

Introducción al número monográfico

«Corazón y patología extracardíaca»

Francisco García Gallego

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz. Madrid.

El enfoque especializado de la práctica médica ha ido concentrando nuestro campo de actuación, de médico especialista en aparato circulatorio, como no hace muchos años se denominaba nuestro título, al de simplemente cardiólogo. Aún más, el sucesivo, y cada vez más rápido desarrollo tecnológico, ha hecho que surjan subespecialidades en el ámbito de la cardiología, a las que, las nuevas generaciones de médicos cardiólogos, se han adherido con facilidad, queriendo ser ecocardiografistas, hemodinamistas, arritmólogos, especialistas en insuficiencia cardíaca, etc. antes que cardiólogos generales.

No hace falta mucho esfuerzo para comprender que esta progresiva acotación de campos, cada vez más específicos, tiene un límite práctico y conceptual marcado por la clínica. La parte no explica el todo. Ni tampoco la suma simple de las partes explica el comportamiento del todo. Así, por un lado, se entiende la frecuente insatisfacción del enfermo que no encuentra alivio a sus dolencias después de haber recorrido las distintas consultas especializadas afines a su mal. Por otro, la dificultad que el cardiólogo práctico encuentra en la compresión de las dolencias de sus pacientes, si pierde la perspectiva clínica general de su especialidad.

La mayoría de los síntomas atribuidos culturalmente al corazón son inespecíficos, y pueden estar causados por otras enfermedades que son objetivo de otros especialistas. También, cuando intentamos comprender las alteraciones cardiológicas de muchas de las enfermedades sistémicas, desde la sobrecarga que para el corazón supone un estado febril, o una anemia, hasta la especificidad de las manifestaciones cardiológicas, útiles para establecer un diagnóstico y pronóstico, de enfermedades como las vasculitis,

amiloidosis, e incluso otras, más comunes, como el hipertiroidismo o la diabetes necesitamos de una concepción médica general. Cuando constatamos que muchos de los fármacos modernos como IECAS, antagonistas de los ARA II, etc., tan útiles en cardiología, más que un efecto directo sobre el propio corazón lo tienen a mayor escala sobre las arterias y venas. También, otros medicamentos de uso común en nuestras consultas, como antiagregantes plaquetarios, hipolipemiantes, anticoagulantes, antiinflamatorios, etc. ponen a prueba, desde un punto de vista general, nuestros conocimientos y conceptos sobre las cardiopatías, y descubrimos lo pacatos que somos al denominarnos restrictivamente cardiólogos. Por último, cuando el bienestar del paciente se yergue como el obligado centro de nuestra actividad médica, el cardiólogo tiene que echar mano de todas sus habilidades de médico para comprender, curar o aliviar.

La mencionada dualidad, necesaria, consistente en la subespecialización y, a la vez, la aceptación tozuda del hecho clínico global, entrelazado con una concepción general de la enfermedad y, por ende, con el resto de las especialidades médicas, obliga al cardiólogo subespecializado a adquirir una imprescindible formación en medicina interna o general. Algunos de nuestros subespecialistas se han dado cuenta de ello y conscientes de esta situación han añadido el adjetivo «clínico» a su específica parcela, como queriendo indicar que no solo son capaces de manejar una técnica, sino que, también, lo son de tratar al paciente de forma integral (v.g. arritmología clínica).

El objetivo de esta monografía es transitar por los límites de nuestra especialidad que se relacionan con otros campos de la medicina. Explorando las necesida-

des de interconsulta de los cardiólogos con el resto de las especialidades médicas, y desde éstas con la cardiología propiamente dicha. Para esta tarea, y sin ánimo de agotar los temas, hemos tenido la suerte de contar con destacados especialistas tanto del campo de la cardiología como de otras especialidades médicas.

Por último debo agradecer la confianza que, tanto la Junta de la Sociedad Castellana de Cardiología,

como el Editor de Monocardio depositaron en mí al encargarme la coordinación de este número sobre «Corazón y patología extracardíaca». Asimismo, debo expresar mi gratitud al Profesor Ciril Rozman por su colaboración con un magnífico editorial, y a todos los expertos que han sintetizado y hecho manejables campos inmensos de la medicina, además, de cumplir puntualmente con los plazos de entrega de los originales.



Un dilema más para el cardiólogo clínico: ser o no ser internista

C. Rozman

Catedrático de Medicina Interna. Ex Director de la Escuela Profesional de Hematología «Farreras Valentí». Profesor Emérito de la Universidad de Barcelona.

La publicación del presente número monográfico sobre «Corazón y patología extracardíaca» de la Revista «Monocardio» parece constituir una ocasión particularmente idónea para reflexionar brevemente acerca de la relación entre la Cardiología y las diversas Especialidades. Teniendo en cuenta miya antigua y prolongada preocupación por los diversos aspectos de la Medicina Interna, he aceptado gustosamente la invitación del Director de este Número Monográfico Dr. Francisco García Gallego, para escribir el artículo editorial correspondiente.

Cualquier análisis de este tipo debe ir precedido forzosamente de una breve perspectiva histórica. Los dos tercios iniciales del siglo XX se caracterizaron por el enorme prestigio y situación dominante de la Medicina Interna. Los internistas ocupaban los cargos del máximo rango en la Universidad y en los Hospitales, situación que se solía combinar con el papel de consultor del mayor prestigio con el consiguiente triunfo social y económico. En la mitad de la década los años sesenta se inició el proceso de disgregación de la Medicina Interna, de cuyo tronco común surgieron con fuerza diversas subespecialidades, y el lugar de máximo prestigio lo empezaron a ocupar los correspondientes especialistas: cardiólogos, digestólogos, neumólogos, oncólogos, etc. Clásicamente se habían distinguido en este terreno dos clases de profesionales: especialistas de medicina interna general y los especialistas en alguna rama de la Medicina Interna, o internistas subespecializados. Se asumía que ambos

tipos de profesionales pertenecían al tronco común de la Medicina Interna. Actualmente, ello no es así, pues numerosos cardiólogos, digestólogos, neumólogos y otros miembros de la Especialidades Médicas ya no se consideran internistas ni son considerados así por los internistas generales. Esta evolución histórica ha ido acompañada de relaciones conflictivas entre los distintos profesionales, las cuales han sido particularmente ostensibles en los hospitales universitarios degenerando en luchas de poder por la posesión territorial o por las áreas de influencia. Los conflictos se generaban con frecuencia por no deslindar de forma idónea las funciones asistencial, docente e investigadora que se desempeñaban.

En las próximas líneas me voy a centrar únicamente en la relación entre la Cardiología y la Medicina Interna en los aspectos asistenciales. Una de las primeras cuestiones que deberíamos responder es la siguiente: ¿Es la Cardiología una subespecialidad de la Medicina Interna? En EEUU de Norteamérica, país al que se tiende a emular como paradigma de todo lo moderno y avanzado, es indudablemente así. Analizando el organismo que certifica la competencia profesional de diversos especialistas en el área médica, es decir, el «American Board of Internal Medicine», este incluye bajo el epígrafe de «Subspecialties» junto a otras, la Cardiología. Pero he conocido a especialistas a quienes el prefijo «sub» les molestaba profundamente como si les degradase a un estadio inferior y preferían el término de superespecialistas. Es proba-

ble que a alguno de ellos les influyese todavía la reminiscencia histórica de subordinación jerárquica del especialista frente al internista general de las épocas antiguas. Si nos atenemos a lo que marca el correspondiente organismo español, es decir, el Consejo Nacional de Especialidades, podemos advertir que no existe desde el punto de vista estricto ningún vínculo entre la Medicina Interna y la Cardiología, ni tampoco entre la Medicina Interna y otras Especialidades Médicas, pues las Comisiones de cada especialidad son totalmente independientes. Con todo, profundizando en los programas de formación de distintos especialistas, cabe percatarse, de que la Cardiología está más cercana a la Medicina Interna que a la Traumatología, por ejemplo. En efecto, la Cardiología pertenece al grupo de las llamadas especialidades médicas –no quirúrgicas– en cuya formación se requiere lógicamente un período de estancia en diversas áreas de la Medicina Interna, sea general o especializada. Como defendía hace mucho años, lo ideal sería –si no fuera engoroso– que los distintos profesionales del ámbito de la Medicina Interna se denominasen internista general, internista-cardiólogo, internista-neumólogo, etc. Actualmente, en pleno auge de la autosuficiencia de las especialidades médicas y del olvido de la pertenencia a un tronco común, una propuesta de estas características noaría tildada tan sólo de engorrosa, sino por muchos como inaceptable e incluso ofensiva.

Probablemente, para enfocar de forma más idónea este problema, es mejor abandonar todas las referencias a las estructuras legales y organismos correspondientes, así como olvidarnos de las cuestiones semánticas para preguntarnos: ¿Qué espera la población atendida de los profesionales que forman parte del sistema sanitario? Lo idóneo es que el paciente reciba una asistencia basada en la aproximación integral, es decir, no sólo como un organismo portador de alteraciones en uno o varios aparatos y sistemas, sino como un ser humano, dotado de sentimientos y de un psiquismo que le es propio, y con unas características biográficas que le tienen inmerso en unas circunstancias sociales determinadas. Tal asistencia integral debe considerar, pues, todas las vertientes bio-psico-sociales. Pero incluso centrándonos tan sólo en los aspectos

biológicos de la persona enferma, sin atender a los importantísimos componentes psicológicos y sociales del paciente, también se requiere un notable grado de integración. En efecto, al igual que el organismo sano no es una pura aposición de los diversos aparatos y sistemas, también en la enfermedad existen innumerables relaciones entre las diversas alteraciones orgánicas. Y ello es particularmente cierto en los estados de multimorbilidad, cada vez más frecuentes a medida que aumenta la edad de la población general.

¿Hasta qué punto el cardiólogo está preparado para ofrecer a sus pacientes una asistencia como la que se señala en el párrafo anterior? En la Cardiología se ha operado una evolución histórica parecida a la experimentada por la Medicina Interna. Al igual que de la Medicina Interna General han surgido las Especialidades Médicas, al lado del Cardiólogo General ya se reconocen algunos profesionales específicamente entrenados en alguna rama más reducida de la Cardiología. En EEUU de Norteamérica, después de haber superado el «Subspecialty Board on Cardiovascular Disease», el cardiólogo puede acceder a programas de formación adicional en «Clinical Cardiac Electrophysiology» y «Interventional Cardiology», respectivamente. La Electrofisiología y la Cardiología Intervencionista constituyen ya dos sub- o supra-especialidades que se han desgajado del tronco de la Cardiología General. Es probable que en España, La Comisión Nacional de Cardiología también proponga algún tipo de Área de Capacitación Específica, a modo de lo que sucede en EEUU. Esta progresiva supraespecialización determinará que algunos cardiólogos no van ya a atender a los pacientes más que durante la práctica de una exploración complementaria (una coronariografía, pongamos por caso) o una actuación de cardiología intervencionista (una angioplastia, por ejemplo). A su lado, el grueso de cardiólogos generales seguirán asistiendo y tratando enfermos en las unidades de hospitalización o en áreas de consulta externa. A mi juicio, estos últimos deberían adquirir y mantener a lo largo de su vida profesional la competencia y la actitud propia del internismo. Y esta no es otra que la capacidad de aproximación integral al paciente, basada en profundos conocimientos científicos.

Cuando un cardiólogo general le dice a un enfermo: «Lo que Vd. me refiere no es de mi incumbencia» ha perdido esa competencia. En cambio, cuando además de dominar las innumerables facetas de su área especializada, mantiene la capacidad de realizar una anamnesis general, una exploración física completa y una orientación diagnóstica de un paciente previamente no clasificado, está en condiciones de ofrecer una asistencia idónea a sus pacientes.

¿Cuál es nuestra realidad actual? En los centros de tercer nivel, caracterizados por el gran desarrollo tecnológico, la mayoría de especialistas han perdido –de haberla tenido en los orígenes de su formación– esa capacidad. No voy a entrar en el análisis de las causas de este fenómeno, sino que comentaré tan sólo algunas de sus consecuencias. Una de las más frecuentes es que numerosos enfermos peregrinen por diversas consultas especializadas sin que ninguno de los profesionales que les atiende, les ofrezca una asistencia integral. No es raro que el paciente le plantea a «su especialista» únicamente el problema que considera que es de incumbencia de este y que ni siquiera pretende recibir la asistencia integral. De este modo va haciendo una colección de «sus especialistas» que de forma más o menos satisfactoria le van resolviendo los problemas más variados. El cardiólogo le controla la hipertensión arterial y eventualmente se ocupa de prescribirle un hipolipemiantes, el digestólogo le cuida el reflujo gastroesofágico y la diverticulosis sigmoidea, el reumatólogo o el ginecólogo le trata de la osteoporosis y así sucesivamente. A menudo, la –en teoría obligada– historia única por paciente, es tan sólo un gran sobre único, en el cual cabe encontrar diversas historias clínicas, cada una del servicio especializado correspondiente. Es obvio que esta situación no es idónea desde el punto de vista asistencial, ni satisfactoria para el paciente, ni eficiente por lo que se refiere a la utilización racional de los recursos.

El contenido del presente número monográfico es una clara demostración de que no cabe un cardiólogo exclusivamente limitado a «su incumbencia». Las afecciones del corazón están íntimamente relacionadas con numerosas afecciones extracardíacas (enfermedades pulmonares, digestivas, neurológi-

cas, endocrinas, etc.) y el cardiólogo que atiende a los pacientes con tales dolencias mixtas, debe asumir forzosamente el papel de internista, capaz de una aproximación integral a su enfermo. Pero incluso, cuando trata a cualquiera de sus pacientes, en apariencia sólo cardiológicos, debe estar abierto a este tipo de asistencia.

¿Cuáles son los caminos para que los especialistas, en nuestro caso los cardiólogos, adquieran y mantengan ese tipo de competencia profesional. En primer término, procede que se acaben los antagonismos entre la Medicina Interna y las Especialidades Médicas, y que se recupere el orgullo de pertenencia a un tronco común. En segundo lugar, es fundamental que durante las épocas formativas, el Residente reciba un entrenamiento idóneo en la atención de enfermos, previamente no clasificados por el diagnóstico. Más tarde, en la etapa de ejercicio profesional especializado, deben establecerse mecanismos de Educación Médica Continuada que permitan al especialista mantener esa capacidad de atención integral. En las instituciones de tercer nivel, ello es particularmente difícil, dada la autarquía de los distintos grupos especializados. Puede ser de utilidad la organización de actividades académicas conjuntas, en el amplio ámbito de Medicina Interna y Especialidades Médicas, pero ello no es suficiente. Sería esencial que el especialista pudiera recibir un reciclaje periódico, pasando por áreas (de hospitalización o consulta externa) donde los enfermos no están previamente clasificados por el diagnóstico. Existen fórmulas aún más imaginativas, como la que adoptó hace muchos años la famosa Clínica Mayo de Rochester, Minnesota, EEUU de Norteamérica. Es conocido que a esa institución acuden muchos enfermos de todo el mundo en busca de un consejo diagnóstico y terapéutico. Aquellos pacientes que no van específicamente dirigidos a un experto concreto, son asignados de forma aleatoria a cualquiera de los miembros de la plantilla médica. Ese profesional, aunque sea especialista en una rama que nada tiene que ver con las dolencias del paciente, queda encargado de su atención para el resto del tiempo en que dicho enfermo se relaciona con esta institución. Obviamente, este médico recurre a las consultas necesarias con diversos expertos, pero él si-

gue atendiendo al paciente como profesional primario. Ello le mantiene no sólo en la preparación sino en la actitud necesaria para la asistencia integral.

Es altamente probable que la gran mayoría de los lectores de esta revista no reciban con bene-

plácito mis ideas. Pero me sentiré compensado si tan sólo a unos pocos cardiólogos se les despierta el orgullo de ser internistas (obviamente especializados) y se les estimula el interés por los programas de Educación Médica Continuada, no tan sólo de su especialidad sino de la asistencia médica integral.

Patología cardíaca en las enfermedades sistémicas

Roberto Risco, Marta Alhama y Carlos Gamallo

Departamento de Anatomía Patológica. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.

INTRODUCCIÓN

En esta revisión nos hemos propuesto la descripción de los patrones morfológicos que pueden encontrarse en las cardiopatías debidas a enfermedades sistémicas. La dificultad que entraña este capítulo de la patología radica en la inespecificidad de las lesiones provocadas por estas enfermedades, y en la escasa información que se tiene sobre su patogenia. Asimismo, son patologías con baja incidencia, a excepción de las inducidas por fármacos y drogas de abuso, que han experimentado un gran aumento hoy día.

Podemos clasificar las enfermedades sistémicas en enfermedades de depósitos, neuromusculares, del colágeno, endocrinas, inducidas por fármacos y otras drogas e infecciosas. A pesar de que las enfermedades infecciosas son sistémicas y en su evolución pueden afectar al corazón, consideramos que sobrepasan los objetivos de esta revisión. Por la misma razón, tampoco haremos referencia a las estrategias terapéuticas de las mismas.

ENFERMEDADES POR DEPÓSITO

Las enfermedades por depósito son un grupo muy amplio de enfermedades que se caracterizan por el depósito de distintas sustancias que pueden ser de características normales o anormales, y puede encontrarse en múltiples órganos y tejidos. Vamos a hacer referencia a las enfermedades de depósito en las que existe afectación del corazón, dividiéndolas de acuerdo a si el depósito es intracelular o intersticial. Dentro del primer grupo se describirán las glucogenosis, la enfermedad de Fabry y las enfermedades por depósito de oligo-elementos, y en las intersticiales, las mucopolisacaridosis, gangliosidosis y amiloidosis, como las más importantes.

Enfermedades por depósito intracelular

Glucogenosis

Las glucogenosis son enfermedades caracterizadas por el déficit de acción de enzimas del metabolismo del glucógeno. Se conocen once tipos de glucogenosis, con distinto déficit enzimático^{11,18}. Los que afectan al corazón son las de tipo II (déficit de maltasa ácida), en su variante infantil denominada tipo Ila, la glucogenosis III (déficit de enzima desramificante) y la glucogenosis IV (deficiencia de enzima ramificante).

La clínica cardíaca de estas enfermedades suele ser mínima, hallándose sobre todo cardiomegalía y anomalías en el ECG en la glucogenosis tipo Ila¹¹. En la glucogenosis tipo II (enfermedad de Pompe) el corazón está aumentado de tamaño¹¹, llegando a tener un peso 6,5 veces el normal. Las paredes están engrosadas, sobre todo las de las cavidades izquierdas, pudiendo occasionar obstrucción al flujo de salida del ventrículo izquierdo¹⁸ con un patrón hemodinámico de miocardiopatía hipertrófica.

Histológicamente los miocitos están vacuolados debido a la ocupación del citoplasma por glucógeno que rechaza el citoesqueleto a la periferia¹⁹. Esta vacuolización se halla también en el endotelio y en las células del músculo liso de la pared vascular. El depósito de glucógeno, ultrastructuralmente, es normal y se agrupa en partículas β. Sin embargo, en la glucogenosis tipo IV el glucógeno se agrupa en forma de fibrillas de 5 a 6 nm de diámetro junto a partículas β. El tipo II es la que más glucógeno acumula (9% versus 0,77%) localizándose preferentemente dentro de los lisosomas. La glucogenosis tipo III tiene un glucógeno bioquímicamente anormal y se deposita de forma libre fuera de los lisosomas¹⁸.

El engrosamiento fibroso del endocardio, preferentemente afectando a las cavidades izquierdas, ha sido descrito como lesión acompañante.

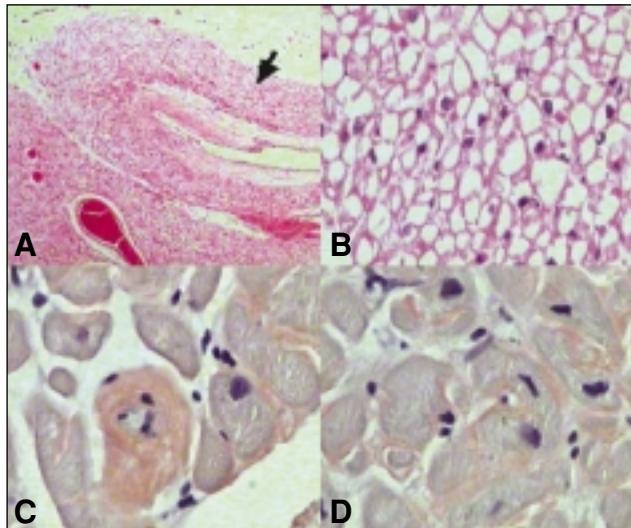


Figura 1.—A) Depósito intracelular de glucógeno (Enfermedad de Pompe) en las células cardíacas y células musculares lisas de una arteria coronaria (flecha). B) Las células cardíacas aparecen ópticamente vacías y el citoesqueleto rechazado. C) Depósito extracelular de amiloide (rojo congo +) alrededor de un vaso o alrededor de las células cardíacas en D.

