamiento fue de 6 años (RIC 4-12 años), con un rango de 2-23 años; mientras que la dosis acumulada de cabergolina tuvo una mediana de 446 mg (RIC 306-1133) con un rango de 153-3366 mg.

En los controles se obtuvo una mediana de edad al momento del estudio de 43 años (RIC 30-53) con un rango de 19 a 77 años; la distribución por sexo tuvo una ligera predominancia femenina (54%).

Tabla 1. Características generales de la población estudiada.

	Casos (N=34)	Controles (N=35)	P
Edad (años)	Mediana 45 RIC 31-54 Rango 22-71	Mediana 43 RIC 30-53 Rango 19-77	0.719*
Sexo	Mujer 15 (44.1%) Hombre 19 (55.9%)	Mujer 19 (54.3%) Hombre 16 (45.7%)	0.652**
Tiempo de tratamiento (años)	Mediana 6 RIC 4-12 Rango 2-23	No aplica	----
Dosis acumulada de CBG (mg)	Mediana 446 RIC 306-1133 Rango 153-3366	No aplica	----
Tamaño tumoral -Eje mayor- (mm)	Mediana 23 IRC 16-31 Rango 14-53	No aplica	----

*Prueba U de Mann-Whitney. **X²

En los pacientes con tratamiento con cabergolina, se encontró una prevalencia de insuficiencia aórtica del 8.8% (3/34), insuficiencia mitral 44.11% (15/34), insuficiencia tricuspídea 61.76% (21/34) e insuficiencia pulmonar 2.94% (1/34); todos estos hallazgos fueron reportados como ligeros y sin relevancia clínica. Respecto a otras lesiones valvulares (estenosis, engrosamiento) no se reportó ningún caso.

En el grupo de los controles, se reportó una prevalencia de insuficiencia aórtica de 8.57% (3/35), insuficiencia mitral 42.85% (15/35), insuficiencia tricuspídea de 62.85% (22/35) e insuficiencia pulmonar de 14.28% (5/35), las cuales fueron reportadas como ligeras y sin significancia clínica, y en un paciente se reportó insuficiencia tricuspídea moderada (2.85%). No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Tabla 2. Prevalencia de patología valvular*.

	IA	IM	IT	IP
Casos	Ligera 3/34 (8.8%)	Ligera 15/34 (44.11%)	Ligera 21/34 (61.76%)	Ligera 1/34 (2.94%)
Controles	Ligera 3/35 (8.57%)	Ligera 15/35 (42.85%)	Ligera 22/35 (62.85%) Moderada 1/35 (2.85%)	Ligera 5/35 (14.28%)
p**	1.0	1.0	0.82	0.198

*No se encontró ningún caso de estenosis aórtica, mitral, tricuspídea y pulmonar, así como ningún caso de engrosamiento valvular. ** Obtenidas con χ^2 IA= insuficiencia aórtica, IM=insuficiencia mitral, IT=insuficiencia tricuspídea, IP= insuficiencia pulmonar.

DISCUSIÓN

El presente estudio fue diseñado para determinar la prevalencia de valvulopatías en pacientes crónicamente tratados con cabergolina, así como su posible asociación con el tiempo de uso y dosis acumulada.

Tras la revisión de la literatura disponible a la fecha, no se ha encontrado una clara asociación entre valvulopatías y pacientes tratados con cabergolina en el contexto de prolactinoma, donde las dosis acumuladas tienden a ser menores que en otras patologías. En un estudio por Colao¹⁴ y colaboradores, donde se analizaron 50 pacientes (44 mujeres) y 50 controles sanos, con media de dosis acumulada de cabergolina de 280 mg (32-1938 mg) y duración de tratamiento de más de 60 meses (68%), se encontró una prevalencia de insuficiencia tricuspídea moderada de 54% en pacientes tratados, sin cambios morfológicos en la válvula. Kars¹⁵ y colaboradores analizaron 78 pacientes con prolactinoma (edad media 47 años) en tratamiento con CBG por al menos 1 año (media 8 años) y 78 controles, encontrando una prevalencia de insuficiencia tricuspídea leve en 41% de los tratados vs 26% de controles, sin encontrar relación entre la dosis acumulada de CBG y la presencia de insuficiencia valvular leve, moderada o severa. En un metaanálisis donde se incluyeron 76 estudios¹⁶, con pacientes en tratamiento con cabergolina por más de 6 meses, se observó más insuficiencia tricuspídea (OR 3.74, 95% IC, 1.79-7.8, $p < 0.001$) en los pacientes tratados con cabergolina comparado con controles sanos; sin embargo, ninguno de los pacientes obtuvo el diagnóstico como resultado de sintomatología cardiovascular.

