

## Valvulopatía cardíaca asociada al uso de benfluorex

Josefa Rafel Ribera<sup>a</sup>, Roser Casañas Muñoz<sup>a</sup>, Nuria Anguera Ferrando<sup>a</sup>, Nuria Batalla Sahún<sup>a</sup>, Alberto Castro Cels<sup>b</sup> y Ramon Pujadas Capmany<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicios de Cardiología y <sup>b</sup>Cirugía Cardíaca. Hospital del Sagrado Corazón. Barcelona. España.

Presentamos un caso asociado al tratamiento con benfluorex, con fibrosis tetraavalvular subaguda que inducía intensa regurgitación mitral, aórtica y tricuspídea, además de moderada insuficiencia pulmonar. Las características clínicas, ecocardiográficas e histológicas del cuadro son análogas a las descritas con fenfluramina y dexfenfluramina, por lo que debería añadirse el benfluorex a la lista de fármacos anorexígenos que pueden inducir valvulopatía. La similitud entre la histopatología valvular hallada en los pacientes tratados con estos tres tipos de anorexígenos serotoninérgicos y la asociada al consumo de alcaloides ergotamínicos y a la cardiopatía carcinoide hacen pensar en la existencia de un mecanismo fisiopatológico común y un papel central de la serotonina como mediador de la lesión valvular.

**Palabras clave:** *Fibrosis valvular. Benfluorex. Anorexígenos.*

### Valvular Heart Disease Associated with Benfluorex

We report the first case of valvular heart disease due to benfluorex. A 50-year-old woman who had been taking the anorectic agent benfluorex intermittently for one year developed severe fibrosis and regurgitation of the mitral, aortic and tricuspid valves. Clinical, echocardiographic and histopathological findings were analogous to those reported with fenfluramine and dexfenfluramine. The similarity between the histopathological lesion documented in patients treated with the appetite suppressants fenfluramine, dexfenfluramine and benfluorex and the valvular lesions reported in valve disease associated with ergot alkaloid use and carcinoid heart disease suggest a common pathophysiological mechanism and a central role for serotonin in the development of the disease.

**Key words:** *Valvular fibrosis. Benfluorex. Appetite suppressant.*

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## INTRODUCCIÓN

En 1997 Connolly et al<sup>1</sup> describieron la asociación de valvulopatía cardíaca con el tratamiento combinado con los fármacos anorexígenos fenfluramina y fentermina. La fenfluramina es una amina simpaticomimética cuyo efecto anorexígeno está mediado por la activación de las vías serotoninérgicas cerebrales, promoviendo su liberación, inhibiendo su recaptación y ejerciendo una actividad agonista en los receptores de la serotonina<sup>2</sup>. La fentermina es un agente de acción adrenérgica que interfiere con la degradación pulmonar de serotonina, lo cual explica su asociación con la hipertensión arterial pulmonar primaria<sup>3,4</sup>. Aunque inicialmente el riesgo se atribuyese al efecto sinérgico de la asociación de ambos fármacos<sup>5,6</sup>, posteriormente se describieron casos de

valvulopatía en pacientes tratados exclusivamente con fenfluramina o dexfenfluramina.

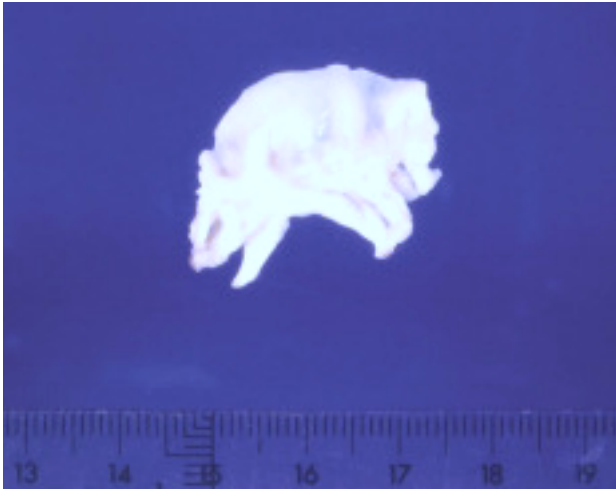
## CASO CLÍNICO

Paciente de 50 años, con revisión cardiológica normal realizada dos años antes. Tras 12 meses de tratamiento intermitente con Modulator<sup>®</sup> (benfluorex)<sup>7</sup> desarrolló disnea de esfuerzo e ingresó por edema agudo de pulmón. La exploración puso de manifiesto ritmo de galope, taquicardia a 100 lat/min con tercer y cuarto ruidos, soplo pansistólico de regurgitación mitral y soplo diastólico de regurgitación aórtica. En la radiografía de tórax se apreciaba ligera cardiomegalia, con signos de edema alveolointersticial. El electrocardiograma era normal, y el ecocardiograma transtorácico evidenció engrosamiento de las 4 válvulas cardíacas, con reducción de su movilidad, intensa regurgitación mitral, aórtica y tricuspídea, con moderada insuficiencia pulmonar. La función biventricular era hiperdinámica y la presión sistólica arterial pulmonar, de 72 mmHg. El análisis, incluyendo la determinación de 5-hidroxiindolacético y el perfil