Enfermedad de Fabry

Es una enfermedad de herencia recesiva ligada al cromosoma X que consiste en una deficiencia de α -galactosidasa A. Se caracteriza clínicamente por angiokeratomas, dolor y parestesias en miembros y enfermedad progresiva renal y cardíaca.

En el corazón provoca hipertrofia y dilatación de todas las cavidades con angina, hipertensión e insuficiencia cardíaca congestiva, debido a la acumulación de ceramidas trihexosa en los lisosomas de las células miocárdicas, células endoteliales, músculo liso y células periciteliales. También se afecta el tejido de conducción atrioventricular y los fibroblastos valvulares¹⁰. Este depósito (PAS +) aparece ocupando la parte central de los miocitos, haciendo que el aparato contráctil se desplace a la periferia, dando así un aspecto de vacuolización de las células.

Enfermedades por depósito de oligoelementos

La enfermedad más importante de este grupo es la hemocromatosis que es una enfermedad hereditaria en la que se afecta el metabolismo del hierro. En esta enfermedad existe un depósito de hierro en células parenquimatosas, fundamentalmente en hígado, corazón y páncreas. Depósitos similares se encuentran en la hemosiderosis que está provocada

por un exceso de aporte de hierro, como ocurre en las transfusiones múltiples.

Estas acumulaciones, en gránulos lisosomales de siderina, son idénticas en ambas enfermedades, y pueden dar lugar a insuficiencia cardíaca congestiva.

El corazón macroscópicamente presenta una coloración ocre y un peso aumentado. El mayor depósito de hierro se encuentra en el epicardio, siendo intermedio en el subendocardio y en menor grado en el tercio medio. El hierro también se deposita en el tejido de conducción pudiendo provocar arritmias supraventriculares, así como en células musculares e intersticiales⁷, no observándose depósito en la matriz extracelular. No se afectan las válvulas ni las arterias coronarias. Cuando el depósito de hierro es importante puede dar lugar a fibrosis intersticial miocárdica, y en los casos más graves, focos de necrosis.

Enfermedades por depósito intersticial

Mucopolisacaridosis

Las mucopolisacaridosis son enfermedades causadas por la deficiencia de enzimas lisosomales involucradas en la degradación de distintos mucopolisacáridos.

La clínica y la morfología dependen no sólo de la acumulación de estos mucopolisacáridos, sino también a la presencia de anomalías estructurales del tejido conjuntivo, ya que es necesario una adecuada interacción entre las proteínas del espacio extracelular y de los mucopolisacáridos para la formación del tejido conectivo. Estas enfermedades son todas autosómicas recesivas, menos el síndrome de Hurler (MPS-I) que se hereda de forma ligada al sexo.

Un rasgo común a todas ellas es el engrosamiento valvular, sobre todo en la superficie de contacto, sin fusión de las comisuras. La afectación valvular es sobre todo del lado izquierdo, siendo la válvula mitral la más afectada. Las cuerdas tendinosas aparecen también engrosadas y acortadas. Consecuencia de esta lesión se puede producir calcificación de los anillos de las válvulas mitral y aórtica. El endocardio mural también se afecta, apareciendo engrosado y rígido.

Al microscopio óptico se observa en las válvulas, endocardio, miocardio e íntima arterial, la presencia de células de Hurler que también se pueden encontrar en otras mucopolisacaridosis. Estas células son grandes con muchas vacuolas citoplasmáticas debidas a los depósitos lisosomales de mucopolisacáridos.

En el síndrome de Hurler también se observa una acumulación de material glicolipídico dentro de células musculares cardíacas, células miointimales y células musculares lisas de los vasos sanguíneos. Este material se organiza en forma de lamelas concéntricas y paralelas en las regiones perinucleares,

ocupando sólo un pequeño porcentaje del volumen celular, siendo muy evidente en las células musculares lisas de las arterias coronarias¹⁹. La disminución de la luz de las arterias coronarias, se debe por tanto, a la presencia de células de Hurler y a las alteraciones que sufren las células miointimales. En la MPS VII se puede observar además lesiones tipo displasia fibromuscular en los grandes vasos.

Amiloidosis

Se engloban bajo este término numerosas enfermedades que tienen en común la presencia de depósitos extracelulares de amiloide¹⁶. Existen múltiples formas clínicas y bioquímicas, pero la clasificación más útil es la siguiente:

Primaria o AL: es el resultado de un proceso proliferativo clonal de células plasmáticas y puede estar asociado al mieloma múltiple. Las fibras de amiloide están compuestas de cadenas ligeras kappa o lambda. La afectación cardíaca es común. Normalmente es rápidamente progresiva con un peor pronóstico que el resto de los tipos de amiloidosis (supervivencia media de 4-6 meses).

Secundaria o AA: asociada a procesos inflamatorios crónicos. Los depósitos de amiloide están compuestos por proteína A. Se presenta con insuficiencia renal y síndrome nefrótico. La afectación cardíaca es muy poco frecuente.

Hereditaria: es una enfermedad autosómica dominante asociada a mutaciones del gen de la transtirretina (prealbúmina). Las mutaciones más frecuentes son Met30, Ala60, Tyr77 y Ser84 provocando la producción por el hígado de variantes anormales de la transtirretina. El principal síndrome clínico es una neuropatía sensitivo-motora periférica. La afectación del corazón por estas variantes es rara, salvo en casos (miocardiopatía familiar) con la mutación Ile122.

Relacionada con la edad: se clasifica en aislada auricular o tipo senil. La forma auricular, debida al depósito de factor natriurético auricular, puede estar relacionada con fibrilación auricular. La de tipo senil, por depósito de transtirretina o prealbúmina, se ve en pacientes mayores de 60 años y puede dar insuficiencia cardíaca congestiva, fibrilación auricular o arritmias fatales. Esta enfermedad es lentamente progresiva teniendo una media de supervivencia de 5 años por insuficiencia cardíaca congestiva.

Independientemente de su origen, estas proteínas polimerizan en el espacio extracelular dando lugar a las fibras amiloideas, cuya morfología es rectilínea, sin ramificaciones, con un núcleo central claro y de 10 nm de diámetro. Esta configuración espacial hace a las fibras amiloideas afines al Rojo-Congo, les da bifringencia verde manzana con la luz polarizada, y son resistentes a la digestión protéica¹⁶.

Los depósitos cardíacos de amiloide son muy frecuentes en la mayoría de las formas de la amiloidosis, menos en la amiloidosis secundaria, en la que el corazón raramente se afecta. La amiloidosis cardíaca puede asociarse a insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias (siendo la más frecuente la fibrilación auricular), bajo voltaje en el ECG, miocardiopatía restrictiva o signos de enfermedad isquémica o valvular. El daño producido está causado por la compresión de las células cardíacas por el depósito de amiloide, ocasionando atrofia y rigidez del tejido con restricción del riego sanguíneo por compresión vascular^{7, 15, 16}.

Macroscópicamente el corazón presenta una consistencia firme, similar al caucho y no es distensible^{7, 16}. La amiloide se deposita en el endocardio, el intersticio miocárdico y tejido de conducción, válvulas, pericardio, y en las arterias coronarias, venas y capilares intramurales^{7, 15, 16}. Este depósito es intersticial alrededor de los vasos y las células miocárdicas, adoptando dos patrones, ya agregados nodulares, con mayor repercusión funcional y por tanto con peor pronóstico, o bien formando redes pericelulares⁷. En una cuarta parte de los casos se asocia a trombosis en el endocardio mural producida por daño endotelial y disfunción ventricular⁷.

Gangliosidosis

Las gangliosidosis son enfermedades provocadas por acumulación de gangliósidos en diferentes tejidos debido a defectos enzimáticos en el metabolismo lisosomal de los gangliósidos. Existen dos grupos, la GM₁ y la GM₂, y en ambas existe afectación cardíaca caracterizada por cardiomegalia y lesión valvular por engrosamiento debido a acumulación de histiocitos vacuolados PAS +.

En las enfermedades por depósito, la patología cardíaca es diferente según la localización de la sustancia acumulada. Cuando ésta es intracelular las células cardíacas se vacuolizan por acumulación de glucógeno o de esfingolípidos, o aparecen cargadas de gránulos de hemosiderina (hemocromatosis y hemosiderosis), que dan lugar al aumento del tamaño del corazón, tan frecuente en estas enfermedades. Esta lesión interfiere con la funcionalidad de las células miocárdicas y de las del sistema de conducción, provocando con el tiempo insuficiencia cardíaca y alteraciones del ritmo.

En las enfermedades por depósito intersticial predomina la afectación valvular (mucopolisacaridosis y gangliosidosis) o la compresión de las células miocárdicas y de la microcirculación (amiloidosis). En el primer caso se asocia a disfunción valvular, generalmente insuficiencia, y en la amiloidosis a miocardiopatía restrictiva.

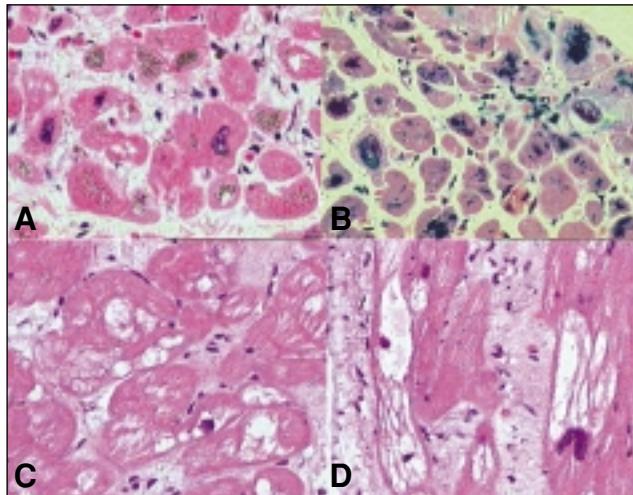


Figura 2.—A) Depósito intracelular de un pigmento granular (Hemosiderina) en las células cardíacas que se colorea de azul (B) con la técnica de Perls (hierro). C) Miocardiopatía por Adriamicina: las células cardíacas están hipertróficas con múltiples vacuolas (D) por lisis del citoesqueleto (myocitólisis) junto a fibrosis intersticial.

ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

Distrofias musculares

Distrofia muscular de Duchenne

La distrofia de Duchenne es la distrofinopatía más importante y es debida a un defecto genético de la distrofina, proteína encargada de unir el aparato contráctil de la célula muscular a su membrana. La falta de función de esta proteína provoca atrofia muscular¹⁸.

Esta enfermedad, cuando afecta al corazón se caracteriza por cardiomegalia, con hipertrofia y dilatación de todas las cámaras, acompañada por necrosis celular y fibrosis, más importantes en la región subepicárdica. Afecta a los dos ventrículos, siendo más relevante en el izquierdo.

Distrofia miotónica de Steinert

Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad incluyen varias alteraciones en el ECG (alargamiento del intervalo PR, ensanchamiento del QRS...) La afectación de la musculatura torácica provoca una hipoventilación, pudiendo desencadenar insuficiencia respiratoria y cor pulmonale.

Macroscópicamente algunos corazones presentan cardiomegalia y fibrosis. Se ha descrito prolapsio de la válvula mitral ocasionado por degeneración mioide del tejido. Histológicamente, en el sistema de

conducción, se observa fibrosis y lipomatosis parcheada, y en ocasiones se ha evidenciado anomalías del esqueleto fibroso²³. La microscopía electrónica muestra lesiones inespecíficas, como desorganización de las miofibrillas y edema intracelular.

Enfermedades mitocondriales

Estas enfermedades son poco conocidas, pero no son infrecuentes y su estudio está siendo desarrollado en estos últimos años¹⁸. El tejido miocárdico es altamente dependiente de la energía suministrada por las mitocondrias, de forma que alteraciones en éstas afectarán al corazón. La lesión histológica clave es la existencia de fibras «ragged-red» en la biopsia del músculo esquelético.

Las enfermedades mitocondriales que afectan al corazón son debidas a mutaciones en ADN² y se clasifican según el tipo de mutación:

- Mutaciones sin sentido: en este grupo se encuentra la neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON), retinitis pigmentosa y el síndrome de Leigh. En la LHON hay alargamiento del espacio QT²⁴. En el síndrome de Leigh y en la retinitis pigmentosa se halla miocardiopatía hipertrófica con o sin hipertrofia septal asimétrica²⁴.
- Mutaciones en proteínas mitocondriales: en este grupo se encuentran los síndromes MERRF (epilepsia mioclónica y fibras «ragged-red») y MELAS (encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica e ictus). En estos síndromes el corazón presenta bloqueos cardíacos^{18,24}.
- Reordenamientos del ADN mitocondrial: síndrome de Kearns-Sayre (SKS) que se caractériza por oftalmoplejia externa, retinitis pigmentosa y bloqueo cardíaco. En una autopsia se describió lipomatosis de la parte distal del haz de His²¹. No se ha descrito la afectación directa del miocardio.

Ataxia de Friedreich

La lesión cardíaca se caracteriza por una hipertrofia¹⁸, más acentuada del ventrículo derecho en los pacientes con una afectación más grave, y del izquierdo en los pacientes con una mejor evolución. Esta cardiomegalia se acompaña de fibrosis intersticial que se localiza en las regiones subendocárdicas y subepicárdicas, en ocasiones asociada a lipomatosis.

La patología de las enfermedades neuromusculares se caracteriza por la presencia de lesiones celulares (necrosis), fibrosis intersticial y en algunos casos lipomatosis. Estas lesiones se dan de forma generalizada en el miocardio y en el tejido de conducción.

ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO

En este grupo se incluyen multitud de enfermedades²¹, pero sólo comentaremos aquellas con afectación directa del corazón, como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, la esclerosis sistémica progresiva o escleroderma y la espondilitis anquilosante. Asimismo, consideraremos tres enfermedades simuladoras de las anteriores: la enfermedad de Whipple, la fibrosis endomiocárdica y la enfermedad por radiación.

En general, son enfermedades sistémicas de etiología desconocida que dan lugar a múltiples manifestaciones de tipo inflamatorio⁹ con una escasa correlación entre los hallazgos patológicos y las manifestaciones clínicas.

Las anomalías serológicas y ciertos cambios morfológicos en determinados órganos hacen sospechar que el origen de estos procesos sea mediado por inmunocomplejos. Las lesiones de la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico se pueden explicar de esta manera, ya que es frecuente detectar autoanticuerpos. Hay tres hipótesis que pueden explicar el mecanismo de producción de estas enfermedades: alteraciones en el procesamiento antigénico llevado a cabo por los linfocitos; alteraciones del desarrollo embrionario por las que antígenos propios no son reconocidos como tales; e inmunodeficiencias. En algunas enfermedades como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico, se ha descrito una sobreexpresión de TNF alpha y de citoquinas⁶. Parece ser que el TNF alpha tiene un efecto inotrópico negativo sobre el miocardio y que el nivel de citoquinas es directamente proporcional a la mayor frecuencia de insuficiencia cardíaca en pacientes con miocarditis. Asimismo, el efecto citotóxico de los linfocitos T en la miocarditis y miocardiopatía, parece estar mediado por el sistema Fas/FasL, perteneciente a la superfamilia del TNF y NGF (factor de crecimiento nervioso)¹. Recientemente, se ha visto la asociación de determinados HLA con alguna de estas enfermedades (como el HLA-B27 en la espondilitis anquilosante y en el síndrome de Reiter; y el HLA-B13 o B17 en la artritis psoriásica).

Lupus eritematoso sistémico (LES)

En este síndrome los pacientes desarrollan autoanticuerpos frente a una gran variedad de antígenos propios y las lesiones son debidas al depósito de inmunocomplejos por alteración de la regulación de los linfocitos B. Debe destacarse la asociación de anticuerpos antifosfolípido y la endocarditis lúpica⁹. Al final de este apartado se describirá el síndrome antifosfolípido primario.

Se ha descrito una predisposición genética a desarrollar estas respuestas autodestructivas, conocida como diátesis lúpica. La respuesta del sistema inmune en estos individuos se desencadena con factores exógenos como la luz ultravioleta, algunos fármacos (ver más adelante) y otros agentes infecciosos que actúan como antígenos. Aunque el mecanismo exacto de producción es desconocido, se piensa que se debe a modificaciones en la antigenicidad de determinadas nucleoproteínas y de ADN circulante.

Las manifestaciones cardíacas del LES son múltiples: pericarditis fibrinosa, endocarditis de Libman y Sacks, miocarditis, afectación del tejido de conducción y vasculitis cutánea. El 50% de los afectados por LES muestran signos clínicos y morfológicos de pericarditis, siendo la afectación cardíaca más frecuente y constituyendo un criterio diagnóstico de enfermedad⁹. Generalmente es fibrosa aunque la pericarditis fibrinosa es, sin embargo, más frecuente en pacientes con nefritis lúpica y uremia. El derrame pericárdico es de tipo seroso o serohemático pudiendo evolucionar a una fibrosis con adhesión de ambas hojas pericárdicas y raramente a una pericarditis constrictiva. Histológicamente existe una necrosis fibrinoide con un infiltrado inflamatorio mixto con ocasionales cuerpos hematoxinófilos (éstos se pueden considerar equivalentes a las células LE de la sangre y médula espinal) y tejido de granulación en la fase resolutiva. La pericarditis también se produce en el lupus inducido por fármacos (hidralazina, isoniazida y procainamida) y remite al suspender el tratamiento. En este caso el paciente también presenta anticuerpos antinucleares y células LE. Hay pocos estudios que hagan referencia a los cambios morfológicos en el corazón en estos síndromes, aunque se ha visto en muchos de ellos que son similares a los del LES.

En la endocarditis verrucosa de Libman y Sacks suele haber pequeñas vegetaciones de fibrina, múltiples o aisladas que afectan sobre todo a la superficie valvular, y menos frecuentemente al resto de estructuras del aparato valvular (anillos y cuerdas tendinosas) y al endocardio mural. Las válvulas más afectadas son la válvula mitral, aórtica y tricúspide. Histológicamente, las verrugas están constituidas por fibrina y restos celulares dando paso a tejido fibroso en la fase de resolución. En la zona subyacente a la vegetación, hay un exudado inflamatorio formado por células redondas. En la fase de resolución se produce fibrosis dando lugar a engrosamiento y retracción de la valvas originando insuficiencia valvular. Por inmunofluorescencia se detectan depósitos de inmunoglobulinas y complemento⁹.

Menos frecuentes es la aparición de miocarditis inespecífica, asociada a infiltrado de polimorfonucleares, linfocitos, células plasmáticas, macrófagos, edema y necrosis de células miocárdicas. Los vasos de pequeño calibre pueden presentar lesiones similares,

tipo necrosis fibrinoide observándose trombos en la luz. Todas estas alteraciones pueden evolucionar a una miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca.

La enfermedad coronaria cuando se manifiesta está ocasionada por vasculitis o aterosclerosis acelerada generalmente debida al tratamiento con corticoides. También se han descritos aneurismas coronarios gigantes⁹.

La lesión del tejido de conducción se asocia al lupus eritematoso neonatal, en madres con lupus subclínico⁹ y anticuerpos dirigidos frente a las ribonucleoproteínas SSA/Ro y SSB/La. El neonato presenta lesiones cutáneas transitorias y bloqueo auriculoventricular permanente causado por fibrosis difusa del nodo AV.

Síndrome antifosfolípido primario

La presencia de anticoagulante lúpico fue descrito inicialmente en pacientes afectos de lupus y se relacionaba con la existencia de episodios de trombosis. Este factor es un grupo de anticuerpos anticardiolipina y antifosfolípido con poder trombogénico tanto en arterias como en venas. Se encuentran también en otras enfermedades y se denomina síndrome antifosfolípido primario cuando no hay un proceso que justifique su presencia.

La afectación cardíaca de este se puede resumir en dos grandes grupos: afectación valvular y trombosis de las arterias coronarias⁹. Las válvulas más afectadas son la mitral y la aórtica, con trombosis en la superficie de contacto y engrosamiento fibroso en la fase reparativa, ocasionando insuficiencia valvular. La trombosis en las arterias epicárdicas y en la microcirculación coronaria en ausencia de aterosclerosis produce infartos de miocardio originando con el tiempo insuficiencia cardíaca.

Artritis reumatoide (AR)

Se ha relacionado con desórdenes metabólicos, infecciones, inmunodeficiencias y alteraciones genéticas, pero su etiología sigue siendo desconocida. En algunos pacientes se demuestra la presencia de factor reumatoide (FR), identificado como una IgM o una IgG según se trate de un adulto o un niño. En los tejidos lesionados se encuentran células plasmáticas productoras de FR¹². El estímulo para su formación es desconocido y aunque su detección es de utilidad diagnóstica, no es específica de esta enfermedad. Asimismo, se detecta una activación del complemento que, en ocasiones, se une al FR. El hecho de que encontremos IgG, IgM y componentes del complemento en las paredes de los vasos afectados, hace pensar que la enfermedad se deba al depósito de inmunocomplejos¹².

El 50% de los pacientes que mueren por AR, tienen lesión cardíaca, aunque tan solo el 10-20% manifestaron síntomas. Estas alteraciones cardíacas corresponden a pericarditis, miocarditis, afectación valvular y lesiones vasculares.