Los resultados de este estudio no muestran diferencia entre las prevalencias y tipo de valvulopatías encontrados en los que reciben tratamiento con cabergolina y pacientes sanos. Estos datos deben ser interpretados con precaución, ya que dentro de las limitaciones del presente estudio se encuentra el sesgo de selección al tratarse pacientes en seguimiento en un tercer nivel de atención, lo cuales en su mayoría presentan prolactinomas de gran tamaño o bien, han requerido dosis

mayores a las habituales de cabergolina para mantener el control y por lo tanto discontinuar el tratamiento con cabergolina no es factible. Por otra parte, el tamaño de la muestra no es tan grande como en otros estudios presentados, y a su vez, no se cuenta con un estudio de ecocardiografía basal previo al inicio del tratamiento. Sin embargo, dentro de las fortalezas que encontramos se encuentra el tipo de población evaluada, al tener tiempos tan prolongados de tratamiento como 23 años y dosis acumuladas tan altas como 3366 mg, ambas características difíciles de encontrar en la práctica clínica habitual o en centros de atención que no son de referencia. Todos los estudios ecocardiográficos fueron realizados por el mismo médico, tanto los casos como los controles, por los cuales no existe sesgo de observador.

CONCLUSIONES

En este trabajo se ha analizado la relación entre el uso crónico de CBG (definido como mayor a 2 años) y la prevalencia de valvulopatías, comparando la prevalencia de estas en una población sin tratamiento con dicho fármaco. Contrario a nuestra hipótesis inicial, en la cual esperábamos encontrar una mayor prevalencia de valvulopatías en los pacientes tratados crónicamente con CBG, los resultados nos indican que no existe diferencia entre la presencia de valvulopatías entre ellos y la población general, y por tanto no existe relación entre la presencia de valvulopatías, el tiempo y dosis acumulada de CBG.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Halperin Rabinovich, I., Cámara Gómez, R., García Mouriz, M., & Ollero García-Agulló, D. (2013). Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del prolactinoma y la hiperprolactinemia. *Endocrinología Y Nutrición*, 60(6), 308-319.
<https://doi.org/10.1016/j.endonu.2012.11.005>

- 2) Wong, A., Eloy, J., Couldwell, W., & Liu, J. (2015). Update on prolactinomas. Part 1: Clinical manifestations and diagnostic challenges. *Journal Of Clinical Neuroscience*, 22(10), 1562-1567. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.03.058>
- 3) Melgar V., Espinosa, E., Sosa, E., Rangel, MJ., Cuenca, D., Ramírez, C., Mercado, M. (2016) Diagnóstico y tratamiento actual de la hiperprolactinemia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 54(1):111-21.
- 4) Wong, A., Eloy, J., Couldwell, W., & Liu, J. (2015). Update on prolactinomas. Part 2: Treatment and management strategies. *Journal Of Clinical Neuroscience*, 22(10), 1568-1574. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.03.059>
- 5) Del Dotto P, Bonuccelli U. (2003), Clinical pharmacokinetics of cabergoline. *Clin Pharmacokinet.* 42(7):633-45.
- 6) Melmed, S., Casanueva, F., Hoffman, A., Kleinberg, D., Montori, V., Schlechte, J., & Wass, J. (2011). Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(2), 273-288. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692>
- 7) Teixeira, M., Souteiro, P., & Carvalho, D. (2017). Prolactinoma management: predictors of remission and recurrence after dopamine agonists withdrawal. *Pituitary*, 20(4), 464-470. <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0806-x>
- 8) Colao, A., Di Sarno, A., Guerra, E., Pivonello, R., Cappabianca, P., & Caranci, F. et al. (2007). Predictors of remission of hyperprolactinaemia after long-term withdrawal of cabergoline therapy. *Clinical Endocrinology*, 67(3), 426-433. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02905.x>
- 9) Barber, T., Kenkre, J., Garnett, C., Scott, R., Byrne, J., & Wass, J. (2011). Recurrence of hyperprolactinaemia following discontinuation of dopamine agonist therapy in patients