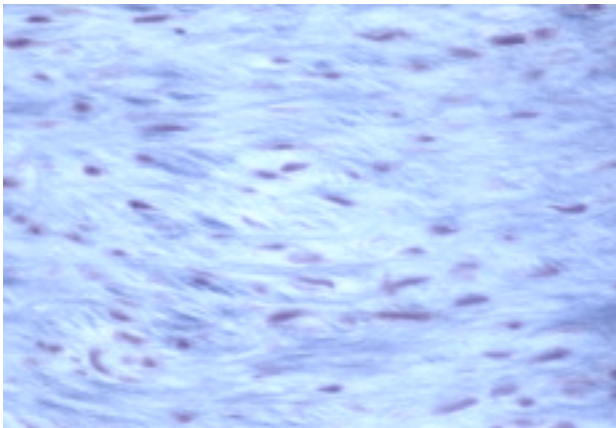
Correspondencia: Dra. J. Rafel Ribera.  
Servicio de Cardiología. Hospital del Sagrado Corazón.  
Viladomat, 288. 08029 Barcelona. España.  
Correo electrónico: jrafelr@airtel.net

Recibido el 9 de enero de 2002.

Aceptado para su publicación el 4 de octubre de 2002.



**Fig. 1.** Válvula mitral recubierta por densa placa fibrosa constituida por miofibroblastos en una matriz de mucopolisacáridos y colágena que no invade ni destruye la arquitectura valvular subyacente, si bien genera retracción del borde libre valvular con la consiguiente disfunción hemodinámica.



**Fig. 2.** Preparación inmunohistoquímica: densa infiltración de miofibroblastos.

inmunológico, fue normal, con hemocultivos negativos. La ecografía abdominal y la coronariografía también fueron normales.

La paciente persistió sintomática pese al tratamiento médico, indicándose recambio valvular mitral y aórtico por prótesis de disco, además de valvuloplastia tricúspide. El aspecto macroscópico de las válvulas cardíacas mostró fibrosis difusa. Había acortamiento de cuerdas mitrales (fig. 1), tricúspide engrosada y retracción de los velos valvulares aórticos. El examen microscópico de las válvulas evidenció la presencia de densas placas fibrosas constituidas por miofibroblastos en una matriz de mucopolisacáridos y colágena, que

producían retracción del endotelio valvular normal (fig. 2). El postoperatorio fue normal, y se dio el alta hospitalaria a la paciente a los 10 días.

## DISCUSIÓN

La lesión histológica descrita es idéntica a la observada en la valvulopatía asociada a los anorexígenos fenfluramina y dexfenfluramina<sup>8-10</sup>, a la enfermedad cardíaca carcinoide<sup>11,12</sup> y a la valvulopatía por alcaloides ergotamínicos<sup>13</sup>. Esto hace pensar en un papel fisiopatológico central de la serotonina en la génesis de estas lesiones valvulares, dada la similitud entre la estructura química de la serotonina, ergotamina y metisergida<sup>13</sup>. El efecto de la fenfluramina, de la dexfenfluramina y del benfluorex sobre la liberación de la serotonina en el cerebro, inhibiendo su reabsorción, así como su efecto sobre la liberación de la serotonina desde los gránulos plaquetarios, sería el mecanismo responsable de la fibroproliferación valvular, considerándose esta hipótesis cada vez más consolidada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997;337:581-8.
2. Mitchell P, Smythe G. Hormonal response to fenfluramine in depressed and control subjects. *J Affect Disord* 1990;19:43-51.
3. Bauer L. Pulmonary hypertension. *Chir Prax* 1978;23:497.
4. Morita T, Mehendale HM. Effects of chlorphentermine and phentermine on the pulmonary disposition of 5-hydroxytryptamine in the rat *in vivo*. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:747-50.
5. Weintraub M. Long-term weight control study: conclusions. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51:642-6.
6. Graham DJ, Green L. Further cases of valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997;337:635.
7. Raynaud PH. Tratamiento del paciente hipertenso, de la hiperlipemia y la diabetes. *Cardiología práctica* 2002;11:37.
8. Kurz X, Van Ermen A. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997;337:1172-3.
9. Melero JM, Rodríguez I, Such M, Porras C, Olalla E, Espinosa JS. Regurgitación valvular causada por fármacos anorexígenos. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:1667-70.
10. Biswas SS, Donovan CL, Forbess JM, Royal SH, Landolfo KP. Valve replacement for appetite suppressant-induced valvular heart disease. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1819-22.
11. Robiolio PA, Rigolin VH, Wilson JS, Harrison JK, Sanders LL, Bashore TM, et al. Carcinoid heart disease. Correlation of high serotonin levels with valvular abnormalities detected by cardiac catheterization and echocardiography. *Circulation* 1995;92:790-5.
12. El-Rassi I, Oroudji M, Tapia M, Depoix JO, Henri I, Cormier B, et al. Cardiopathie carcinoïde. *Arch Mal Coeur* 1998;91:79-82.
13. Robertson JJ. Serotonergic type-2 (5-HT<sub>2</sub>) antagonists: a novel class of cardiovascular drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17(Suppl 5):48-53.