La mayor parte de los cambios morfológicos se catalogan como pericarditis fibrinosa que evoluciona a pericarditis fibrosa obliterante, aunque pocos casos desarrollarán una pericarditis constrictiva. En un 20% de las pericarditis se pueden observar granulomas reumatoideos (granulomas en empalizada).

La miocarditis puede ser focal, inespecífica con agregados intersticiales de linfocitos, histiocitos y células plasmáticas, o presentar granulomas en empalizada idénticos a los que aparecen en tejidos blandos. Los granulomas se encuentran más frecuentemente en el ventrículo izquierdo y pueden afectar al sistema de conducción cardíaco, originando bloques AV. En ocasiones estos granulomas pueden perforar la pared auricular dando lugar a fistulas aórtico-auriculares.

Los granulomas también son frecuentes en las válvulas aórtica y mitral, y suelen afectar a la porción media o al anillo valvular. Cuando la lesión es difusa da lugar a insuficiencia o estenosis.

Espondilitis anquilosante

Es una forma crónica y progresiva de artritis que afecta a las articulaciones sacroilíacas y a la columna vertebral. El 95% de los pacientes afectos son HLA-B27 +, que también se asocia a otras enfermedades como la colitis ulcerosa, la enteritis regional, el síndrome de Reiter, la psoriasis y la enfermedad de Whipple. Una vez iniciada la enfermedad, se perpetúa debido a un proceso autoinmune, como evidencia el hallazgo de anticuerpos y depósitos de inmunocomplejos.

La lesión cardíaca más importante es la insuficiencia aórtica por dilatación de la aorta ascendente debida a inflamación crónica de la capa media que destruye las fibras elásticas y las células musculares¹⁷. La válvula aórtica puede presentar fibrosis con engrosamiento y retracción de las valvas y calcificación distrófica que puede extenderse a la valva anterior de la mitral y al septo membranoso, produciendo fallos de conducción en el nodo AV. La fibrosis de la íntima aórtica secundaria a lesión de la media se extiende a los ostia coronario ocasionando reducción de su luz. Otras alteraciones son la miocarditis, la pericarditis y valvulitis.

Esclerodermia

También se llama esclerosis sistémica progresiva y suele asociarse a hipergammaglobulinemia (IgG). Algunos de los pacientes son positivos para el FR y para

anticuerpos antinucleares. *In vitro* se ha demostrado un aumento en la síntesis de colágeno por los fibroblastos, sugiriendo que el defecto básico de esta enfermedad está en la regulación del metabolismo del colágeno. El sustrato patológico es una lesión vascular difusa con proliferación subintimal y fibrosis periaventricular.

Es frecuente la fibrosis miocárdica focal, no atrabuida a procesos inflamatorios previos, afectando por igual a ambos ventrículos. Una lesión frecuente son las bandas de contracción (isquemia-reperfusión) en las células miocárdicas que no se sabe si son la causa o la consecuencia de la fibrosis. La insuficiencia cardíaca congestiva puede deberse a la fibrosis miocárdica, pero se suele relacionar con el cor pulmonale debido a esclerosis de la arteria pulmonar o a la HTA por esclerosis renal.

También puede haber bloqueos AV y otras arritmias por afectación del sistema de conducción y pericarditis fibrinosa, aunque es más frecuente si hay uremia por insuficiencia renal. Las lesiones valvulares, más frecuentes en la mitral y aórtica, son raras, pero cuando ocurren adoptan el patrón de una endocarditis trombótica no infecciosa.

Enfermedades que simulan enfermedades del tejido conectivo

Este grupo está compuesto por la enfermedad de Whipple, la fibrosis endomiocárdica con eosinofilia y la cardiopatía post-radiación, que producen pancarditis, fibrosis valvular y fusión de las cuerdas tendinosas.

Enfermedad de Whipple

Afecta al corazón en el 58% de los casos, aunque el 79% muestran lesiones morfológicas típicas de la enfermedad. El pericardio, el miocardio y las válvulas presentan macrófagos con gránulos diastasa-PAS +, inflamación crónica y fibrosis pericárdica, miocárdica y valvular. Las áreas de fibrosis en el miocardio se asocian a pérdida de células musculares y a presencia de células de Anitschkov.

Fibrosis endomiocárdica con eosinofilia o endocarditis de Loeffler

La fibrosis se da en uno o ambos ventrículos y suele haber insuficiencia de la válvula auriculovenricular correspondiente. El engrosamiento endocárdico se localiza primero en el ápice, y se extiende al miocardio y endocardio hasta el anillo valvular, provocando la fusión con las valvas y la consiguiente insuficiencia. La fibrosis endomiocárdica puede acompañarse por eosinofilia y trombosis mural.

Radiación

Los cambios morfológicos más frecuentemente producidos en el corazón por la radiación son el engrosamiento del pericardio con o sin taponamiento, fibrosis miocárdica intersticial o perivascular y, más raramente, lesiones valvulares, siendo las más afectadas las valvas anteriores de la válvula tricúspide y mitral. La fibrosis afecta también a las cuerdas tendinosas. Otras complicaciones son la aterosclerosis coronaria acelerada y el daño isquémico consiguiente.

Aunque cualquier estructura cardiovascular puede verse afectada en las enfermedades del colágeno, la lesión más frecuente es una pericarditis fibrinosa que puede dar lugar a una fibrosis pericárdica adhesiva. Son enfermedades que se caracterizan por presentar necrosis fibrinóide del tejido conectivo del pericardio, de las válvulas cardíacas y en menor intensidad del miocardio y de la pared aórtica.

ENFERMEDADES ENDOCRINAS

Hipotiroidismo

Es la patología producida por el déficit de función del tiroides generalmente a causa de su destrucción por procesos inflamatorios o de forma secundaria a procesos que afecten al hipotálamo o a la hipófisis. Los síntomas y signos cardiovasculares típicos son dilatación cardíaca, bradicardia, pulso débil, hipotensión, y un bajo voltaje en el ECG.

Cuando existe mixedema el corazón está aumentado de tamaño y dilatado. Histológicamente, los hallazgos más frecuentes son hinchazón de las células musculares cardíacas, algunas de las cuales están pálidas, vacuolización, edema, degeneración celular y lipomatosis. El miocardio presenta una degeneración basófila, que consiste en una acumulación de material granular PAS + en el citoplasma de las células cardíacas. Al microscopio electrónico, este material tienen estructura fibrilar similar al patrón encontrado en la glucogenosis tipo IV.

Una alteración frecuente es el derrame pericárdico con alto contenido en colesterol que induce una reacción macrofágica con células gigantes de cuerpo extraño y abundantes histiocitos espumosos.

El hipotiroidismo puede acompañarse de HTA que se cree debida a estrechamiento de las arterias secundarias a cambios en la composición de sus paredes. También provoca una aterosclerosis acelerada¹³, debido a la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia y la movilización de ácidos grasos libres que se producen en estos pacientes. Sin embargo, a pesar de estos datos, la angina y el infarto son infrecuentes, debido a la escasa demanda metabólica del miocardio.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus es una enfermedad producida por la falta absoluta o relativa de la secreción de insulina, ocasionando alteraciones primero en el metabolismo de los hidratos de carbono con afectación posterior del metabolismo lipídico y proteico. La lesión principal de la diabetes en el sistema cardiovascular es la angiopatía diabética que afecta a vasos de pequeño calibre^{4,5}. Estos pacientes también sufren de aterosclerosis acelerada, siendo más grave que en pacientes no diabéticos, ocasionando enfermedad isquémica.

Histológicamente la microangiopatía consiste en un engrosamiento de la membrana basal de precapilares, capilares y vénulas causado por depósito de material PAS + rico en mucopolisacáridos, que también pueden localizarse en zonas subintimales.

Otro hallazgo frecuente en diabéticos, es la arterioesclerosis: proliferación de células de la íntima y endoteliales en las arteriolas pequeñas, reduciendo la luz vascular.

Se produce una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva, atribuida a una miocardiopatía específica inducida por la diabetes, en ausencia de enfermedad aterosclerótica coronaria⁴. Los hallazgos histológicos muestran alteración de la microvascularización consistente en microaneurismas, tortuosidad y múltiples focos de estrechamiento de la luz⁵. Además se observan hallazgos inespecíficos como material PAS + en el intersticio, mayor cantidad de colágeno intersticial y perivascular, y un mayor contenido de triglicéridos en las células musculares cardíacas.

Síndrome carcinoide

Los tumores carcinoides se originan en el sistema endocrino difuso, APUD, que está situado a lo largo del tracto gastrointestinal, conductos biliares, bronquios y ductos pancreáticos. Su localización más común es el intestino delgado, sobre todo íleon terminal y apéndice cecal. El síndrome carcinoide se produce por la liberación de serotonina, cuando estos tumores metastatizan en el hígado.

En el corazón se produce un engrosamiento en placas del endocardio mural y valvular de la cavidades derechas. Estas placas están formadas por tejido fibroso y provoca engrosamiento y retracción del tejido valvular desarrollando doble lesión en la tricúspide y estenosis pulmonar. Si este tejido fibroso se deposita en el endocardio de la aurícula puede provocar la aparición de una aurícula no distensible.

Histológicamente es un tejido rico en colágeno con fibroblastos, miofibroblastos y células musculares lisas que se sitúan paralelas a la superficie de la placa fibrosa. El tejido endocárdico sobre el que se apoya la placa es normal.

La patogénesis de estas placas es incierta, siendo las quininas los péptidos más relacionados con su aparición. Lesiones similares se observan en pacientes tratados con metisergida o tartrato de ergotamina, aunque la preferencia por el lado derecho del corazón en el síndrome carcinoide sirve para distinguirlas.

ENFERMEDADES CARDÍACAS INDUCIDAS POR FÁRMACOS Y DROGAS DE ABUSO

Se trata de un problema conocido desde hace casi un siglo, pero de creciente importancia debido a su frecuencia, ya que se estima que es la causa del 5% de las admisiones hospitalarias y que el 15 al 40% de los pacientes hospitalizados van a sufrir algún tipo de reacción adversa a los fármacos administrados.

Las alteraciones funcionales o estructurales en el corazón producidas por la administración de fármacos o el consumo de otro tipo de drogas, se pueden dividir en: reacciones alérgicas, reacciones idiosincrásicas, toxicidad directa, sobredosis e interacción con otras drogas.

Las reacciones adversas se agrupan por el tipo de lesión:

- Miocarditis por hipersensibilidad o alérgica.
- Miocarditis tóxica.
- Miocardiopatía.

Miocarditis por hipersensibilidad

Se han relacionado numerosos fármacos con este tipo de miocarditis, entre los que destacan las sulfamidas, metildopa, penicilina, fenindiona, fenilbutazona, estreptomicina, sulfonilureas, tetraciclinas, toxido de tetánico y vacuna de la viruela. La incidencia exacta se desconoce, pero probablemente sea la lesión cardíaca más frecuente inducida por fármacos.

Este tipo de miocarditis se caracteriza porque en el infiltrado inflamatorio existe un predominio de leucocitos eosinófilos en ausencia necrosis celular y fibrosis miocárdica. Esta lesión es autolimitada y una vez suspendido el fármaco el tejido se regenera sin dejar secuelas. Es característico de la miocarditis por hipersensibilidad el que todas las lesiones se encuentren en el mismo estadio de evolución.

Cardiotoxicidad

Además de las reacciones de hipersensibilidad, puede haber lesiones miocárdicas por efecto tóxico directo del fármaco, como ocurre con la utilización de la emetina y la ciclocfosfamida. El mecanismo de toxicidad, aunque no completamente conocido en muchas ocasiones, es variado y depende del fármaco. Puede deberse a una interacción o inhibición con el metabo-

lismo celular, a un bloqueo o alteración de los sistemas de transporte o a alteraciones hemodinámicas con la consiguiente isquemia celular. En el caso de la emetina, se inhibe la fosforilación oxidativa, produciendo daño mitocondrial y muerte celular, mientras que la ciclofosfamida produce daño endotelial con la consiguiente trombosis y necrosis cardíaca de tipo isquémico.

El resultado en ambos casos es la necrosis celular, que se manifiesta clínicamente como una miocarditis o una miocardiopatía, cuya gravedad depende de la extensión de la muerte celular y de la rapidez de instauración.

Los efectos tóxicos de los fármacos producen en el corazón dos tipos de patología: miocarditis aguda o tóxica y miocarditis crónica o miocardiopatía. Ambas lesiones se caracterizan por muerte celular e infiltrado inflamatorio acompañante.

Miocarditis aguda o tóxica

Los fármacos relacionados con este tipo de patología son: adriamicina, arsénicos, catecolaminas, ciclofosfamida, daunorubicina, emetina, fluorouracilo, carbonato de litio, fenotiacidas, etc.

Macroscópicamente todas las cámaras del corazón se encuentran dilatadas y el miocardio está pálido y blando. Histológicamente se observa muerte celular por miocitólisis junto a un infiltrado inflamatorio con linfocitos, células plasmáticas y polimorfonucleares; es frecuente la presencia de edema intersticial con abundantes macrófagos y en la fase reparativa proliferación de fibroblastos. En este caso, los eosinófilos están ausentes hecho que lo distingue de la miocarditis por hipersensibilidad.

Miocarditis crónica o miocardiopatía relacionada con fármacos

Se trata de una miocarditis tóxica de evolución crónica, cuyo sustrato patológico es idéntico al anterior, pero en este caso la muerte celular es gradual y progresiva.

Muchas drogas se han relacionado con la miocarditis tóxica crónica (adriamicina, anfetaminas, arsénicos, catecolaminas endógenas, daunorubicina, efedrina, litio, mitomicina, etc.) pero la relación sólo ha sido bien establecida y documentada en el caso de las antraciclinas.

Miocardiopatía inducida por antraciclinas:

Las antraciclinas, daunorubicina y adriamicina son fármacos citostáticos que se unen al ADN y provocan la alteración del metabolismo de los ácidos nucleicos y la consiguiente alteración de la síntesis proteica. Las células cardíacas muestran pérdida de miofibrillas (miocitólisis) y degeneración vacuolar

debido a distensión del retículo sarcoplásmico y del sistema T. Estas lesiones producen muerte celular y las células destruidas son reemplazadas por tejido fibroso dando cicatrices miocárdicas¹⁴.

Los síntomas aparecen semanas o meses después de terminado el tratamiento y el cuadro clínico se caracteriza por una insuficiencia cardíaca congestiva refractaria, generalmente precedida por una cardiomegalia progresiva, cardiopatía dilatada y trombos murales en ambos ventrículos.

Existe una gran variabilidad individual en el grado de cardiotoxicidad de la antraciclina, ya que sólo un 30% de los pacientes expuestos a dosis altas desarrollan la miocardiopatía.

Dado que la relación entre la adriamicina y el daño miocárdico ha sido demostrada, y como no existen tests clínicos capaces de predecir los cambios estructurales, se emplea la biopsia endomiocárdica para monitorizar la cardiotoxicidad del tratamiento, permitiendo graduar los hallazgos histológicos para suspenderlo antes de que se produzcan lesiones irreversibles.

Miocardiopatía por catecolaminas:

Tanto la adrenalina como la noradrenalina producen una miocarditis tóxica tras su administración masiva y se relacionan con la miocardiopatía de los pacientes con feocromocitoma, consumidores de cocaína⁸ y en situaciones de estrés intenso³. Desde 1959 se sabe que la exposición crónica de agonistas adrenérgicos en ratas producía necrosis miocárdica en ausencia de oclusión de las arterias coronarias²⁰. Estudios posteriores²² demostraron que la noradrenalina, actuando a través de receptores β_2 , estimula la apoptosis de las células cardíacas. Este efecto está mediado por la activación de la protein kinase A que requiere la entrada de calcio por un canal voltaje-dependiente iniciando la apoptosis y la necrosis en bandas de contracción (isquemia-reperfusión).

De todos los efectos cardiotóxicos debidos al consumo de cocaína, el más frecuente es la isquemia con o sin IAM, seguido por las arritmias ventriculares, miocarditis y miocardiopatías y, más raramente, endocarditis, disección y roturas aórticas e hipertrrofia ventricular izquierda. Estos cambios se deben al efecto directo de la cocaína o de las sustancias acompañantes y a sus efectos simpaticomiméticos, produciendo oclusión trombótica de arterias coronarias, vasoconstricción coronaria, disfunción endotelial, aumento de la demanda de oxígeno del miocardio en situaciones límite (aterosclerosis) y aterosclerosis acelerada. La etiopatogenia de estas enfermedades producida por cocaína se explica por bloqueo de canales de sodio, bloqueo de la recaptación y aumento de la liberación de catecolaminas, aumento de la agregación plaquetaria, efecto directo sobre los canales de calcio, reacciones de hipersensibilidad e interacciones con el sistema renina-angiotensina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Binah O: Immune effector mechanisms in myocardial pathologies. *Int J Mol Med* 2000; 6: 3-16.
2. Brega A, Narula J, Arbustini E: Functional, structural, and genetic mitochondrial abnormalities in myocardial diseases. *J Nucl Cardiol* 2001; 8: 89-97.
3. Cebelin MS, Hirsch CS: Human stress cardiomyopathy. Myocardial lesions in victims of homicidal assaults without internal injuries. *Hum Pathol* 1980; 11: 123-32.
4. Esmatges E, Vidal J: Repercusiones cardíacas de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 661-70.
5. Factor SM, Borczuk A, Charron MJ, Fein FS, van Hoeven KH, Sonnenblick EH: Myocardial alterations in diabetes and hypertension. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 31: 133-42.
6. Feldman AM, Combes A, Wagner D, Kadakomi T, Kubota T, You Li Y y cols.: The role of Tumor Necrosis Factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 537-44.
7. Fernández-Yáñez J, Palomo J, Castellano N, García J, García de la Villa B, Delcan JL: Repercusión cardíaca de la amiloidosis y la hemocromatosis. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 790-801.
8. Freire Castrofeiros E, Penas Lados M, Castro Beiras A: Cocaína y corazón. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 396-401.
9. Galve E, Ordi J, Candell J, Soler J: Enfermedades del tejido conectivo y corazón. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 232-42.
10. Gamallo C, Vicandi B, Picazo ML, Selgas R: Anatomía patológica del corazón en la enfermedad de Fabry: Descripción de un caso. *Rev Esp Cardiol* 1984; 37: 286-90.
11. Hug G: Glycogen Storage Diseases. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1976; 12: 145-75.
12. Halla JT, Schronhenloher RE, Koopman WJ: Local immune responses in certain extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 698-701.
13. Kahaly GJ: Cardiovascular and Atherogenic Aspects of Sub-clinical Hypothyroidism. *Thyroid* 2000; 8: 665-7.
14. Keefe DL: Anthracycline-induced cardiomyopathy. *Semin Oncol* 2001; 28: 2-7.
15. Kingman A, Pereira NL: Cardiac Amyloidosis. *J S C Med Assoc* 2001; 97: 201-6.
16. McCarthy RE 3rd, Kasper EK: A Review of the Amyloidoses That Infiltrate the Heart. *Clin Cardiol* 1998; 21: 547-52.
17. O'Neill TW, Bresnihan B: The heart in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 705-6.
18. Posada Rodríguez IJ, Gutiérrez-Rivas E, Cabello A: Repercusión cardíaca de las enfermedades neuromusculares. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 882-901.
19. Roberts WC, Ferrans VJ: Pathologic Anatomy of the Cardiomyopathies. Idiopathic Dilated and Hypertrophic Types, Infiltrative Types and Endomyocardial Disease with and without Eosinophilia. *Hum Pathol* 1975; 6: 287-342.
20. Rona G, Chappel Cl, Balazs T, Gaudry R: An infarct-like myocardial lesion and other toxic manifestations produced by isoproterenol in the rat. *Am Med Assoc Arch Pathol* 1959; 67: 443-55.
21. Silver MD: Cardiovascular pathology. Churchill Livingston Inc 1983. Vol 2: 1005-1034.
22. Singh K, Comunale C, Sawyer DB, Colucci WS: Adrenergic regulation of myocardial apoptosis. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 713-9.
23. Suárez Mier MP: Patología del sistema de conducción en la muerte súbita. Tesis doctoral, 1998.
24. Wallace DC: Mitochondrial Defects in cardiomyopathy and neuromuscular diseases. *Am Heart J* 2000; 139: 70-85.

Fármacos de uso común con efectos adversos sobre el corazón

Julio Pereira Boza*, Jesús Frías Iniesta** y Arturo Soto Matos-Pita**

Servicio de Cardiología*. Servicio de Farmacología Clínica**.
Hospital Universitario La Paz. Madrid.

El manejo terapéutico de los pacientes pluripatológicos por parte del cardiólogo exige el conocimiento de efectos secundarios e interacciones de los medicamentos. Son muchos los agentes que tienen efectos adversos cardiovasculares y es un frecuente motivo de consulta al cardiólogo. Muchos de estos efectos indeseables pueden pasar desapercibidos inicialmente y probablemente su diagnóstico se hace tardíamente en muchos casos.