- with prolactinoma occurs commonly especially in macroprolactinoma. *Clinical Endocrinology*, 75(6), 819-824. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04136.x>
- 10) Espinosa, E., Sosa, E., Mendoza, V., Ramírez, C., Melgar, V., & Mercado, M. (2015). Giant prolactinomas: are they really different from ordinary macroprolactinomas?. *Endocrine*, 52(3), 652-659. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0791-7>
- 11) Espinosa-Cárdenas, E., Sánchez-García, M., Ramírez-Rentería, C., Mendoza-Zubieta, V., Sosa-Eroza, E., & Mercado, M. (2020). High biochemical recurrence rate after withdrawal of cabergoline in prolactinomas: is it necessary to restart treatment?. *Endocrine*, 70(1), 143-149. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02388-0>
- 12) Schade, R., Andersohn, F., Suissa, S., Haverkamp, W., & Garbe, E. (2007). Dopamine Agonists and the Risk of Cardiac-Valve Regurgitation. *New England Journal Of Medicine*, 356(1), 29-38. <https://doi.org/10.1056/nejmoa062222>
- 13) Zanettini, R., Antonini, A., Gatto, G., Gentile, R., Tesei, S., & Pezzoli, G. (2007). Valvular Heart Disease and the Use of Dopamine Agonists for Parkinson's Disease. *New England Journal Of Medicine*, 356(1), 39-46. <https://doi.org/10.1056/nejmoa054830>
- 14) Colao, A., Galderisi, M., Di Sarno, A., Pardo, M., Gaccione, M., & D'Andrea, M. et al. (2008). Increased Prevalence of Tricuspid Regurgitation in Patients with Prolactinomas Chronically Treated with Cabergoline. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(10), 3777-3784. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1403>
- 15) Kars, M., Delgado, V., Holman, E., Feelders, R., Smit, J., & Romijn, J. et al. (2008). Aortic Valve Calcification and Mild Tricuspid Regurgitation But No Clinical Heart Disease after 8 Years of Dopamine Agonist Therapy for Prolactinoma. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(9), 3348-3356. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2658>

- 16) Stiles, C., Tetteh-Wayoe, E., Bestwick, J., Steeds, R., & Drake, W. (2018). A Meta-Analysis of the Prevalence of Cardiac Valvulopathy in Patients With Hyperprolactinemia Treated With Cabergoline. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(2), 523-538. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01071>
- 17) Khare, S., Lila, A., Patil, R., Phadke, M., Kerkar, P., Bandgar, T., & Shah, N. (2017). Long-term cardiac (valvulopathy) safety of cabergoline in prolactinoma. *Indian Journal Of Endocrinology And Metabolism*, 21(1), 154. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.196010>
- 18) Córdoba-Soriano, J., Lamas-Oliveira, C., Hidalgo-Olivares, V., Tercero-Martínez, A., Barambio-Ruíz, M., & Salas-Nieto, J. (2013). Afección valvular cardiaca por dosis bajas de cabergolina en pacientes hiperprolactinémicos. *Revista Española De Cardiología*, 66(5), 410-412. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2012.10.020>
- 19) Budayr, A., Tan, T., Lo, J., Zaroff, J., Tabada, G., Yang, J., & Go, A. (2020). Cardiac valvular abnormalities associated with use and cumulative exposure of cabergoline for hyperprolactinemia: the CATCH study. *BMC Endocrine Disorders*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12902-020-0507-8>
- 20) Drake, W., Stiles, C., Howlett, T., Toogood, A., Bevan, J., & Steeds, R. (2014). A Cross-Sectional Study of the Prevalence of Cardiac Valvular Abnormalities in Hyperprolactinemic Patients Treated With Ergot-Derived Dopamine Agonists. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(1), 90-96. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2254>
- 21) Lancellotti, P., Livadariu, E., Markov, M., Daly, A., Burlacu, M., & Betea, D. et al. (2008). Cabergoline and the risk of valvular lesions in endocrine disease. *European Journal Of Endocrinology*, 159(1), 1-5. <https://doi.org/10.1530/eje-08-0213>
- 22) Elenkova, A., Shabani, R., Kalinov, K., & Zacharieva, S. (2012). Increased prevalence of subclinical cardiac valve fibrosis in patients with prolactinomas on long-term bromocriptine