En este trabajo vamos a revisar los fármacos que más frecuentemente provocan toxicidad cardíaca haciendo mayor hincapié en los nuevos medicamentos. En la primera parte del artículo se comentan aquellos que provocan los tres efectos adversos sobre el corazón más frecuentes: arritmias y síndrome de QT largo adquirido, insuficiencia cardíaca e hipertensión. En la segunda parte se enumeran los principales grupos farmacológicos y los efectos adversos cardiovasculares asociados.

1ª PARTE: PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS CARDIOVASCULARES

Fármacos que alargan el intervalo QT

El conocimiento de los mecanismos del síndrome conocido como QT largo ha experimentado grandes avances en los últimos años y han permitido conocer mejor el efecto proarrítmico de algunos fármacos. La importancia de este síndrome radica en que el QT largo se asocia a arritmias ventriculares malignas del tipo torsades de pointes que pueden dar síncope y en ocasiones provocar muerte súbita al degenerar en fibrilación ventricular.

El síndrome de QT largo puede ser dividido en dos tipos: congénito (idiopático) y adquirido, que es el más frecuente. La forma adquirida presenta un alargamiento del intervalo QT causado por fármacos (ver tabla I) y que en muchos casos puede que se trate de una forma incompleta de síndrome QT largo congénito.

La duración del intervalo QT depende en gran medida de la corriente de potasio que sale de la célula miocárdica a través de los canales de potasio y que se corresponde con la fase 3 del potencial de acción. Cuando se bloquea la salida de potasio se alarga el potencial de acción y se retrasa la repolarización dando un QT largo (fig. 1).

La corriente repolarizadora de K está compuesta de tres corrientes: I_{Kur} que se activa ultrarrápidamente, I_{Kr} (rapid) que se activa rápidamente e I_{Ks} (slow) que se activa lentamente. Los fármacos que alargan el QT lo hacen porque inhiben la corriente de potasio I_{Kr} , responsable de la corriente tardía de potasio hacia fuera. La corriente I_{Kr} está generada por la expresión del gen HERG (Human Ether-a-go-go Related

Tabla I Fármacos que prolongan el espacio QT

Antagonistas del calcio	Bepridil, nicardipino
Antihistamínicos	Astemizol, terfenadina, difenhidramina, clemastina.
Antidepresivos	Amitriptilina, desipramina, doxepina, fluoxetina, imipramina, venlafaxina.
Antipsicóticos	clorpromacina, haloperidol, risperidona, tioridazina.
Antimicrobianos	Eritromicina, claritromicina, grepafloxacino, moxifloxacino, esparfloxacino, trimetroprim-sulfametoxzazol, amantadina, foscarnet, pentamidina, fluconazol, ketoconazol, itraconazol, miconazol, halofantrina, cloroquina.
Antiepilépticos	Felbamato, fosfénitoína.
Miscelánea	Cisaprida, droperidol, naratriptan, pimozida, probucol, indapamida, sumatriptan, zolmitriptan, tacrolimus, tamoxifeno.

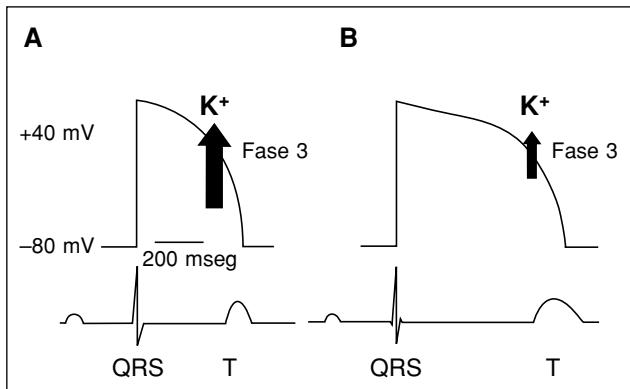


Figura 1.—Papel de los canales de potasio en la repolarización (fase 3) del potencial de acción cardíaco. A. Las flechas representan la corriente de potasio hacia fuera a través de los canales I_{Kr} e I_{Ks} y su correspondencia con el ECG normal. B. Las mutaciones en los genes que codifican las subunidades de los canales I_{Kr} e I_{Ks} disminuye la corriente repolarizadora de potasio durante la fase 3 del potencial de acción lo que produce una prolongación del mismo y del intervalo QT.

Gene) modulada por al menos una unidad auxiliar MiRP1, y por el gen KCNE2. Los genes KVLQT1 y KCNE1 codifican subunidades del canal I_{Ks} . Las mutaciones en alguno de estos genes provocan el síndrome de QT largo. También se han descrito algunas mutaciones en estos elementos que aumentan la sensibilidad de I_{Kr} para ser bloqueado por fármacos¹.

Hay datos que sugieren que para que un fármaco induzca torsades no sólo precisa prolongar el intervalo QT sino que es necesario que aumenten la dispersión de la repolarización transmural².

Hay fármacos que tienen más riesgo de provocar síndrome de QT largo y torsades dependiendo de la concentración plasmática (cisapride, terfenadina, astemizol y antiarrítmicos como sotalol y dofetilide) por lo que cuando se inhibe su metabolismo aumentará la concentración y aumentará el riesgo. Los medicamentos que inhiben el citocromo P450 interaccionarán con estos fármacos. Por ejemplo, la terfenadina es un potente inhibidor del I_{Kr} , pero tras ser metabolizado en el citocromo P4503A4 su metabolito carece de este efecto; por tanto el riesgo de torsades de pointes aumentará al administrarse con inhibidores del citocromo P450 (ver tabla II). Otros fármacos como la quinidina tienen riesgo de torsades incluso con una única dosis al actuar por múltiples mecanismos inhibiendo varios tipos de canales iónicos.

Hay circunstancias en las que aumenta el riesgo de torsades de pointes: sexo femenino, administración intravenosa rápida del fármaco, cardioversión reciente a ritmo sinusal desde fibrilación auricular, la presencia de insuficiencia cardíaca congestiva, hipopotasemia, hipomagnesemia, QT prolongado ba-

salmente. También aparece en pacientes sometidos a dieta de proteína líquida para perder peso, anorexia nerviosa, hipotermia, lesiones del SNC, prolapsio mitral, y en pacientes que tomen zumo de pomelo.

El bloqueo de una única de las corrientes iónicas de repolarización en un paciente no provoca generalmente torsades de pointes si el resto de corrientes están intactas, pero la superposición de varios factores de riesgo puede desencadenarla. Es lo que se conoce como «reserva de repolarización». Esto ocurre en pacientes con formas subclínicas de QT largo que corresponden a mutaciones o polimorfismos y que se manifiestan sólo al tomar determinados fármacos. Existen dos polimorfismos que aparecen en el 1-2% de la población y que aumentan el riesgo de torsades³. Hay que diferenciar los fármacos que producen QT largo con elevada frecuencia, y que incluso pueden motivar su retirada del mercado, de aquellos fármacos que puedan producirlo en muy raras ocasiones, probablemente debido a la respuesta idiosincrásica de determinados pacientes. Hay listas disponibles de fármacos que potencialmente pueden producir QT largo, tanto en publicaciones⁴ como en listas actualizadas en internet (www.torsades.org). Los nuevos fármacos que están en fase de desarrollo deben demostrar que no son inhibidores de I_{Kr} , ya que es un efecto adverso muy frecuente.

HIPERTENSIÓN INDUCIDA POR FÁRMACOS

Muchos fármacos pueden incrementar la tensión arterial tanto en individuos sanos como en pacientes previamente hipertensos (tabla III). El conocimiento de los fármacos y los mecanismos por los que pueden producir aumento de la tensión arterial es especialmente importante en el manejo de pacientes con hipertensión.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

El incremento de la tensión arterial inducido por AINEs es más evidente en pacientes hipertensos sometidos a tratamiento. La mayoría de estudios en los que se evalúa este efecto se refieren a indometacina, aunque también se ha descrito con ácido acetilsalíclico, diclofenaco, ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno, piroxicam y sulindac. Estos fármacos, además, atenuan la eficacia de los agentes antihipertensivos incluyendo diuréticos (tiazidas, ahorreadores de potasio y diuréticos de asa), bloqueadores beta adrenérgicos, IECAs, hidralazina y prazosín⁵. El incremento de la tensión arterial es generalmente menor de 10 mmHg y algunos autores sugieren que podría aumentar significativamente la morbi-mortalidad cuando el efecto es sostenido y sobre una población extensa⁶.

Tabla II Fármacos sustratos, inhibidores e inductores de la familia de citocromos P-450**P450-1A2**

Sustratos: Amitriptilina, cafeína, clomipramina, clozapina, estradiol, fluvoxamina, haloperidol, imipramina, mexiletina, naproxeno, ondansetron, fenacetina, acetaminofen, propranolol, tacrina, teofilina, verapamil, warfarina.

Inhibidores: Amiodarona, cimetidina, fluorquinolonas, fluvoxamina, interferón, mibepradil, ticlopidina.

Inductores: Brócoli, coles de Bruselas, alimentos cocinados a la brasa, insulina, metileno, nafcilina, omeprazol, tabaco.

P450-2C19

Sustratos: Lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, diazepam, S-mefenitoína, fenobarbitona, amitriptilina, citalopram, clomipramina, ciclofosfamida, hexobarbital, imipramina, indometacina, moclobemida, neflínnavir, primidona, progesterona, proguanil, propranolol, tenipósido.

Inhibidores: Cimetidina, felbamato, fluoxetina, fluvoxamina, indometacina, ketoconazol, lansoprazol, modafinil, omeprazol, paroxetina, probenecid, ticlopidina, topiramato.

Inductores: Carbamazepina, noretindrona, pentobarbital, prednisona, rifampicina.

P450-2C9

Sustratos: Diclofenaco, ibuprofeno, meloxicam, naproxeno, piroxicam, suprofen, tolbutamida, glipizida, irbesartan, losartan, amitriptilina, celecoxib, fluoxetina, fluvastatina, fenitoína, rosiglitazona, sulfametoxazol, tamoxifeno, torasemida, warfarina.

Inhibidores: Amiodarona, fluconazol, fluvastatina, fluvoxamina, isoniazida, lovastatina, paroxetina, fenilbutazona, probenecid, sertralina, sulfafenazol, tenipósido, trimetoprim, zafirlukast.

Inductores: Rifampicina, secobarbital.

P450-2D6

Sustratos: Carvedilol, metoprolol, propafenona, timolol, amitriptilina, clomipramina, desipramina, imipramina, paroxetina, haloperidol, perfenacina, risperidona, tiroidacina, alprenolol, anfetamina, codeína, debrisoquina, dexfenfluramina, dextrometorfano, encainida, flecainida, fluoxetina, fluvoxamina, lidocaína, mexiletina, nortriptilina, minaprina, ondansetrón, perhexilina, fenacetina, fenformina, propranolol, esparteína, tamoxifeno, tramadol.

Inhibidores: Amiodarona, celecoxib, clorfeniramina, cimetidina, clomipramina, cocaína, doxorubicina, fluoxetina, halofantrina, haloperidol, levomepromacina, metadona, mibepradil, moclobemida, paroxetina, quinidina, ranitidina, ritonavir, terbinafina.

Inductores: Dexametasona, rifampicina.

P450-2E1

Sustratos: Enflurano, halotano, isoflurano, metoxiflurano, sevoflurano, acetaminofén, anilina, benceno, clorzoxazona, etanol, teofilina.

Inhibidores: Dietilditiocarbamato, disulfiram.

Inductores: Etanol, isoniazida.

P450-3A4, 5, 7

Sustratos: Claritromicina, eritromicina, quinidina, alprazolam, diazepam, midazolam, triazolam, ciclosporina, tacrolimus, indinavir, neflínnavir, ritonavir, saquinavir, cisaprida, astemizol, terfenadina, amlodipino, diltazem, felodipino, nifedipino, nisoldipino, nitrendipino, verapamilo, atorvastatina, cerivastatina, lovastatina, simvastatina, estradiol, hidrocortisona, progesterona, testosterona, alfentanil, buspirona, cafeína, dapsone, codeína, dextrometorfano, fentanilo, finasteride, haloperidol, lidocaína, metadona, ondansetrón, pimocide, propranolol, quinina, salmeterol, sildenafil, tamoxifeno, taxol, terfenadina, trazodona, vincristina, zaleplon, zolpidem.

Inhibidores: Delavirdina, indinavir, neflínnavir, ritonavir, saquinavir, amiodarona, cimetidina, ciprofloxacino, claritromicina, diltiazem, eritromicina, flucconazol, fluvoxamina, zumo de pomelo, itraconazol, ketoconazol, mifepristona, nefazodona, norfloxacino, norfluoxetina, mibepradilo, troleandomicina.

Inductores: Efavirenz, nevirapina, barbitúricos, carbamazepina, glucocorticoides, modafinilo, fenitoína, proglitazona, rifampicina, hierba de San Juan, troglitazona.

Los fármacos inhibidores provocan un incremento de los niveles plasmáticos del fármaco cuyo metabolismo es inhibido (sustrato) y en la mayoría de los casos un aumento de la actividad farmacológica. Los fármacos inductores producirán un aumento de los metabolitos correspondientes: si el metabolito es inactivo, la inducción enzimática produce disminución de la intensidad y/o duración del efecto del fármaco cuyo metabolismo es inducido; si el metabolito es la forma activa del fármaco su inducción enzimática provocará aumento de la actividad y de la toxicidad del mismo. Por ejemplo: itraconazol, un potente inhibidor de la actividad del citocromo P-450-3A4 incrementa en 19 veces la cantidad total disponible de simvastatina (sustrato del mismo enzima), con el consiguiente riesgo de toxicidad (rhabdomiolisis).

Tabla III Fármacos que pueden provocar hipertensión arterial

AINEs	Anticonceptivos orales
Eritropoyetina	Fenilpropanolamina
Ciclosporina	Beta-agonistas
Corticoides	

Los mecanismos que se han propuesto para explicar el fenómeno son diversos. El principal se relaciona con el papel de las prostaglandinas en el mantenimiento del flujo renal y la filtración glomerular. Por lo tanto, la inhibición de su formación por los AINEs puede alterar la tensión arterial y el balance hidroelectrolítico. El efecto protector de las prostaglandinas en el riñón es especialmente importante en presencia de enfermedad renal o cardíaca previa. Los AINEs, por otra parte, tienen la capacidad de producir lesiones renales tales como fracaso renal agudo, síndrome nefrótico y nefritis intersticial, lo que puede conducir igualmente al desarrollo de hipertensión y si ésta ya está presente, a dificultar su manejo.

Otro mecanismo propuesto es el incremento de las resistencias vasculares periféricas secundario al incremento de la liberación de noradrenalina y al aumento de la sensibilidad a los vasoconstrictores circulantes, incluyendo angiotensina II. La capacidad de los AINEs de incrementar la resistencia vascular local depende de la actividad en la síntesis de prostanoïdes en el lecho vascular. La contribución de este efecto al desarrollo de hipertensión arterial crónica no está clara, siendo probable la necesidad de coexistencia de daño renal crónico para producir una elevación mantenida de la tensión arterial⁷.

Eritropoyetina

La eritropoyetina induce un aumento dosis-dependiente del hematocrito, y se asocia a una mejora de la tolerancia al ejercicio, el bienestar, la hemostasia y a la disminución de episodios de angina de pecho. A pesar de este efecto beneficioso, se han descrito incrementos importantes de la tensión arterial en algunos pacientes tras la administración de dosis altas intravenosas. La frecuencia descrita de hipertensión asociada al tratamiento con eritropoyetina en pacientes sometidos a diálisis es del 30%. En pacientes normotensos a los que se administraba eritropoyetina no se incrementaba su tensión arterial. El mecanismo por el que la eritropoyetina induce hipertensión no está claro. Por la evidencia disponible, parece que podría tener por sí misma un efecto presor. Además, se ha

propuesto que el aumento del hematocrito y la viscosidad sanguínea produciría un aumento en las resistencias periféricas, y por tanto de la tensión arterial⁸.

Ciclosporina

La ciclosporina es un fármaco nefrotóxico y con frecuencia induce o exacerba la hipertensión. La hipertensión en pacientes trasplantados renales puede ser difícil o imposible de adscribir únicamente a la ciclosporina. No obstante, se ha descrito hipertensión en pacientes con trasplante cardíaco y aquellos a los que se administra ciclosporina para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. En ocasiones, la hipertensión inducida por ciclosporina puede ser severa e incluso amenazar la vida.

La incidencia de hipertensión en pacientes tratados con ciclosporina es alta, pero es difícil concretar una cifra. En pacientes trasplantados varía entre el 15% y el 95%. El mecanismo propuesto es la supresión de la actividad de la renina plasmática y la intensidad de la respuesta a su acción. Un dato a favor de esta teoría es que la administración de captopril, un IECA, tuvo escaso o ningún efecto en la hipertensión de pacientes tratados con ciclosporina. También se ha descrito que el fármaco aumenta de manera global la actividad simpática, incrementa la agregación plaquetaria y libera factores de crecimiento y contracción incluyendo serotonina y factor de crecimiento derivado de plaquetas. En resumen, a pesar de que las bases fisiopatológicas de la hipertensión inducida por ciclosporina no están claras, el efecto primario del fármaco en la vasculatura renal, quizás por la alteración del balance de prostaglandinas vasoconstrictoras y vasodilatadoras podría desencadenar una retención excesiva de sodio y producir hipertensión. Contribuirían asimismo efectos adicionales en la pared vascular, plaquetas y hormonas vasoactivas⁶.

Corticoides

El 75-80% de los pacientes con síndrome de Cushing endógeno tienen hipertensión arterial. En contraste, sólo el 20% de los pacientes con síndrome de Cushing yatrogénico tienen hipertensión.

Los mineralcorticoides inducen retención de sal y agua y pérdida de potasio y producen importantes aumentos en la tensión arterial. Los corticosteroides, corticotropina y carbenoxolona tienen actividad mineralcorticoide. El efecto hipertensivo es dosis-dependiente y sólo alcanza significación clínica en el caso de los glucocorticoides cuando se utilizan a dosis altas (más de 30 mg de prednisolona/día). Aparte de su acción directa mineralcorticoide, los glucocorticoides pueden elevar la tensión arterial aumen-

tando la sensibilidad de los vasos sanguíneos a las catecolaminas endógenas. Los pacientes en tratamiento con glucocorticoides, especialmente a altas dosis, deben controlar la tensión arterial cuidadosamente durante el tratamiento y la retirada.

En este apartado mencionaremos también el ketoconazol. Este fármaco antifúngico inhibe la 11-beta-hidroxilasa interfiriendo con la producción de corticosteroides y hormonas sexuales e incrementando la concentración de los precursores 11-deoxicortisol y deoxicorticosterona, los cuales tienen actividad mineralcorticoide. Esto conduce a que el 25% de los pacientes que reciben ketoconazol a altas dosis desarrollen hipertensión⁹.

Anticonceptivos orales

Se han observado incrementos en la tensión arterial en mujeres después de dos años de tomar anticonceptivos orales aunque sólo en el 2.5% de las mujeres este incremento es clínicamente significativo. Los factores predisponentes son historia familiar de hipertensión, obesidad e historia de retención de fluidos. En el mecanismo de producción de hipertensión podría influir un efecto directo presor de estrógenos y progesterona y el incremento de los niveles de renina plasmática, angiotensina II y aldosterona. Se han descrito también casos de hipertensión maligna debida a trombosis arterial intrarenal⁶.

Fenilpropanolamina y beta-agonistas

La fenilpropanolamina, utilizado como descongestionante y anorexígeno está relacionado estructuralmente con la efedrina. Tiene actividad directa alfa-agonista y beta-agonista. Induce un aumento dosis-dependiente en la tensión arterial y debido a casos de hemorragia intracraneal se ha retirado del mercado en muchos países.

Por otra parte, los beta-agonistas como salbutamol y terbutalina, utilizados tanto en nebulizador como en inyección parenteral en el tratamiento del asma incrementan la frecuencia cardíaca y la tensión arterial sistólica y disminuye la diastólica. Aunque a este efecto no se le ha dado una gran importancia, cuando en un paciente coexisten asma e hipertensión arterial, el uso de beta-agonistas debe hacerse con cautela, especialmente si además existe enfermedad coronaria⁶.

Otros fármacos

Entre otros fármacos en los que se ha descrito la posibilidad de generar hipertensión arterial están

Tabla IV Fármacos que provocan insuficiencia cardíaca

Citostáticos	
AINEs	
Corticoides	
Anestésicos	Anestésicos halogenados Barbitúricos Propofol
Inmunomoduladores	
	Interferón Interleukina 2
Antiretrovirales	

carbamazepina, clormetiazol, clomipramina, dimercaprol, disulfiram, doxorubicina, ergometrina, fluroscéína, imipramina, levodopa, ketamina, naloxona, nalorfina, pentazocina, sulpiride, esteroides anabolizantes, mitomicina, protamina, vancomicina, amfotericina B y fisostigmina.

INSUFICIENCIA CARDÍACA INDUCIDA POR FÁRMACOS

La causa más frecuente de insuficiencia cardíaca es la enfermedad cardiovascular: enfermedad coronaria, hipertensión y valvulopatías. No obstante, en ciertos pacientes, la aparición de insuficiencia cardíaca puede ser atribuida al efecto cardiotóxico de algún fármaco (tabla IV). Los mecanismos por los que un fármaco induce insuficiencia cardíaca son: alteraciones en la precarga y la postcarga y la alteración de la contractilidad miocárdica. La probabilidad de que un paciente desarrolle insuficiencia cardíaca inducida por fármacos depende de la función ventricular preexistente, aunque algunos fármacos pueden tener efectos nocivos en pacientes con una función cardíaca previamente normal.

Citostáticos (ver más adelante)

Antiinflamatorios no esteroideos

Los AINEs se asocian con retención de líquidos y en ocasiones con el comienzo de insuficiencia car-

díaca. El mecanismo implicado es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas además de su interferencia con los efectos de los diuréticos e IECAs. En individuos sanos, las prostaglandinas no juegan ningún papel en la hemodinamia renal y por lo tanto no alteran la función cardíaca. No obstante, en pacientes con disfunción ventricular, el papel de las prostaglandinas es crucial en el mantenimiento del flujo renal y por lo tanto los AINEs pueden inducir o exacerbar la insuficiencia cardíaca. Los nuevos fármacos selectivos de la COX-2 o inducible pueden tener un menor efecto en la función renal, aunque no existen datos definitivos.

También se ha descrito que el consumo de AINEs en ancianos duplica el riesgo de ingresar en el hospital en la siguiente semana por un episodio de insuficiencia cardíaca¹⁰.

Anestésicos

Los anestésicos halogenados halotano y enflurano tienen efecto inotrópico negativo, aunque débil y asociado a deterioro cardíaco previo. Este efecto parece que es menor con los nuevos fármacos isoflurano y desflurano. Los anestésicos barbitúricos intravenosos tiopental y metohexital pueden alterar también la contractilidad cardíaca. Los efectos cardíacos cardiovasculares más frecuentes asociados a propofol son bradicardia e hipotensión, provocados por vasodilatación periférica, inhibición del tono simpático y reducción de la contractilidad miocárdica. La sedación prolongada de niños con propofol se ha relacionado con insuficiencia miocárdica fatal. No se ha descrito este efecto en adultos¹¹.

Fármacos inmunomoduladores

Interferones. El interferón alfa se asocia con efectos cardiovasculares, tales como hipotensión y taquicardia durante los primeros días de administración en el 5% al 15% de pacientes. Los efectos cardíacos más frecuentes son arritmias, cardiomiopatía y síntomas de enfermedad isquémica. Hay casos descritos de insuficiencia cardíaca reversible e irreversible con interferón alfa. En el mecanismo de producción de insuficiencia cardíaca intervienen el deterioro del metabolismo en el miocito y el incremento de la demanda de oxígeno como resultado de la fiebre y taquicardia. Hasta la fecha, el interferón beta no se ha asociado a insuficiencia cardíaca. El interferón gamma, utilizado a altas dosis produce hipotensión y arritmia, aunque en muchos casos en los que se ha descrito, los pacientes tenían historia previa de enfermedad cardiovascular.

Interleukina 2. Tiene efectos cardiovasculares importantes, de manera que produce con gran frecuencia hipotensión y taquicardia. Se ha descrito también disfunción ventricular izquierda reversible. El mecanismo se debe a la producción de citokinas, que pueden inhibir la acumulación de adenosín monofosfato cíclico en el interior de la célula y por lo tanto alterar la contractilidad miocárdica. Por otro lado, los hallazgos histológicos de miocarditis eosinofílica hacen pensar en un posible síndrome de hipersensibilidad. También puede producir un aumento de permeabilidad capilar que ocasiona hipotensión, y puede derivar en edema agudo de pulmón o shock distributivo. Aparece en las primeras horas del tratamiento y revierte a las 24 horas de suspenderlo. También se ha asociado a miocarditis no infecciosa.

Otros

Además de los fármacos mencionados anteriormente, existen casos aislados de comienzo de insuficiencia cardíaca en pacientes en tratamiento con: antidepresivos tricíclicos, citarabina, ácido aminocaproico, anticuerpos antidigoxina, antiácidos con sodio, amantadina, bromocriptina, foscarnet, megestrol, manitol, hidralazina, dapsona, carbamazepina, prostaglandina E2, metisergida e ifosfamida.

MIOCARDITIS INDUCIDA POR FÁRMACOS

Las miocarditis provocadas por fármacos pueden estar mediadas por dos mecanismos: miocarditis tóxica o por hipersensibilidad. Las miocarditis tóxicas las pueden provocar antineoplásicos como antraciclínas, ciclofosfamida, fluorouracilo, trastuzumab y otros fármacos como la interleukina-2, litio, cocaína, catecolaminas, hemetina y anfetaminas¹².

Las reacciones alérgicas a fármacos que se manifiestan en la piel o con molestias digestivas son muchas veces fácilmente reconocibles, a diferencia de las que afectan al corazón. Los pacientes con miocarditis por hipersensibilidad presentan eosinofilia periférica e infiltración miocárdica de eosinófilos, pueden presentar arritmias y muerte súbita de causa no filiada por lo que a veces es un diagnóstico de autopsia^{12,13}. Los fármacos que más frecuentemente producen miocarditis alérgica son sulfonamidas, tiacida, metildopa, penicilina y menos frecuentemente fenitoína, carbamacepina, espiranolactona, furosemida, clortalidona, acetazolamida, amitriptilina, sulfonilureas, isoniacida, indometacina, fenilbutazona, estreptomicina y cefaclor. También hay miocarditis de células gigantes mediada por hipersensibilidad a fármacos con muy mal pronóstico.

2ª PARTE: GRUPOS FARMACOLÓGICOS

Bloqueantes alfa adrenérgicos

Los alfa bloqueantes son los fármacos de primera elección en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, patología con una alta prevalencia en ancianos, muchos de ellos hipertensos.

Los receptores alfa adrenérgicos pueden ser α_1 y α_2 . Los α_1 están localizados principalmente en el músculo liso prostático, pero también en el sistema vascular mediando la contracción muscular lisa. Son los receptores α_1A el subtipo predominante en la próstata¹⁴.

Los bloqueantes alfa adrenérgicos aprobados para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata son doxazosina, terazosina y tamsulosina. La tamsulosina es un antagonista del receptor α_1 con una afinidad 40 veces superior por el subtipo α_1A que los otros alfa bloqueantes, denominados no selectivos. Estos últimos, a diferencia de la tamsulosina, se asocian a efectos secundarios con mucha más frecuencia, principalmente cardiovasculares, e incluyen hipotensión postural, vértigo, síncope y fatiga. La tamsulosina no está indicada para el tratamiento de la hipertensión a diferencia de los otros alfa bloqueantes¹⁵.

La hipotensión postural es un efecto adverso que puede tener importantes repercusiones como traumatismos y que está mediado por el efecto vasodilatador arterial y venoso de estos fármacos. Este efecto secundario puede ser más marcado si el paciente recibe otro tratamiento antihipertensivo concomitante. Los efectos secundarios hacen que no estén indicados como fármacos de primera elección en el tratamiento de la hipertensión arterial.

Anticonceptivos orales

El empleo de anticonceptivos orales en los años 60 y 70 (fármacos que contenían estrógenos a dosis altas), aumentaba el riesgo de infarto de miocardio, trombosis venosa y accidente cerebrovascular, sobretodo en mujeres fumadoras.

Los anticonceptivos actuales, de segunda y tercera generación, con dosis muy bajas de estrógenos (menos de 50 µg de etinil estradiol) y combinados con dosis bajas de progestágenos siguen representando un factor de riesgo de infarto en mujeres muy fumadoras (≥ 25 cigarrillos/día)^{16,17}. Además el riesgo de infarto se incrementa mucho en mayores de 35 años fumadoras. Estas pacientes deberían tomar anticonceptivos no estrogénicos y las menores de 35 años fumadoras pueden emplear los anticonceptivos con dosis bajas de estrógenos. Mientras que el riesgo de trombosis venosa es mayor en mujeres jóvenes que

toman anticonceptivos, el riesgo de trombosis arterial se incrementa en las pacientes de mayor edad¹⁸. Se ha observado que el riesgo cardiovascular asociado a estos fármacos desaparece al suspenderlos.

El riesgo de trombosis venosa profunda es mayor en mujeres que toman anticonceptivos de tercera generación (aquellos que contienen progestágenos del tipo desogestrel o gestodeno) en comparación con las que emplean aquellos de segunda generación (que contienen levonorgestrel, norgestrel), este riesgo relativo es de 1,7 veces aunque el riesgo total es bajo¹⁹. No existe mayor riesgo de infarto de miocardio con los anticonceptivos de tercera generación respecto a los de segunda.

Terapia hormonal sustitutiva

La terapia hormonal sustitutiva se emplea para aliviar los síntomas de la menopausia y también para tratar la osteoporosis. Los estrógenos aumentan el riesgo de cáncer de endometrio, que se puede evitar con el uso concomitante de progestágenos, pero que no evitan el mayor riesgo de cáncer de mama. Los estrógenos aumentan el HDL y desciden los niveles de LDL y lipoproteína a, además mejoran la función endotelial. Estos efectos beneficiosos sugerían la indicación del tratamiento en mujeres postmenopáusicas.

Los primeros estudios observacionales informaron de que los estrógenos disminuían la incidencia de enfermedad coronaria en mujeres postmenopáusicas en un 30-50% respecto a las que no lo tomaban, pero el primer ensayo clínico doble ciego, randomizado, controlado con placebo ha sido el estudio HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study)²⁰. Este estudio, realizado en mujeres postmenopáusicas con enfermedad coronaria y con útero, demostró que no había diferencia en la incidencia de infarto o muerte por enfermedad coronaria entre pacientes que tomaban estrógeno más acetato de medroxiprogesterona y los que tomaron placebo después de un seguimiento medio de 4 años. Además, el primer año de tratamiento, las mujeres que tomaron la terapia hormonal sufrieron una mayor incidencia de infarto que las que tomaron placebo. En informes preliminares del Nurses' Health Study y del WHI (The Women's Health Initiative) se describen hallazgos similares.

En un análisis retrospectivo de los datos del estudio CARS (Coumadin Aspirin Reinfarction Study) se ha visto que el inicio del tratamiento hormonal sustitutivo en mujeres que han sufrido un infarto de miocardio reciente está relacionado con más eventos cardíacos durante el seguimiento, sobre todo angor inestable²¹.

El mecanismo por el que los estrógenos provocan efectos adversos cardiovasculares parece que están ligados a un efecto protrombótico. Producen un au-

mento de los factores VII y X y proteína C y disminuyen la antitrombina III. También se ha visto que se asocia a inflamación e inestabilidad de la placa, facilitando su ruptura y la trombosis²². Por tanto no parece recomendable en el momento actual el inicio de la terapia hormonal sustitutiva en mujeres para prevenir la enfermedad coronaria²³.

Citostáticos

Adriamicina (doxorrubicina). Provoca cardiotoxicidad cuya repercusión es importante porque limita la supervivencia a largo plazo en estos pacientes, muchas veces curados de la neoplasia.

La incidencia de miocardiopatía e insuficiencia cardíaca provocada por doxorrubicina es dosis-dependiente. Por encima de 550 mg/m² de superficie corporal es muy elevada, existiendo varios factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de la miocardiopatía inducida por doxorrubicina: edad mayor de 70 años, terapia combinada, radioterapia mediastínica, cardiopatía previa, hipertensión, hepatopatía, hipertermia²⁴.

El mecanismo de la cardiotoxicidad por adriamicina está mediado por aumento de radicales libres y disminución de antioxidantes lo que provoca un aumento del estrés oxidativo y conlleva el desarrollo de la miocardiopatía. La adriamicina puede provocar también miocarditis y pericarditis unos días o semanas tras el inicio del tratamiento.

La evolución de los pacientes que desarrollan miocardiopatía después del tratamiento es insidiosa, ya que el primer año presentan síntomas de insuficiencia cardíaca, de la que pueden recuperarse en los siguientes 4 años, pero vuelven a deteriorarse posteriormente y fallecen 8 años más tarde. La miocardiopatía por doxorrubicina tiene una evolución peor que otras causas de miocardiopatía como la miocardiopatía isquémica²⁵. La epirrubicina tiene menor cardiotoxicidad que la adriamicina y la daunorrubicina. La coadministración de agentes citoprotectores como las bispiperacinedionas reducen la cardiotoxicidad sin reducir la eficacia antineoplásica.

Mitoxantrone. Provoca insuficiencia cardíaca, estando relacionada la cardiotoxicidad con dosis acumulativas del fármaco. Dada la similitud estructural del fármaco con la doxorrubicina, se cree que el mecanismo de producción es el mismo.

5-fluorouracilo. Es un antimetabolito empleado en algunas neoplasias como adenocarcinomas de mama y del tracto gastrointestinal. Su empleo se asocia a isquemia miocárdica, pudiendo producir infarto de miocardio y arritmias ventriculares así como disfunción ventricular^{26,27}. La cardiotoxicidad aparece de forma aguda durante el primer ciclo de tratamiento y suele revertir cuando se suspende la administración

del fármaco. Es más frecuente en pacientes con cardiopatía isquémica previa y en aquellos que han recibido radioterapia mediastínica. El mecanismo parece estar en relación con vasoespasmo y trombosis coronaria. También puede asociarse a miocarditis.

Inhibidores mitóticos. La vinblastina puede producir hipertensión, infarto de miocardio y arritmias. El etopósido produce hipotensión en un 1-2% de casos.

Fármacos hormonales. El tamoxifeno es un antiestrógeno empleado en el cáncer de mama. Está relacionado con un aumento de la incidencia de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar posiblemente porque este fármaco también presenta actividad proestrogénica.

La ciproterona es un antiandrógeno esteroideo empleado en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico. Produce retención de líquidos como efecto más frecuente y también hipertensión, infarto de miocardio y enfermedad tromboembólica.

Ciclofosfamida e ifosfamida. Son agentes alquilantes empleados en la preparación para el trasplante de médula ósea. Estos fármacos producen insuficiencia cardíaca en las primeras semanas de la quimioterapia. La ciclofosfamida provoca cardiotoxicidad cuando se emplea a dosis altas, pudiendo dar desde alteraciones en el ECG, vasculitis coronaria, miopericarditis hasta necrosis miocárdica hemorrágica. Potencia la toxicidad de la doxorrubicina.

Taxanos. Incluyen el paclitaxel y docetaxel producen efectos adversos como hipotensión y bradicardia que revierten tras la suspensión del fármaco.

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal anti-HER-2 que está relacionado con el desarrollo de miocardiopatía y miocarditis. La cardiotoxicidad es mucho mayor cuando se asocia a doxorrubicina.

Inhibidores de COX-2

Estos fármacos inhibidores selectivos de la COX-2 tienen efecto gastroprotector respecto a los AINES ya que no bloquean la COX-1, pero existen dudas referentes a su efecto cardiovascular. El rofecoxib y celecoxib aumentan ligeramente las cifras de tensión arterial. En el estudio SUCCESS VI²⁸ los pacientes ancianos hipertensos en tratamiento con rofecoxib presentaron mayor elevación de tensión arterial sistólica y edemas que los que tomaban celecoxib.

Existe la preocupación respecto a que estos fármacos puedan suponer un aumento del riesgo de eventos trombóticos. La prostaciclina producida por el endotelio sabemos que es importante para mantener la permeabilidad de los vasos. Se ha visto que la inhibición de la síntesis de prostaciclina se reduce igualmente por los AINES y por los COX-2, pero estos últimos no inhiben la función plaquetaria, acción mediada por la COX-1, lo que podría inclinar la

balanza hacia el efecto protrombótico. En un estudio retrospectivo de rofecoxib no se vio aumento de los eventos cardiovasculares²⁹, pero en otro estudio posterior en el que se revisaron los eventos trombóticos de los estudios VIGOR y CLASS³¹, se ha visto mayor incidencia de infarto en pacientes que tomaban celecoxib o rofecoxib en comparación con placebo³⁰, aunque la población era heterogénea ya que incluía pacientes con artritis reumatoide, que tienen mayor riesgo de infarto. Además se desconoce el efecto del tratamiento esporádico con estos fármacos.

Por tanto es necesario la realización de nuevos ensayos clínicos dirigidos a determinar si estos fármacos representan un aumento del riesgo trombótico. La adición de aspirina a dosis bajas es posible que evite estos efectos aunque esto representaría probablemente la pérdida del beneficio de gastroprotección³².

Antidepresivos tricíclicos

Estos fármacos tienen efectos cardiovasculares potencialmente graves. Pueden provocar alteraciones en el ECG, en la frecuencia cardíaca o hipotensión ortostática y posiblemente provoquen disfunción sistólica ventricular.

Estos fármacos tienen propiedades similares a los antiarrítmicos grupo IA y pueden provocar proarritmia en pacientes con cardiopatía estructural³³. Tienen efectos anticolinérgicos, efecto alfa-bloqueante y efecto quinidin-like. Inhiben la recaptación de norepinefrina y de serotonina provocando mayor cardio-toxicidad que los inhibidores selectivos de serotonina³⁴. Los efectos anticolinérgicos pueden provocar taquicardia. El efecto alfa1-bloqueante provoca hipotensión ortostática en un 20% de pacientes (es el efecto secundario más frecuente). Es más importante en ancianos, y muchas veces no mejora al disminuir dosis. Es menos frecuente con nortriptilina que con amitriptilina o imipramina. La importancia de la hipotensión ortostática depende de si existía previamente al inicio del tratamiento y es más frecuente si hay insuficiencia cardíaca o deplección de volumen. También es más frecuente si existe bloqueo de rama.

El efecto antiarrítmico tipo IA provoca supresión de ectopia ventricular y deprime la conducción cardíaca. Producen alargamiento del QT, del intervalo PR, ensanchamiento del QRS y disminución de la amplitud de la onda T. El alargamiento del QT puede ser responsable del efecto proarrítmico y pueden inducir arritmias ventriculares malignas. Por todo ello los antidepresivos tricíclicos están generalmente contraindicados en las primeras 4-6 semanas tras un infarto de miocardio, aunque hay que individualizar cada caso.

En general en pacientes cardiópatas hay que empezar con dosis bajas y vigilar la aparición de efectos secundarios. Es preferible en estos pacientes el empleo de fármacos de 2.^a generación (nortriptilina) que llevan menos efectos secundarios que los de 3.^a (amitriptilina, imipramina). Un método para detectar toxicidad crónica es la disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

La sobredosis por antidepresivos tricíclicos tiene una mortalidad del 2-3%, generalmente relacionada con complicaciones cardiovasculares. La prolongación del QRS es un signo de toxicidad, pero es poco sensible. La desviación a la derecha de los 40 ms finales en el plano frontal, caracterizada por una R terminal en aVR tiene un 83% de sensibilidad y un 63% de especificidad para detectar toxicidad.

Inhibidores de la recaptación de serotonina

Fluoxetina, paroxetina, sertralina. Tienen menos efectos secundarios cardiovasculares que los antidepresivos tricíclicos³⁵ ya que su acción anticolinérgica, antihistamínica y noradrenérgica es escasa. Muy rara vez provocan hipotensión ortostática o bradicardia sinusai³⁶. Se han descrito esporádicamente arritmias en pacientes que toman fluoxetina pero su incidencia es muy pequeña. Otro mecanismo por el que pueden provocar daño cardíaco estos fármacos es mediante vasoconstricción mediada por serotonina, ya que en presencia de daño endotelial por corariopatía la serotonina no produce la vasodilatación coronaria esperada sino el efecto contrario.

Su importancia es mayor porque inhiben el citocromo P450 y por tanto puede alterar el metabolismo de fármacos empleados frecuentemente en cardiópatas como betabloqueantes lipofílicos (propranolol, metoprolol), antagonistas del calcio, antiarrítmicos del grupo IC, dicumarínicos y otros como anticonvulsivantes, antihistamínicos o benzodiacepinas (tabla II).

Otro tipo de interacción importante de estos fármacos es la que ocurre con IMAO (inhibidores de la monoamino oxidasa) o triptófano que origina el síndrome serotoninérgico: hipertensión, taquicardia, hiperactividad, sudoración, hipertermia y muerte. El litio y la carbamacepina, que son agonistas serotoninérgicos, también pueden provocarlo.

Inhibidores de la monoaminoxidasa

Tienen pocos efectos sobre la conducción cardíaca o la contractilidad miocárdica. La hipotensión ortostática es frecuente y hay que tener en cuenta que pueden interaccionar con otros medicamentos o sustancias que contengan tiramina y provocar crisis hipertensivas.

Litio

El carbonato de litio se asocia a alteraciones en el ECG como cambios en la onda T y arritmias. Hay que tener mucha precaución en administrarlo a pacientes con insuficiencia cardíaca ya que pueden sufrir intoxicación por litio. Ésta se debe a que la deplección de sodio que presentan habitualmente por la administración de diuréticos aumenta la reabsorción de sodio y de litio en el tubo contorneado proximal.

Antipsicóticos

Los neurolépticos tienen efecto quinidin-like que puede provocar alargamiento del QT en pacientes que toman antiarrítmicos del grupo I. El haloperidol es un fármaco bastante seguro en cardiópatas aunque su administración intravenosa puede asociarse a QT largo en raras ocasiones. También pueden observarse taquicardia o hipotensión ortostática por efecto de bloqueo alfa-adrenérgico y anticolinérgico respectivamente.