- and cabergoline treatment. *European Journal Of Endocrinology*, 167(1), 17-25.
<https://doi.org/10.1530/eje-12-0121>
- 23) Stiles, C., Lloyd, G., Bhattacharyya, S., Steeds, R., Boomla, K., Bestwick, J., & Drake, W. (2020). Incidence of Cabergoline-Associated Valvulopathy in Primary Care Patients With Prolactinoma Using Hard Cardiac Endpoints. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106(2), e711-e720. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa882>
- 24) Auriemma, R., Pivonello, R., Perone, Y., Grasso, L., Ferreri, L., Simeoli, C., Iacuniello, D., Gasperi, M. and Colao, A., (2013). Safety of long-term treatment with cabergoline on cardiac valve disease in patients with prolactinomas. *European Journal of Endocrinology*, 169(3), pp.359-366.
- 25) Caputo, C., Prior, D., & Inder, W. (2018). The Third Case of Cabergoline-Associated Valvulopathy: The Value of Routine Cardiovascular Examination for Screening. *Journal Of The Endocrine Society*, 2(8), 965-969. <https://doi.org/10.1210/js.2018-00139>
- 26) Elangbam, C. (2010). Drug-induced Valvulopathy: An Update. *Toxicologic Pathology*, 38(6), 837-848. <https://doi.org/10.1177/0192623310378027>
- 27) Steeds, R., Stiles, C., Sharma, V., Chambers, J., Lloyd, G., & Drake, W. (2019). Echocardiography and monitoring patients receiving dopamine agonist therapy for hyperprolactinaemia: A joint position statement of the British Society of Echocardiography, the British Heart Valve Society and the Society for Endocrinology. *Clinical Endocrinology*, 90(5), 662-669. <https://doi.org/10.1111/cen.13940>
- 28) Lung, B., & Vahanian, A. (2014). Epidemiology of Acquired Valvular Heart Disease. *Canadian Journal Of Cardiology*, 30(9), 962-970. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.03.022>

- 29) Coffey, S., Roberts-Thomson, R., Brown, A., Carapetis, J., Chen, M., & Enriquez-Sarano, M. et al. (2021). Global epidemiology of valvular heart disease. *Nature Reviews Cardiology*, 18(12), 853-864. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00570-z>
- 30) Caputo, C., Prior, D., & Inder, W. (2015). The need for annual echocardiography to detect cabergoline-associated valvulopathy in patients with prolactinoma: a systematic review and additional clinical data. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 3(11), 906-913. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(14\)70212-8](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(14)70212-8)
- 31) Halperin, I., Aller, J., Varela, C., Mora, M., Abad, A., & Doltra, A. et al. (2012). No clinically significant valvular regurgitation in long-term cabergoline treatment for prolactinoma. *Clinical Endocrinology*, 77(2), 275-280. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04349.x>

BIBLIOGRAFÍA

- 32) Argimón-Pallás, Josep, Jiménez-Villa, Josep (2019). Tamaño de la muestra. *Métodos de investigación clínica y epidemiológica* (5ta ed., pp.314-339). Editorial Elsevier

ANEXOS

Anexo 1. Carta de consentimiento informado.

Ciudad de México a _____ de _____ de 2022.

Nombre del estudio: **PREVALENCIA DE VALVULOPATÍAS EN PACIENTES CON PROLACTINOMA TRATADOS CRÓNICAMENTE CON CABERGOLINA**

Usted está siendo invitado a participar en este estudio debido a que es un paciente regular de la Clínica de Prolactinomas de este Hospital. La razón por la que estamos realizando este estudio es porque los pacientes con prolactinoma en tratamiento crónico con cabergolina podrían presentar alteraciones en las estructuras dentro del corazón que se encargan de guiar de manera adecuada los flujos de sangre (que se llaman válvulas cardiacas), estas alteraciones no son graves y en muchos otros estudios no se han encontrado. Por esta razón queremos estudiar a los numerosos pacientes que usan este tratamiento y nos interesa tener más información médica al respecto de usted y su enfermedad para poder entender mejor este fenómeno. Consideramos que la información que podemos obtener del estudio de nuestros pacientes como usted podría ser de gran valor.