Anticonvulsivantes

Carbamacepina tiene efecto quinidin-like y puede agravar un bloqueo auriculoventricular preexistente. La fenitoína tiene numerosos efectos cardiovasculares ya que es un antiarrítmico del grupo IB.

Fármacos empleados en el tratamiento de las cefaleas

Los derivados ergóticos (dihidroergotamina, ergotamina) se emplean en el tratamiento de las cefaleas y producen además vasoconstricción del músculo liso. La ergonovina se emplea como test de provación de vasoespasio coronario en pacientes con sospecha de angor vasospástico. Pueden producir angina variante e infarto de miocardio³⁷ por lo que están contraindicados en pacientes con coronariopatía³⁸. En algunos casos su empleo se asocia a valvulopatía.

La metisergida provoca valvulopatía con una incidencia de 1 por cada 5.000 pacientes tratados, fibrosis pericárdica, miocárdica, endocárdica pulmonar y retroperitoneal³⁹. También puede asociarse a fibrosis de aorta. Entre las valvulopatías puede producir insuficiencia principalmente de la válvula mitral y aórtica, y vigilar la aparición de nuevos soplos en el seguimiento debiéndose evitar este fármaco en pacientes valvulopatas, con coronariopatía o hipertensión arterial severa.

Sumatriptán y sus análogos (rizatriptán, naratriptán, zolmitriptán,...). Son agonistas de los receptores 5HT1 que pueden producir vasoespasio coronario y que deben evitarse en cardiópatas isquémicos.

Anorexígenos

La fenfluramina, fentermina y desfenfluramina son fármacos serotoninérgicos inhibidores del apetito que fueron retirados del mercado por la FDA (Food and Drug Administration) por producir valvulopatías cardíacas⁴⁰. Los hallazgos ecocardiográficos en varios estudios realizados demostraron una incidencia de insuficiencias valvulares principalmente aórtica y mitral superior a la esperada, con anomalías valvulares similares a las que aparecen en el síndrome carcinoide. Las altas dosis del tratamiento y una larga duración del mismo se asociaban a una incidencia mayor de valvulopatía. El mecanismo parece estar mediado por una activación de los receptores serotoninérgicos 5-HT(2B).

Se ha descrito asociación de inhibidores del apetito (fenfluramina, aminorex y derivados anfetamínicos) con hipertensión pulmonar primaria⁴¹.

La sibutramina es una amina terciaria que inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina y que induce pérdida de peso. Se ha detectado un ligero ascenso de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca, por lo que no debe administrarse en pacientes con hipertensión arterial no controlada, antecedentes de cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular⁴². También debe evitarse su uso concomitante con antidepresivos o antipsicóticos.

Sildenafil

El citrato de sildenafil es el primer tratamiento oral efectivo contra la disfunción eréctil. El proceso de la erección está regulado por óxido nítrico, que actúa a través del mediador guanosina monofosfato cíclico (GMPc). El sildenafil es un inhibidor muy potente y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5, que se encuentra en una concentración elevada en el cuerpo cavernoso, y es la enzima responsable de la degradación del GMPc, facilitando de este modo la erección.

La vía del óxido nítrico-GMPc regula la vasodilatación sistémica. El sildenafil es un vasodilatador que provoca escaso descenso de la presión arterial y ligeras reducciones de la postcarga y la precarga, pero debido a que la fosfodiesterasa 5 está también presente en la vasculatura sistémica, el sildenafil puede provocar un mayor descenso de la tensión arterial cuando se administra con nitratos, ya que se estimula la vía del óxido nítrico-GMPc⁴³.

La coadministración de sildenafilo con nitratos está contraindicada dentro de las primeras 24 horas. Después de este tiempo puede considerarse la administración de un nitrato, pero hay que vigilar la respuesta.

El sildenafilo es un potente inhibidor de la vía metabólica del citocromo P450 2C9 y se metaboliza predominantemente por el citocromo P450 2C9 y P450 3A4, por tanto todos los inhibidores de estas vías pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sildenafilo (ver tabla II). En pacientes con administración conjunta de estos fármacos debería considerarse una dosis inicial menor (25 mg). En pacientes que toman antihipertensivos hay que vigilar estrechamente la respuesta.

Es conveniente la realización de una prueba de esfuerzo en cardiópatas isquémicos antes de indicar el sildenafilo para valorar el riesgo de isquemia inducida por ejercicio⁴⁴. En pacientes con antecedentes de infarto, angina inestable, ACVA, o arritmias graves en los 6 meses previos no debe administrarse el sildenafilo ya que no existen datos sobre su empleo en estas situaciones inestables.

Después de 3 años de empleo se ha visto que no aumenta el riesgo de infarto o eventos cardiovasculares mayores en ensayos clínicos fase 2/3 de pacientes con cardiopatía isquémica crónica.

Cloroquina

Es un antimarial que puede producir miocardio-
patía restrictiva. En el ECG se observan trastornos
de conducción y de la onda T.

BIBLIOGRAFÍA

- Tristani-Firouzi M, Chen J, Mitcheson JS, Sanguinetti MC: Molecular biology of K⁺ channels and their role in cardiac arrhythmias. *Am J Med* 2001; 110: 50-9.
- Antzelevitch C: Heterogeneity of cellular repolarization in LQTS: the role of M cells. *Eur Heart J* 2001; Suppl. 3: K2-16.
- Roden DM: Pharmacogenetics and drug-induced arrhythmias. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 224-31.
- De Ponti F, Poluzzi E, Montanaro N: Organising evidence on QT prolongation and occurrence of Torsades de Pointes with non-antiarrhythmic drugs: a call for consensus. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57:185-209.
- Radack K, Deck C: Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs interfere with blood pressure control in hypertensive patients? *J Gen Intern Med* 1987; 2: 108-12.
- Richards AM, Nicholls MG: Drug-induced hypertension. *Adv Drug React Toxicol Rev* 1991; 10: 31-46.
- Thomas S: Drug-induced systemic hypertension. *Adv Drug React Bull* 1993; 159: 559-62.
- Samtleben W, Baldamus CA, Bommer J: Blood pressure changes during treatment with recombinant human erythropoietin. *Contrib Nephrol* 1988; 66: 114-22.
- Brem AS: Insights into glucocorticoid-associated hypertension. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1-10.
- Page J, Henry D: Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients. *Arch Intern Med* 2000; 160: 777-84.
- Feeenstra J, Grobbee DE, Remme WJ, Stricker BH: Drug-induced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 199; 33: 1152-62.
- Feldman AM, McNamara D: Myocarditis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1388-98.
- Kounis NG, Zavras GM, Soufras GD, Kitrou MP: Hypersensitivity myocarditis. *Ann Allergy* 1989; 62: 71-5.
- Tewari A, Narayan P: Alpha-adrenergic blocking drugs in the management of benign prostatic hyperplasia: interactions with antihypertensives. *Urology* 1999; Supl. 3A: 14-20.
- Maruenda J, Bhatnagar V, Lowenthal DT: Hypertension in the elderly with coexisting benign prostatic hyperplasia. *Urology* 53; Supl. 3A:7-13.
- WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraceptives: results of an international multicentre case-control study. *Lancet* 1997; 349: 1202-9.
- Rosenberg L, Palmer JR, Rao RS, Shapiro S: Low-dose oral contraceptive use and the risk of myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1065-70.
- Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemkamp KWM y cols.: Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1527-34.
- Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE: Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001; 323:131-4.
- Holley S, Grady D, Bush T y cols.: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
- Alexander KP, Newby LK, Hellkamp AS y cols.: Initiation of hormone replacement therapy after acute myocardial infarction is associated with more cardiac events during follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1-7.
- Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB y cols.: Effects of oestrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 522-39.
- Manson JE, Martin KA: Postmenopausal hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* 2001; 345: 34-40.
- Singal PK, Iliskovic N: Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998; 339: 900-5.
- Feilker GM, Thompson RE, Hare JM: Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1077-84.
- Frishman WH, Sung HM, HCM Yee y cols.: Cardiovascular toxicity with cancer chemotherapy. Current problems in cardiology 1996; 20: 227-86.
- Calzas J, Lianes P, Cortés-Funes H: Corazón y neoplasias. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 314-31.
- Whelton A, Fort JG, Puma JA, Normandin D: SUCCESS VI Study Group. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Ther* 2001; 8: 85-95.
- Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ: Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954-9.
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL y cols.: Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*. *JAMA* 2000; 284: 1247-55.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A y cols.: Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-8.
- FitzGerald GA, Patrono C: The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl Med* 2001; 345: 433-42.

33. Glassman AH, Roose SP, Bigger JT: The safety of tricyclic antidepressants in cardiac patients- risk benefit reconsidered. *JAMA* 1993; 269: 2673-5.
34. Franco-Bronson K: The management of treatment-resistant depression in the medically ill. *Psychiatr Clin North Am* 1996; 19: 329-48.
35. Nelson JC, Kennedy JS, Pollock BG y cols.: Treatment of major depression with nortriptyline and paroxetine in patients with ischemic heart disease. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1024-8.
36. Sheline YL, Freeland KE, Carney RM: How safe are serotonin reuptake inhibitors for depression in patients with coronary heart disease? *Am J Med* 1997; 102: 54-9.
37. Koh KK, Roe IH, Lee M, Cho SK, Kim SS: Variant angina complicating ergot therapy of migraine. *Chest* 1994; 105: 1259-60.
38. MaassenVanDenBrink A, Reekers M, Bax WA, Ferrari MD, Saxena PR: Coronary side-effect potential of current and prospective antimigraine drugs. *Circulation* 1998; 98: 25-30.
39. Silberstein SD: Methysergide. *Cephalalgia* 1998; 118: 421-35.
40. Devereux RB: Apetite suppressants and valvular heart disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 765-6.
41. Abenhein L, Moride Y, Brenor F y cols.: Appetite suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 335: 609-16.
42. James WPT, Astrup A, Finer N y cols.: Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *The Lancet* 2000; 356: 2119-25.
43. Cheitlin MD, Hutter AM, Brindis RG y cols.: Use of sildenafil (viagra) in patients with cardiovascular disease. ACC/AHA Expert consensus document. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 273-82.
44. Kloner RA: Sex and the patient with cardiovascular risk factors: focus on sildenafil. *Am J Med* 2000; 109 (9A): 13S-21S.

Corazón y enfermedades endocrinas

Lucrecia Herranz de la Morena* y Luis Felipe Pallardo Sánchez**

*Facultativo Especialista Endocrinología y Nutrición. **Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición.

En el presente capítulo abordaremos sucesivamente los aspectos cardiológicos relacionados con las enfermedades de la hipófisis, del tiroides, de las paratiroides, de las suprarrenales para finalmente hacer referencia a la diabetes mellitus.

ENFERMEDADES DE LA HIPÓFISIS

Acromegalía

La acromegalía es una entidad clínica condicionada por una hipersecreción de GH a partir de un adenoma hipofisario. Ocasionalmente puede tener en su origen en una producción ectópica de GRH o mucho más raramente de GH.

La afectación cardíaca en la acromegalía es causa importante de morbilidad y mortalidad¹, presentando aproximadamente en un tercio de los pacientes.

En su génesis intervienen tres causas fundamentales, la presencia de hipertensión arterial, una aterosclerosis prematura o el desarrollo de una genuina «cardiomiopatía» específica^{2,3}.

La *hipertensión arterial* es la manifestación cardiovascular más frecuente en la acromegalía (15-50% pacientes)⁴. Se influencia por la edad y duración del proceso, asociándose con niveles elevados de GH (acción retenedora de sodio y expansión de volumen extracelular). Se ha discutido el posible papel de un aumento de secreción de aldosterona o la existencia de una alteración de la respuesta de las adrenales o de la vasculatura periférica a la angiotensina II^{3,5}.

La aterosclerosis se desarrolla precozmente en sujetos acromegálicos, condicionada tal vez por la acción de la GH a nivel del metabolismo glucídico y graso. No obstante para algunos autores, la *cardiopatía aterosclerótica* parece afectar únicamente a un 10% de pacientes⁶. Parece admitirse, pese a algunas discrepancias, la existencia de una «cardiomiopatía» específica de la acromegalía, independiente de la influencia de la hipertensión arterial y del desarrollo de aterosclerosis, y que se caracteriza por determinadas manifestaciones^{2,3,7}.

La cardiomegalia es un hallazgo prevalente, y parece ser comparativamente superior al aumento de tamaño de otros órganos. Es evidente la existencia de un

aumento del tamaño ventricular izquierdo con hipertrofia concéntrica, y similarmente de ventrículo derecho.

Desde un punto de vista funcional, en estadios iniciales de la acromegalía, algunos pacientes muestran un síndrome hiperkinético, caracterizado por aumento de la frecuencia y el gasto cardíaco, con disminución de las resistencias periféricas. Posteriormente se detecta una anormalidad de llenado diastólico como resultado de una falta de relajación muscular ventricular que pueden preceder a la disfunción sistólica. Esta alteración se manifiesta durante el ejercicio físico, con acortamiento del período eyectivo de ventrículo izquierdo, alargamiento del período pre-eyectivo y aumento del cociente PEP/LVET. Finalmente surge dilatación ventricular con disminución del gasto cardíaco que puede llevar a una insuficiencia cardíaca congestiva (10-20% de casos).

En un 50% de pacientes casos se objetivan alteraciones ECG, no explicables por la hipertensión arterial o aterosclerosis concomitante (anomalías ST, depresión T, hipertrofia ventrículo izquierdo o defectos de conducción). Pueden surgir arritmias y ocasionalmente se han detectado muertes súbitas (lesiones inflamatorias o degenerativas de plexos nerviosos en relación con el nódulo sino-auricular o aurículo-ventricular).

La cardiomiopatía parece relacionarse más con la duración de la acromegalía que con los niveles de GH y/o IGF-1, siendo variable la relación entre masa ventricular izquierda, y niveles de estas hormonas⁸.

En cuánto al tratamiento de las manifestaciones cardiocirculatorias en la acromegalía es preciso hacer algunas precisiones^{1,3}. La clínica de insuficiencia cardíaca no obedece generalmente a la terapia convencional. En caso de hipertensión arterial son particularmente útiles los fármacos que disminuyen el volumen plasmático (diuréticos). Es importante como primera medida la disminución de los niveles de GH. Se ha demostrado resultados positivos sobre morfología y función cardíaca tras tratamiento quirúrgico o con el empleo de somatostatina. A lo largo de un año de tratamiento con este fármaco se comprueba como la supresión prolongada de GH e IGF-1 tienden a normalizar determinadas alteraciones funcionales miocárdicas (eyeción ventricular izquierda)⁹.

Hipopituitarismo

En adultos con hipopituitarismo, junto con el tratamiento hormonal sustitutivo de los posibles déficits de función tiroidea, adrenal y gonadal, viene utilizándose la terapia con GH en situaciones de defec-
to de secreción de esta hormona.

La administración de GH mejora de manera evi-
dente la función miocárdica, aumentando la masa
muscular y revirtiendo las anomalías de la función
diastólica¹⁰.

En otro orden de cosas, se ha demostrado como
el empleo de GH en la cardiomiopatía dilatada idio-
pática, se sigue de un aumento de la masa muscu-
lar cardíaca.

ENFERMEDADES DEL TIROIDES

El exceso o defecto de hormonas tiroideas se si-
gue, a nivel del aparato cardiovascular, de determi-
nadas manifestaciones hemodinámicas que van a
condicionar la sintomatología y signología clínicas
cardiocirculatorias, características de la hiper e hi-
poparacrina tiroideas^{3, 11-13} (tabla I).

Hipertiroidismo

En la hiperfunción tiroidea (enfermedad de Base-
dow, adenoma tóxico, bocio multinodular tóxico) el
origen de las manifestaciones cardiocirculatorias se
relaciona fundamentalmente con los efectos deriva-
dos del aumento de niveles de hormonas tiroideas
(primordialmente T3), que se traducen por su acción

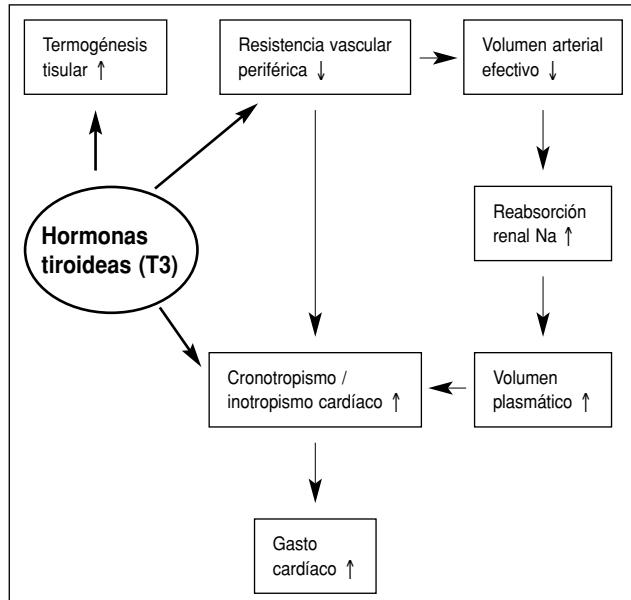


Figura 1.—Hormonas tiroideas y función cardiovascular (modifi-
cado Klein y Levey¹¹).

miocárdica (aumento del inotropismo y cronotropis-
mo), vascular periférica (disminución de resistencias)
y aumento de la termogénesis tisular^{11, 12} (fig. 1).

Las hormonas tiroideas (T3) a nivel miocárdico, en
humanos y animales de experimentación, se ha
comprobado que aumentan la contractilidad. Se debe
a una acción directa de las misma, ya que por vía
genómica y una vez verificada su unión a receptores
nucleares, actúan sobre la transcripción de determi-
nados genes a nivel de estas células musculares
cardíacas que llevan a la síntesis de determinadas
proteínas, tales como¹⁴:

- Aumento de la cadena pesada de alfa-miosina y
disminución de la cadena pesada de beta-miosina.
- Aumento de actividad del enzima calcio-ATPasa
del retículo sarcoplásmico y disminución de ac-
tividad phospholamban.
- Aumento de actividad Na^+K^+ ATPasa.

Las hormonas tiroideas favorecen asimismo la
transcripción génica de otras proteínas que intervie-
nen en otras funciones hemodinámicas: hormona na-
triurética atrial, transportadores de glucosa, canales de K^+ (Kv1,5), receptores beta-adrenérgicos...

Asimismo, es preciso reseñar como estas hormo-
nas actúan también por vía no genómica, aumen-
tando la actividad del marcapaso sino-auricular, el
transporte transmembrana de glucosa y la fosforili-
zación oxidativa mitocondrial, etc.; siendo estas ac-
ciones más rápidas que las ejercidas por vía genó-
mica¹⁵.

Tabla I Alteraciones hemodinámicas en el hipertiroidismo e hipotiroidismo

	Hipertiroidismo	Hipotiroidismo
Resistencia vascular	Disminuida	Aumentada
Gasto cardíaco	Aumentado	Disminuido
Presión sistólica	Aumentada	Normal o disminuida
Presión diastólica	Disminuida	Aumentada o normal
Presión diferencial	Aumentada	Disminuida
Frecuencia cardíaca	Aumentada	Disminuida o normal
Contractilidad cardíaca (sistólica y diastólica)	Aumentada	Disminuida
Músculo cardíaco	Aumentado (hipertrofia)	Disminuido
Volumen sanguíneo	Aumentado	Disminuido

En estudios no invasivos (ecografía-doppler, exploraciones con radionúclidos) se confirma el aumento de la contractilidad ventricular izda. y del gasto cardíaco, todo ello acompañado de hipertrofia miocárdica.

A nivel periférico, la T3 produce un descenso de la *resistencia vascular*, similar al condicionado por el ejercicio físico, que afecta a vasos de la piel, músculos y vísceras. Esta alteración se debe a una acción directa sobre las células musculares vasculares lisas, o indirecta mediada por una liberación endotelial de óxido nítrico, por actividad beta-adrenérgica o como consecuencia de respuesta a la hipoxia local (aumento niveles ácido láctico) secundaria al incremento de la *termogénesis tisular*¹⁶.

En el hipertiroidismo existe un incremento de volumen plasmático y de la masa eritrocitaria, debido a un aumento de eritropoietina (hipoxia periférica) y de la reabsorción tubular renal de sodio, subsiguiente a un descenso del volumen arterial efectivo por la resistencia vascular periférica disminuida.

En la hiperfunción tiroidea, como en el feocromocitoma, ejercicio físico y embarazo se detectan signos evidentes de *actividad hiperadrenérgica*^{11,17}: taquicardia, palpitaciones, aumento de amplitud de pulso, etc. No existe aumento de producción de catecolaminas, pareciendo la hipótesis más verosímil el incremento del número de receptores beta-adrenérgicos (también discutido). Otras posibilidades son la mayor sensibilidad periférica a las catecolaminas, mayor afinidad de receptores, incremento del turnover de catecolaminas a nivel de la sinapsis o alteración de la proteína G (que conecta receptores con sistema adenilciclasa).

En cuánto a la clínica cardiovascular propia del hipertiroidismo, pueden distinguirse los siguientes síntomas y signos^{3,11,12}:

Se observa la presencia de taquicardia y palpitaciones. La frecuencia cardíaca puede disminuir después del ejercicio físico, comprobándose a su vez una pérdida de la variación fisiológica de la misma existente entre los períodos vigilia/sueño, circunstancia condicionada tal vez por un descenso en el tono parasimpático. Existe disnea e intolerancia al esfuerzo (capacidad reducida de aumento del gasto cardíaco y disminución de actividad muscular esquelética y respiratoria). Puede surgir un cuadro de angor, por desequilibrio entre necesidades y aporte de oxígeno o bien como consecuencia de un vasoespasmo coronario.

Una de las manifestaciones más características es la presencia de fibrilación auricular (5-10 % casos), más frecuente en ancianos y en individuos con cardiopatía preexistente.

La insuficiencia cardíaca congestiva es rara en ausencia de fibrilación auricular. Presentan mayor riesgo los pacientes ancianos, los sujetos con cardiopatía previa o aquellos que padecen una tirotoxicosis de larga evolución. Entre los mecanismos fisiopatológicos conducentes al desarrollo de insuficiencia cardíaca estarían la hipervolemia (insuficiencia cardíaca con gasto cardíaco elevado o «high output») y la presencia de taquiarritmias persistentes.

En circunstancias de *hipertiroidismo subclínico* (T4 y T3 normales con TSH disminuida) se han descrito ocasionalmente aumento de frecuencia cardíaca y extrasístoles auriculares, riesgo de fibrilación auricular, aumento de contractilidad cardíaca, así como tiempo de contracción isovolumétrica disminuido, aumento de masa ventricular izquierda y septal y, disminución de llenado diastólico ventricular izdo.^{18,19}

Como signos clínicos, además de la antes citada taquicardia, se recoge un aumento de presión arterial sistólica, de tensión arterial diferencial e incremento del 1º ruido y del componente pulmonar del 2º ruido. Se puede detectar un roce sistólico (Means-Lerman) en 2º espacio intercostal izquierdo por contacto pleuro-pericárdico, así como un soplo sistólico-aórtico debido al estado hiperdinámico. Se encuentra a veces un soplo sistólico, correspondiente a prollapso de válvula mitral (43% casos)²⁰.

En el ECG, junto con la taquicardia sinusal y fibrilación auricular, pueden hallarse disturbios aislados de conducción intraauricular o acortamiento de PR, o bien alteraciones de ST y onda T (isquemia asociada).

Como medida terapéutica de base, es obvio que habrá que acudir al control de la hiperfunción tiroidea, planteándose inicialmente el empleo de antitiroideos o yodo radiactivo.

Por lo que se refiere a las *manifestaciones cardiovasculares* se seguirán las siguientes indicaciones generales:

* En situación aguda, para el control de la taquicardia sinusal, se acudirá al empleo oral de propranolol (80-240 mg/día), necesitándose en casos extremos su administración por vía intravenosa. Alternativamente pueden emplearse otros beta-bloqueantes selectivos. Estos fármacos disminuyen la frecuencia cardíaca, controlan la presión arterial y mejoran algunos síntomas extracardíacos (miopatía). Cuando los beta-bloqueantes estén contraindicados, pueden usarse antagonistas del calcio; si bien deben emplearse con cautela para evitar hipotensión (empeoran resistencias periféricas) o por su acción inotrópica negativa.

* En casos de insuficiencia cardíaca desencadenada por taquiarritmias puede acudirse, con la debida cautela, al uso de bloqueadores beta-adrenérgicos. Es asimismo útil el uso de diuréticos. Pueden emplearse digitálicos en insuficiencia cardíaca severa, si bien la respuesta está disminuida y se precisan dosis más elevadas de las habituales (aumento de volumen de distribución y acción neutralizada de la tiroxina).

* Por lo que respecta a la actitud a tomar ante la presencia de *fibrilación auricular*, hemos de reseñar que en ausencia de cardiopatía previa suele remitir espontáneamente a las 8-12 semanas de instaurado el tratamiento antitiroideo, conforme se normaliza la función tiroidea. Cuando esto no suceda (*fibrilación auricular crónica*) habrá que acudir al tratamiento específico de la misma (farmacológico o cardioversión). El riesgo de embolismo, mayor en personas ancianas, es discutible²¹. La anticoagulación es ampliamente debatida, habiéndose descrito en pacientes con tirotoxicosis una disminución de la vida media de algunos factores de la coagulación, con una mayor sensibilidad a la warfarina.

Hipotiroidismo

Las manifestaciones cardiovasculares derivadas de la existencia de un hipotiroidismo son menos prominentes que las que surgen en el contexto del hipertiroidismo.

En la tabla I quedan resumidas las principales alteraciones hemodinámicas que se detectan en estos pacientes, y que tienen como raíz última el defecto de actividad de las hormonas tiroideas¹³.

De manera opuesta al hipertiroidismo, en el hipotiroidismo se altera la función miocárdica al disminuir la expresión génica de determinadas proteínas contráctiles o de ciertos enzimas de los miocitos; al tiempo que a nivel periférico se produce una disminución de las necesidades de oxígeno y una vasoconstricción reactiva (aumento de resistencias) que incrementa la sobrecarga cardíaca con la consiguiente disminución del gasto cardíaco. El déficit de hormonas tiroideas a nivel del nódulo seno-auricular produce bradicardia. Existe a su vez en los pacientes hipotiroideos una disminución del tono adrenérgico (disminución número receptores, aumento proteína Gi).

Clinicamente^{3,13} se puede, en casos de mixedema, apreciar la existencia de cardiomegalia, por la presencia de engrosamiento miofibrilar e infiltración intersticial mixoide, o lo que es más frecuente debida al hallazgo de derrame pericárdico asociado. Se evidencia bradicardia sinusal e hipertensión arterial diastólica (20% casos). En casos de franco hipotiroidismo se puede presentar disnea de esfuerzo, angor, pequeños derrames pleurales o pericárdicos e insuficiencia cardíaca (edemas, ascitis, ortopnea nocturna). La documentación de hipotiroidismo como causa única de fracaso cardíaco es rara.

Si bien inicialmente se había pensado en que la aterosclerosis coronaria era más frecuente en sujetos hipotiroideos, dada la presencia concomitante de alteraciones lipídicas [aumento colesterol total, LDL-colesterol, apo-B y lipoproteína (a)], esta aseveración no ha podido ser comprobada clínicamente. En

cuánto a la circunstancia de pacientes con corona-riopatía que sufren un hipotiroidismo, parece objetivado que muestran una mejor tolerancia a la disminución del flujo miocárdico. No obstante parece comprobado como el tratamiento cauteloso con hormonas tiroideas, acompañado del correspondiente tratamiento convencional antianginoso, se sigue a largo plazo en estos individuos de efectos beneficiosos cardiovasculares en cuánto al ulterior desarrollo de angor o infarto agudo de miocardio²².

En la exploración física se encuentra bradicardia, disminución de la intensidad de los ruidos cardíacos y de la presión arterial diferencial con presión diastólica elevada (20-40%). Pueden presentarse frialdad en extremidades debida a disminución del flujo cutáneo, y edemas por aumento de la permeabilidad capilar. En casos avanzados de mixedema puede detectarse edema específico por depósito de mucopolisacáridos.

En el ECG se encuentran trazados de bajo voltaje, bradicardia sinusal, alargamiento de QT y del intervalo QRS. No es raro el hallazgo de extrasístoles ventriculares o taquicardias ventriculares tipo «torsades de pointes» con QT alargado, así como la existencia de cambios inespecíficos de ST.

En pacientes hipotiroideos, en ausencia de necrosis miocárdica, puede encontrarse un aumento de los niveles séricos de creatinfosfokinasa o CPK (fracción muscular MM). La presencia asociada de aumentos de aldolasa muscular y de mioglobina (plasma y/u orina) nos hablan de la existencia de una probable participación miopática. El ecocardiograma muestra, entre otras alteraciones, una disminución de contractilidad ventricular izda. y prolongación del tiempo de relajación diastólica isovolumétrica.

El tratamiento deberá centrarse en un cuidadoso control de la hipofunción tiroidea²³, mediante la instauración de una correcta hormonoterapia sustitutiva, que va a seguirse obviamente de una mejora de los parámetros hemodinámicos alterados (contractilidad miocárdica y resistencia periférica). En sujetos jóvenes, la dosis inicial de tiroxina a emplear es de 75-150 ug/día. En ancianos, por el posible riesgo de desencadenamiento de un cuadro angoroide, se administrarán inicialmente 25 ug/día de tiroxina con elevación progresiva en controles ulteriores, dependiendo de los niveles de TSH plasmática.

Con respecto al *hipotiroidismo subclínico*^{24,25}, entidad caracterizada por la presencia de valores plasmáticos normales de hormonas tiroideas y TSH elevada, hemos de reseñar como algunos pacientes pueden presentar alteraciones cardíacas similares a las halladas en el hipotiroidismo clínico, pero menos evidentes. Son subsidiarios de tratamiento sustitutivo aquellos pacientes con hipotiroidismo subclínico que muestran niveles de TSH plasmática mayores de 10 mU/l, positividad de anticuerpos tiroideos anti-peroxidasa o bocio.

Patología tiroidea derivada del empleo de amiodarona como antiarrítmico

La amiodarona, utilizada como fármaco antiarrítmico, es un derivado benzofuránico que contiene 75 mg de yodo por cada 200 mg. Tiene una vida media de 100 días, es inhibidor de la 1-5 deiodasa (disminuye formación periférica de T3 a expensas de T4), puede inhibir la secreción pituitaria de TSH y por su contenido en yodo produce una disfunción tiroidea. Su empleo puede ocasionar hipotiroidismo o hipertiroidismo, dependiendo del yodo ambiental y de las características del tiroides, siendo más frecuente el desarrollo de hipotiroidismo^{26,27}.

Hipotiroidismo. Se debe al exceso de liberación de yodo de la molécula de amiodarona que condiciona un aumento de su contenido intratiroideo que se sigue de una inhibición de organificación, y, por ende, de la síntesis de hormonas tiroideas (fenómeno Wolff-Chaikoff). Se favorece este proceso por la presencia de autoinmunidad tiroidea, detectable por el hallazgo de autoanticuerpos anti-tiroideos. Para su tratamiento, no es imprescindible la retirada del fármaco, corrigiéndose el hipotiroidismo mediante el uso de tiroxina.

Hipertiroidismo. Se han descrito dos variedades.

- **Tirotoxicosis inducida por yodo.** Debida a un aumento de síntesis de hormonas tiroideas a partir de la liberación de yodo de la molécula de amiodarona, incidiendo en sujetos portadores de bocicos micro o macronodulares y con la existencia ocasional de rasgos de autoinmunidad (presencia de inmunoglobulinas estimuladoras). La captación tiroidea de yodo radiactivo suele estar disminuida y existen concentraciones de interleukina-6 discretamente elevadas. El flujo sanguíneo tiroideo está normal o aumentado. Para su tratamiento debe discontinuarse la administración de amiodarona, al tiempo que se precisan dosis elevadas de tionamidas. El perclorato, un anión monovalente que inhibe el transporte de yodo, puede asociarse si no se consigue el control de la tirotoxicosis.

- **Tirotoxicosis destructiva.** Debida a un aumento de liberación de hormonas tiroideas mediante acción directa de la amiodarona a nivel de la glándula tiroideas. Desde un punto de vista histopatológico se detecta abundante coloide y la presencia de infiltrados de células histiocitarias vacuoladas (tiroiditis). La captación tiroidea de yodo radiactivo está disminuida y los niveles de interleukina-6 se encuentran francamente elevados²⁸. El flujo sanguíneo tiroideo se halla disminuido. Este tipo de lesión evoluciona con el tiempo a hipertiroidismo por fibrosis de la glándula tiroideas. Para su tratamiento se retirará la amiodarona. Es efectiva la administración de largas dosis de corticoides, si bien puede existir recaída al descender posteriormente la cantidad a emplear de estos fármacos. No responde obviamente al uso de tionamidas o de fármacos que inhiban el transporte de yodo.

En resumen, la amiodarona debe darse con precaución en sujetos con bocio o patología tiroidea previa, debiendo hacerse control previo de anticuerpos anti-tiroideos. En caso de instauración de tratamiento, se recomienda la práctica cada seis meses de un control de TSH para una detección precoz de disfunción tiroidea.

OTRAS ENFERMEDADES ENDOCRINAS (PARATIROIDES, ADRENales)

Entre las posibles repercusiones cardiocirculatorias de otras endocrinopatías, de manera resumida citaremos las siguientes³:

- Por lo que se refiere al **hiperparatiroidismo primario**, hemos de hacer referencia al hecho de que la PTH, actuando a nivel de las células miocárdicas, favorece la entrada de calcio a su interior y tiende a aumentar el cronotropismo e inotropismo²⁹. Presenta efectos contrapuestos sobre tensión arterial y actividad vascular.

En situaciones de hipercalcemia crónica se puede depositar calcio en válvulas cardíacas, arterias coronarias, fibras miocárdicas y tejido intersticial. Electrocardiográficamente se comprueba la presencia de un espacio QT acortado y de manifestaciones arrítmicas.

En el paciente con hiperparatiroidismo primario se ha descrito una mayor frecuencia de hipertensión arterial (acción de PTH o de un factor hipertensivo PTH-like / nefrocalcinosis / aumento sensibilidad periférica a norepinefrina y angiotensina II /aumento contracción miocárdica).

- En casos de **hipoparatiroidismo primario**, la presencia de hipocalcemia crónica se acompaña de prolongación del espacio QT. En general se precisa de cardiopatía previa para el desarrollo de insuficiencia cardíaca, si bien se ha observado algún caso de disfunción miocárdica en hipoparatiroidismo primario sin cardiopatía subyacente³⁰. En pacientes con insuficiencia cardíaca e hipocalcemia existe pobre respuesta a la terapia convencional.

- En la **enfermedad de Cushing** existe un desarrollo acelerado de aterosclerosis, favorecido por la presencia de hipertensión arterial (acción mineralocorticoide / sensibilización de acciones periféricas vasoconstrictoras / aumento de producción de angiotensinógeno / incremento de retención de sodio) y el desarrollo de dislipemia.

- En el **hiperaldosteronismo primario**, la presencia de hipokaliemia se traduce electrocardiográficamente por la existencia de una onda T aplanada, la aparición de una onda U o el posible hallazgo de extrasistolia ventricular u otras arritmias). En casos de larga evolución, y en relación con la hipertensión arterial, puede existir hipertrofia de ventrículo izquierdo. Por

último es preciso señalar como la aldosterona tiene una acción fibrogénica directa con aumento de formación de colágeno (fibrosis cardíaca)³¹.

- La *insuficiencia adrenal* se acompaña de disminución de tamaño cardíaco e hipotensión arterial. En el ECG pueden registrarse bradicardia sinusal, onda T aplanada o invertida, QTc alargado, alteraciones de conducción, etc.

- El *feocromocitoma* se acompaña de HTA paroxística o continua, e hipotensión ortostática o refractaria al tratamiento. Los mecanismos patogénicos de las alteraciones vasculares en esta entidad clínica tienen relación con las descargas catecolámicas, la contracción de volumen y la pérdida de reflejos simpáticos.

Se ha descrito la presencia de una *miocardiopatía catecolamínica específica*³², con lesiones histológicas de miocarditis (necrosis focal con células inflamatorias y signos de fibrosis) y signos de hipertrofia ventricular izquierda y edema agudo de pulmón. Existen también lesiones asociadas de aterosclerosis y engrosamientos de la capa media vascular.

El ECG evidencia la antes citada hipertrofia ventricular izquierda taquicardia sinusal, extrasístoles supraventriculares, taquicardias paroxísticas supraventriculares, elevaciones o depresiones transitorias de ST, e inversión de onda T y del intervalo QT³³.

DIABETES

Diabetes y riesgo cardiovascular

El incremento en el riesgo de enfermedad coronaria entre la población diabética está ampliamente documentado en estudios epidemiológicos^{34,35}. Aun cuando en los individuos diabéticos confluyen con más frecuencia distintos factores de riesgo cardiovascular, estos no justifican todo el exceso de morbi-mortalidad de causa cardiovascular³⁵.

La magnitud del problema sanitario es evidente, ya que al menos un 10% de los pacientes que sufren un infarto agudo de miocardio son diabéticos³⁶. No solo la incidencia de enfermedad coronaria es mayor, sino que, además, la mortalidad en los pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica es muy superior a la de la población en general³⁴.

Mecanismos patogénicos específicos de la diabetes

Hiperglucemia: Los niveles de glucosa, incluso en personas no diabéticas, se asocian con el riesgo cardiovascular³⁷. La hiperglucemia a través de distintas mecanismos como la glicación no enzimática de las proteínas, la vía del sorbitol, la activación de

la proteinkinasa C y el aumento del estrés oxidativo favorece la activación de las células endoteliales y la disfunción del endotelio vascular³⁸.

Inflamación: Diferentes factores de riesgo vinculados con mecanismos inflamatorios (albúmina, fibrinógeno, factor von Willebrand, actividad del factor VIII y recuento leucocitario) predicen la enfermedad coronaria en la población diabética³⁹. Esta asociación puede reflejar una respuesta inflamatoria a una lesión ateromatosa subyacente o bien indicar que existe un origen común para la diabetes y la enfermedad coronaria.

Hiperinsulinismo y Resistencia insulínica: Tanto un nivel elevado de insulina como una disminución en la sensibilidad a la acción de la insulina son predictores de enfermedad cardiovascular⁴⁰. Distintos efectos de la insulina en la pared arterial relacionados con la síntesis lipídica, proliferación celular y producción de óxido nítrico, podrían acelerar el proceso arteriosclerótico⁴¹. La resistencia insulínica, además de estar presente con frecuencia en la diabetes mellitus tipo 2, se asocia con un corolario de factores de riesgo cardiovascular, hipertensión arterial, dislipemia, obesidad abdominal, microalbuminuria, cuyo conjunto conocemos como síndrome metabólico. Se ha propuesto que la resistencia insulínica sería el nexo de unión entre la diabetes tipo 2, la arteriosclerosis⁴² y los factores inflamatorios relacionados con la misma⁴³.

Disfunción simpática cardíaca: La neuropatía autonómica cardíaca puede conducir a alteraciones funcionales del miocardio que se han relacionado con una peor capacidad del corazón diabético para el remodelamiento cardíaco posinfarto³⁸.

Características clínicas de la enfermedad cardíaca en la diabetes

Angina e infarto agudo de miocardio: Aunque las manifestaciones clínicas clásicas se observan con frecuencia en los pacientes diabéticos, la isquemia silente, que se ha relacionado con la coexistencia de neuropatía cardíaca, tiene una prevalencia mayor. Por ello los síntomas pueden ser atípicos y se hace necesaria la realización de pruebas no invasivas aún con pocas manifestaciones clínicas⁴⁴.

Las lesiones ateromatosas son más difusas y extensas en los individuos con diabetes, y se presentan tanto en segmentos proximales como distales de las arterias coronarias⁴⁵. Potencialmente esta circunstancia ocasionaría una isquemia más amplia y un tamaño mayor del infarto, sin embargo no hay evidencia de que ésto realmente ocurra³⁸. Sí parece que la existencia de lesiones difusas pueda condicionar unos peores resultados con las técnicas de revascularización⁴⁴. Aun cuando la mortalidad tras la

Tabla II Características de la enfermedad cardíaca en la diabetes

- Riesgo cardiovascular elevado.
- Alteraciones clínicas específicas:
 - Neuropatía cardíaca diabética.
 - Miocardiopatía diabética.
- Mayor incidencia:
 - Isquemia silente.
 - Insuficiencia cardíaca.
 - Muerte súbita.
- Peores resultados con angioplastia coronaria transluminal.
- Reestenosis acelerada tras intervenciones percutáneas.
- El control glucémico intensivo tras el infarto mejora la supervivencia.

cirugía coronaria es mayor en la población diabética, la tasa de supervivencia mejora si se compara la cirugía con el tratamiento conservador⁴⁶. El estudio BARI⁴⁷ mostró que la cirugía revascularizadora (bypass) frente a la angioplastia coronaria transluminal ofrece mejores resultados en los pacientes diabéticos, y distintos trabajos han mostrado que la tasa de reestenosis oclusiva y no oclusiva tras intervenciones percutáneas está aumentada⁴⁸. Recientemente la utilización de prótesis intravasculares (stent) combinada con abciximab ha mostrado resultados similares a los de pacientes no diabéticos⁴⁹.

El control de los niveles de glucosa en los pacientes con infarto agudo de miocardio, con frecuencia relegado a un segundo plano, mejora la supervivencia⁵⁰. De hecho, la hiper glucemia en el momento de presentación del infarto se ha relacionado con la mortalidad cardiovascular incluso en individuos no diabéticos⁵¹.