En caso de que usted acepte, esta participación consta de los siguiente:

1. Permitir obtener la información de su expediente y durante las consultas de seguimiento relacionada a su diagnóstico, sus estudios realizados durante su seguimiento y los aspectos relacionados al motivo por el cual está usted en vigilancia en este hospital para poder ingresarla a una lista de pacientes con características similares.
2. Permitir que le hagamos un ecocardiograma transtorácico que consiste en la realización de un estudio de ultrasonido del corazón para valorar su morfología y su funcionamiento. Para su realización se aplica un transductor sobre su pecho, no se requiere la administración de medicamentos o anestesia o alguna preparación específica para el estudio.

En caso de que acepte, usted no será sometido a ningún riesgo adicional por participar en este estudio. Se solicitará la realización de un ecocardiograma transtorácico en el servicio de cardiología de nuestra unidad, para el cual se le programará una cita. No tendrá ningún retraso o modificación en el proceso de manejo de su enfermedad. Usted continuará con su tratamiento y citas normalmente programadas.

Usted no tendrá ningún beneficio directo al participar en este estudio, en caso de que se identifique alguna alteración estructural de su corazón será canalizado al servicio de cardiología de esta Unidad para su diagnóstico y tratamiento.

Los resultados de este estudio contribuirán al mejor entendimiento de este fenómeno y es poco probable que de sus resultados se originen cambios en el tratamiento habitual de los pacientes con prolactinoma, sin embargo permitirá entender mejor el manejo integral de la enfermedad.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Usted puede decidir en cualquier momento retirarse del estudio sin que esto afecte de ninguna manera la atención médica o quirúrgica dentro del Hospital de Especialidades. Usted puede tomarse todo el tiempo necesario para leer y comprender este consentimiento, si tiene alguna duda siéntase en la libertad de preguntar todo lo que considere apropiado. Una vez que estén resueltas sus dudas, marque por favor abajo el recuadro que describa su decisión.

SI ACEPTO PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

NO ACEPTO PARTICIPAR EN E ESTUDIO

Toda su información, incluyendo su identidad, será guardada de forma confidencial y se identificará únicamente por medio de claves en nuestra base de datos. Las únicas personas autorizadas para acceder a la información, son el Dr. Ernesto Sosa Eroza, el Dr. Oscar Orihuela Rodríguez, la Dra. Patsy Etual Espinosa Cárdenas, la Dra. Perla Michelle Retana Torres y la Dra. Guadalupe Vargas Ortega. La información no será transferida a otras personas ni comercializada de ninguna manera.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: Dr. Ernesto Sosa Eroza (investigador principal) Tel 556276900 ext 21551

Colaboradores: Dra. Perla Michelle Retana Torres, Dra. Patsy Etual Espinosa Cárdenas, Dr. Óscar Orihuela Rodríguez, Dra. Guadalupe Vargas Ortega, en los mismos teléfonos, en el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades de la UMAE Siglo XXI, IMSS con dirección Av. Cuauhtémoc #330, Col. Doctores, Del Cuauhtémoc, México DF, CP 06720, dentro del horario de 8:00-14:00.

También puede dirigir un correo a Ernesto Sosa (esosae@yahoo.com)

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico:

comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Anexo 2. Hoja de recolección de datos

Fecha: _____ Teléfono: _____

Datos personales

Nombre: _____ NSS: _____

Género: M F Edad: _____ Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____ BSA: _____

Dosis acumulada de Cabergolina: _____ Años de tratamiento con CBG: _____

INSUFICIENCIA VALVULAR

Válvula mitral	0	1	2	3	4
Válvula pulmonar	0	1	2	3	4
Válvula tricúspide	0	1	2	3	4
Válvula aórtica	0	1	2	3	4

ESTENOSIS VALVULAR

Válvula mitral	0	1	2	3	4
Válvula pulmonar	0	1	2	3	4
Válvula tricúspide	0	1	2	3	4
Válvula aórtica	0	1	2	3	4

ENGROSAMIENTO VALVULAR: Si ___ (mm) No _____ Válvula(s) afectadas:

COMENTARIOS:

Elaborado por: _____