En otros aspectos el tratamiento del diabético con infarto agudo de miocardio debería ser igual al de los pacientes no diabéticos⁵². Así, aunque se ha demostrado que la fibrinolisis es igual de eficaz en los diabéticos⁵³, parece que el tratamiento fibrinolítico es utilizado con menor frecuencia en los diabéticos, quizás por un temor no fundado a las hemorragias retinianas⁵⁴.

Muerte súbita: Los pacientes diabéticos tienen un riesgo incrementado de muerte súbita, que se ha relacionado con la neuropatía autonómica y la susceptibilidad a arritmias letales que esta puede condicionar⁴⁴.

Miocardiopatía diabética: La enfermedad del músculo cardíaco del diabético, una entidad anatomo-clínica caracterizada por la presencia de lesio-

nes microangiopáticas intramiocondriadas, fibrosis intersticial y miocitólisis, se define como la presencia de disfunción ventricular en ausencia de otra causa que lo justifique y su única manifestación clínica puede ser una tolerancia disminuida al esfuerzo físico. La alta incidencia de insuficiencia cardíaca en los individuos diabéticos, de presentación espontánea, o precipitada por la aparición de hipertensión arterial o infarto agudo de miocardio, se ha vinculado a esta enfermedad miocárdica específica de la diabetes⁵⁵.

En la tabla II se resumen las características de la enfermedad cardíaca en la diabetes.

Prevención de la enfermedad cardíaca en la diabetes

Al igual que en los individuos no diabéticos los factores de riesgo clásicos (hipertensión arterial, dislipidemia y tabaco) deben ser tratados.

La *hipertensión arterial* es frecuente en los pacientes diabéticos y ensayos clínicos a gran escala^{56,57} han demostrado el beneficio del tratamiento antihipertensivo sobre el riesgo cardiovascular en la población diabética. Basados en estos estudios el objetivo terapéutico debe ser < 130 mmHg para la tensión sistólica y < 80 mm Hg para la diastólica.

En los pacientes diabéticos con *hipercolesterolemia* la utilización de estatinas⁵⁸ ha mostrado utilidad similar a la conseguido en los pacientes no diabéticos en cuanto a la prevención secundaria de la enfermedad coronaria. No hay ensayos clínicos adecuados para evaluar el potencial de la prevención primaria en pacientes diabéticos con dislipidemia, no obstante basados en el mayor riesgo cardiovascular de los diabéticos el nivel óptimo de LDL colesterol se situaría en ≤ 100 mg/dl también en preventión primaria⁵⁹.

La prevalencia de *fumadores* entre la población diabética es generalmente menor a la de la población no diabética, aún así el incremento en la frecuencia de complicaciones macrovasculares en los diabéticos fumadores está bien documentado⁶⁰, por ello debe aconsejarse al diabético fumador que abandone el tabaco, pues los beneficios cardiovasculares deben ser como mínimo equiparables a los producidos en la población en general⁴⁴.

Control glucémico: A pesar de la extensa evidencia epidemiológica acerca de la relación entre hiper glucemia y enfermedad cardiovascular, no se ha podido demostrar que el tratamiento intensivo de la diabetes tanto tipo 1⁶¹ como tipo 2⁶² reduzca de forma significativa el riesgo de enfermedad cardiovascular. En la diabetes tipo 2 confluyen múltiples factores de riesgo y el diagnóstico de hiper glucemia puede ser tardío en la evolución de la enfermedad, es predeci-

ble que el tratamiento aislado de la hiperglucemia no pueda normalizar el riesgo cardiovascular. Por tanto el abordaje terapéutico del diabético tipo 2 debe incluir todos los factores de riesgo, siendo la normoglucemia uno más de los objetivos a alcanzar. En la diabetes tipo 1, si bien la terapia intensiva no reduce el número de diabéticos con enfermedad cardiovascular, si se ha comprobado una reducción en el número de eventos cardiovasculares, sugiriendo que el control glucémico podría estabilizar la progresión de las manifestaciones ateroscleróticas⁶¹.

En los pacientes diabéticos que han sufrido infarto de miocardio, se ha comprobado que el control glucémico estricto con insulina mejora la supervivencia postinfarto no solo a un año⁵⁰ sino también a largo plazo⁶². Estos datos ponen de relieve la importancia que puede tener el control glucémico estricto en la prevención secundaria.

Antiagregantes plaquetarios: Los estudios de prevención secundaria con aspirina en pacientes diabéticos han mostrado que su utilización es eficaz. Las evidencias para la prevención con aspirina de enfermedad coronaria en pacientes diabéticos sin antecedentes de cardiopatía isquémica son menos concluyentes, no obstante se recomienda el uso de aspirina también como prevención primaria siempre y cuando el riesgo cardiovascular supere al riesgo de hemorragias⁶⁴.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina: Se ha propuesto que los inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina pueden tener un efecto beneficioso sobre la función endotelial en individuos con lesiones en las arterias coronarias⁶⁵. El estudio HOPE⁶⁶, pone de manifiesto que, en el subgrupo de pacientes diabéticos con antecedentes de enfermedad coronaria o con al menos un factor de riesgo cardiovascular, el ramipril, no solo reduce el riesgo de nefropatía diabética, sino que, también, disminuye significativamente los eventos cardiovasculares. Ante estos resultados, parece que el ramipril podría emplearse en la prevención primaria de la enfermedad coronaria, en pacientes diabéticos que tengan otros factores de riesgo cardiovascular asociados.

Otras posibilidades: El papel de micronutrientes con propiedades antioxidantes, como la vitamina E o la vitamina C, en la prevención de las complicaciones vasculares en la población diabética está aún por definir.

Despistaje de la enfermedad cardíaca en la diabetes

La identificación de los pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular en estadios subclínicos debería ser un procedimiento útil para reducir la elevada morbi-mortalidad. El diagnóstico precoz en es-

Tabla III Indicaciones para la evaluación cardiológica en pacientes diabéticos

- Síntomas inespecíficos que podrían corresponder a isquemia silente.
- Electrocardiograma basal sugestivo de isquemia silente.
- Riesgo cardiovascular aumentado (hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo, micro/macroproteinuria, historia familiar).
- Enfermedad vascular a otros niveles.
- Inicio de un programa de ejercicio físico en diabéticos mayores de 35 años con una vida sedentaria previa.
- Presencia de neuropatía diabética cardíaca.
- Deseo de gestación en una mujer diabética de más de diez años de evolución.
- Pacientes diabéticos que van a ser sometidos a cirugía mayor.

tos pacientes permitiría establecer tratamientos preventivos agresivos que se han demostrado eficaces en pacientes con enfermedad coronaria establecida. En el paciente diabético, el despistaje precoz identificaría no solo a los pacientes con enfermedad subclínica no oclusiva, sino que, también, permitiría detectar a aquellos con un umbral prolongado para la angina o con isquemia silente por la coexistencia de neuropatía cardíaca.

En la actualidad no parece que el despistaje universal en la población diabética sea rentable. Sin embargo se propone la realización de una valoración cardíaca a aquellos diabéticos con riesgo cardiovascular aumentado, con nefropatía establecida, con enfermedad vascular a otros niveles, o con síntomas inespecíficos que podrían corresponder a isquemia silente. Otras situaciones que pueden tener una indicación para la realización de un diagnóstico precoz son el inicio de un programa de ejercicio físico en diabéticos mayores de 35 años con una vida sedentaria previa, la presencia de neuropatía diabética cardíaca, o el deseo de gestación en una mujer diabética de más de diez años de evolución⁶⁷. Aquellos pacientes diabéticos que van a ser sometidos a cirugía mayor también podrían ser subsidiarios de pruebas de despistaje para reducir el riesgo de la intervención⁴⁴. La tabla III muestra estas indicaciones.

Las pruebas utilizables para un diagnóstico precoz no están bien definidas ya que los estudios no invasivos son poco sensibles. La Asociación Americana de Diabetes⁶⁷ propone la realización de una prueba de esfuerzo en los diabéticos sintomáticos con electrocardiograma normal, y estudio de perfusión miocárdica con prueba de provocación o ecografía de esfuerzo en pacientes con síntomas atípicos, electrocardiograma patológico o prueba de esfuerzo positiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Molitch ME: Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1992; 21: 597-614.
2. Colao A, Merola B, Ferone D, Lombardi C: Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2777-81.
3. Seely EW, Williams GH: The cardiovascular system and endocrine disease. Principles and practice of Endocrinology and Metabolism (3.^o ed.). Ed. Becker KL. Lippincott, Williams & Wilkins. Philadelphia 2001. p. 1857-64.
4. Minniti G, Moroni C, Jaffrain-Rea ML y cols.: Prevalence of hypertension in acromegalic patients: clinical measurement versus 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 149-52.
5. Strauch G, Valloton MB, Touitou Y: The renin-angiotensin-aldosterone system in normotensive and hypertensive patients with acromegaly. *N Engl J Med* 1972; 287: 795-9.
6. Ezzat S, Foster MJ, Berchtold P y cols.: Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine* 1994; 73: 233-40.
7. López Velasco R, Escobar Morreale H, Vega B y cols.: Cardiac involvement in acromegaly: specific myocardopathy or consequence of systemic hypertension? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1047-53.
8. Lombardi G, Colao A, Marzullo P y cols.: Is growth hormone bad for your heart: cardiovascular impact of GH deficiency and excess. *J Endocrinol* 1997; 155: S33-7.
9. Colao A, Cuoculo A, Marzullo P y cols.: Effects of 1-year treatment with octreotide on cardiac performance in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 17-23.
10. Valcavi R, Gaddi O, Zini M y cols.: Cardiac performance and mass in adults with hypopituitarism: effects of one year of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 659-66.
11. Klein I, Levey GS: The cardiovascular system in thyrotoxicosis. Werner & Ingbar's The thyroid (8.^a ed.). Ed. Braverman LE, Utiger RD. Lippincott, Williams & Wilkins. Philadelphia, 2000. p. 596-604.
12. Klein I, Ojamaa K: Mechanism of disease: Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344: 501-8.
13. Klein I, Ojamaa K: The cardiovascular system in hypothyroidism. Werner & Ingbar's The thyroid (8.^a ed.). Ed. Braverman LE, Utiger RD. Lippincott, Williams & Wilkins. Philadelphia, 2000. p. 777-82.
14. Balkman C, Ojamaa K, Klein I: Time course of the effects of thyroid hormone on cardiac gene expression. *Endocrinology* 1992; 130: 2001-6.
15. Salter DR, Dyke CM, Wechsler AS: Triiodothyronine (T3) and cardiovascular therapeutics: a review. *J Cardiac Surgery* 1992; 7: 363-74.
16. Ojamaa K, Klemperer J, Klein I: Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid* 1996; 6: 505-12.
17. Levey GS, Klein I: Catecholamine-thyroid hormone interactions and the cardiovascular manifestations of the hyperthyroidism. *Am J Med* 1990; 88: 642-6.
18. Ross DS: Subclinical thyrotoxicosis. Werner & Ingbar's The thyroid (8.^a ed.). Ed. Braverman LE, Utiger RD. Lippincott, Williams & Wilkins. Philadelphia 2000. p. 1007-12.
19. Toft AD: Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345: 512-6.
20. Channick BJ, Adlin EV, Marks AD y cols.: Hyperthyroidism and mitral valve prolapse. *N Engl J Med* 1981; 305: 497-500.
21. Presti CF, Hart RG: Thyrotoxicosis, atrial fibrillation and embolism, revisited. *Am Heart J* 1989; 117: 976-7.
22. Keating FR Jr, Parkin TW, Solby JB y cols.: Treatment of heart disease associated with myxedema. *Progr Cardiovasc Dis* 1961; 3: 364-7.
23. Greenspan FS: The thyroid gland. Basic & Clinical Endocrinology (6.^a ed.). Ed. Greenspan FS, Gardner DG. Lange Medical Books/McGraw-Hill. New York 2001. p. 201-72.
24. Ross DS: Subclinical hypothyroidism. Werner & Ingbar's The thyroid (8.^a ed.). Ed. Braverman LE, Utiger RD. Lippincott, Williams & Wilkins. Philadelphia 2000. p. 1001-6.
25. Cooper DS: Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345: 260-5.
26. Harjari KJ, Licata AA: Effects of amiodarone in thyroid function. *Ann Intern Med* 1997; 126: 63-73.
27. Roti E, Vagenakis AG: Effect of excess iodide: clinical aspects. Werner & Ingbar's The thyroid (8.^a ed.). Ed. Braverman LE, Utiger RD. Lippincott, Williams & Wilkins. Philadelphia, 2000. p. 316-29.
28. Bartalena L, Grasso L, Brogioni S y cols.: Serum interleukin-6 in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 423-7.
29. Stefenelli T, Mayr H, Berler-Klein J y cols.: Primary hyperparathyroidism: incident of cardiac abnormalities and partial reversibility after successful parathyroidectomy. *Am J Med* 1993; 95: 197-202.
30. Suzuki K, Ikeda U, Fujikawa H y cols.: Hypocalcemic heart failure: a reversible form of heart muscle disease. *Clin Cardiol* 1998; 21: 227-28.
31. Sun Y, Ramires FJ, Weber KT: Fibrosis of atria and great vessels in response to angiotensin II or aldosterone infusion. *Cardiovasc Res* 1997; 35: 138-47.
32. McManus BM, Fleury AT, Roberts WC: Fatal catecholamine crisis in pheochromocytoma: curable form of cardiac arrest. *Am Heart J* 1981; 102: 930-2.
33. Viskin S, Fish R, Roth A, Schwartz PJ, Belhassen B: QT or not QT. *N Engl J Med* 2000; 343: 352-6.
34. Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979; 59: 8-13.
35. Pyörälä K, Laakso M, Uusitupa M: Diabetes and atherosclerosis: an epidemiological view. *Diabetes*. *Metab Rev* 1987; 3: 463-524.
36. Madsen JK, Thomsen BL, Sorensen JN y cols.: Risk factors and prognosis after discharge for patients admitted because of suspected acute myocardial infarction with and without confirmed diagnosis. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1064-70.
37. Coutinho M, Wang Y, Gerstein HC, Yusuf S: The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233-40.
38. Standl E, Schnell O: A new look at the heart in diabetes mellitus: from ailing to failing. *Diabetologia* 2000; 43: 1455-69.
39. Saito I, Folsom AR, Brancati FL, Duncan BB, Chambless LLE, McGovern PG: Nontraditional risk factors for coronary heart disease: the atherosclerotic risk in communities (ARIC) study. *Ann Int Med* 2000; 133: 81-91.
40. Feener EP, King GL: Vascular dysfunction in diabetes mellitus. *Lancet* 1997; 350 (Supl. 1): 9-13.
41. Stout RW: Insulin and atheroma. 20 years perspective. *Diabetes Care* 1990; 13: 631-54.
42. Stern MP: Diabetes and cardiovascular disease. The «common soil» hypothesis. *Diabetes* 1995; 44: 369-74.
43. Haifner SM: Do interventions to reduce coronary heart disease reduce the incidence of type 2 diabetes? A possible role for inflammatory factors. *Circulation* 2001; 103: 346-7.
44. Timmis AD: Diabetes heart disease: clinical considerations. *Heart* 2001; 85: 463-9.
45. Burchfield CM, Reed DM, Marcus EB, Strong JP, Hayashi T: Association of diabetes with coronary atherosclerosis and myocardial lesions: an autopsy study from the Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 1328-40.
46. Barzilay JI, Kronmal RA, Bittner V y cols.: Coronary artery disease and coronary by-pass grafting in diabetic aged 65 years; report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Am J Cardiol* 1994; 74: 334-9.

47. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 217-25.
48. Sobel BE: Acceleration of restenosis by diabetes. Pathogenic implications. *Circulation* 2001; 103: 1185-7.
49. Marso SP, Lincoff AM, Ellis SG y cols.: Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus: results of the EPISTENT (Evaluation of platelet IIb/IIIa inhibition for stenting trial) diabetic substudy. *Circulation* 1999; 100: 2477-84.
50. Malmberg K, Ryden L, Eferding S y cols.: Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI Study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57-65.
51. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC: Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355: 773-8.
52. Webster MWI, Scott RS: What cardiologists need to know about diabetes. *Lancet* 1997; 350 (Supl. 1): 23-8.
53. Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group: Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trial of more than 1.000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-22.
54. Gustafsson I, Hildebrandt P, Seibaek M y cols.: Long-term prognosis of diabetic patients with myocardial infarction: relation to antidiabetic treatment regimen. *Eur Heart J* 2000; 21: 1937-43.
55. Fernández-Fúñez A, Cabrera R, Hernández A: Enfermedad del músculo cardíaco en la diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 27-35.
56. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998; 317: 703-13.
57. Hansson L, Zachetti A, Carruthers SG y cols.: for the HOT study group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
58. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G: Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20: 614-20.
59. American Diabetes Association: Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24 (Supl. 1): S58-61.
60. Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL: Smoking and diabetes (Technical Review). *Diabetes Care* 1999; 22: 1887-98.
61. Lawson ML, Gerstein HC, Tsui E, Zinman B: Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 1999; 22 (Supl. 2): B35-9.
62. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonilureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-52.
63. Malberg K, for the DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group: Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1997; 24: 1512-5.
64. Yudkin JS, Chaturvedi N: Developing risk stratification charts for diabetic and nondiabetic subjects. *Diabet Med* 1999; 16: 219-27.
65. Mancini GB, Henry GC, Macaya C y cols.: Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinalapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TRENDS (trial on reversing endothelial dysfunction) study. *Circulation* 1996; 94: 258-65.
66. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: result of HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
67. American Diabetes Association: Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1551-9.

Corazón y enfermedades vasculares del sistema nervioso

Ambrosio Miralles y Javier Arpa

Servicio de Neurología. Hospital Universitario La Paz. Universidad Autónoma de Madrid.

INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso y el corazón guardan una estrecha relación, existen enfermedades del sistema nervioso que son consecuencia de patologías cardíacas y, al contrario, trastornos cardíacos originados por procesos cerebrales. La relación entre patología cerebrovascular y cardiovascular ha sido extensamente estudiada en los campos etiológico, fisiopatológico, diagnóstico y terapéutico.

DIFERENCIAS Y SIMILITUDES DE LA CIRCULACIÓN CORONARIA Y CEREBRAL

El corazón y el cerebro son, junto a los riñones, los únicos órganos con autorregulación en su circulación. Cada uno tiene una función distinta en el conjunto del organismo y, por ello, aunque la autorregulación guarda grandes similitudes, también encierra importantes diferencias.

El flujo sanguíneo coronario es variable dependiendo del trabajo cardíaco que se requiera en determinado momento. Dos mecanismos se encargan del control de esta variabilidad de flujo: la autorregulación y la vasodilatación metabólica de la circulación coronaria¹. La autorregulación coronaria es la capacidad del árbol coronario de mantener un flujo sanguíneo constante independientemente de los cambios de presión de perfusión, para unos requerimientos constantes de oxígeno por parte del miocardio². El consumo de oxígeno es el principal factor regulador local del flujo sanguíneo coronario; a mayor trabajo cardíaco mayor necesidad de oxígeno y por tanto un mayor flujo coronario. Así, el flujo sanguíneo coronario que en condiciones de reposo es de 225 ml/minuto (4-5% del gasto cardíaco), durante un ejercicio muy intenso puede aumentar hasta 4 ó 6 veces, de forma paralela a la del

gasto cardíaco. La circulación coronaria presenta cambios fásicos del flujo a lo largo del ciclo cardíaco, durante la sístole la presión del miocardio prácticamente colapsa las arteriolas intramusculares haciendo descender drásticamente el flujo coronario (descenso más intenso a nivel del plexo subendocárdico); en diástole el miocardio se relaja permitiendo una cantidad mayor de flujo que en sístole. Los factores metabólicos que influyen y regulan la circulación coronaria están en relación con las necesidades nutricionales del miocardio, sobre todo de oxígeno como ya hemos comentado. La tasa energética celular (potencial de ATP) determina la tasa de producción de metabolitos vasoreguladores y, por ende, la tasa de aporte de substratos (3). En este proceso se implican sustancias producidas a nivel endotelial como la adenosina y el óxido nítrico (NO), principalmente, y en menor medida AMP, K⁺, H⁺, bradicininas y prostaglandinas; todas ellas actúan localmente produciendo una vasodilatación de las arteriolas coronarias. El incremento de las resistencias vasculares periféricas (tensión arterial) obliga a aumentar el trabajo cardíaco para mantener el gasto cardíaco, lo que eleva los requerimientos nutricionales y de oxígeno y estos a su vez aumentan el flujo coronario, única manera de lograr cantidades adicionales de oxígeno para el músculo cardíaco. El control neurogénico de la circulación coronaria es directo a través de las terminaciones vegetativas simpáticas (adrenalina y noradrenalina) y parasimpáticas (acetilcolina) que llegan hasta los vasos coronarios. El efecto vagal directo tiene una ligera capacidad vasodilatadora, mientras que la actividad simpática varía según los adrenorreceptores que predominan en las arterias y arteriolas coronarias (receptores alfa-adrenérgicos vasoconstrictores predominantes en vasos epicárdicos y receptores beta-adrenérgicos vasodilatadores de predominio en las arterias intramusculares). Obviamente estos mismos neurotransmisores

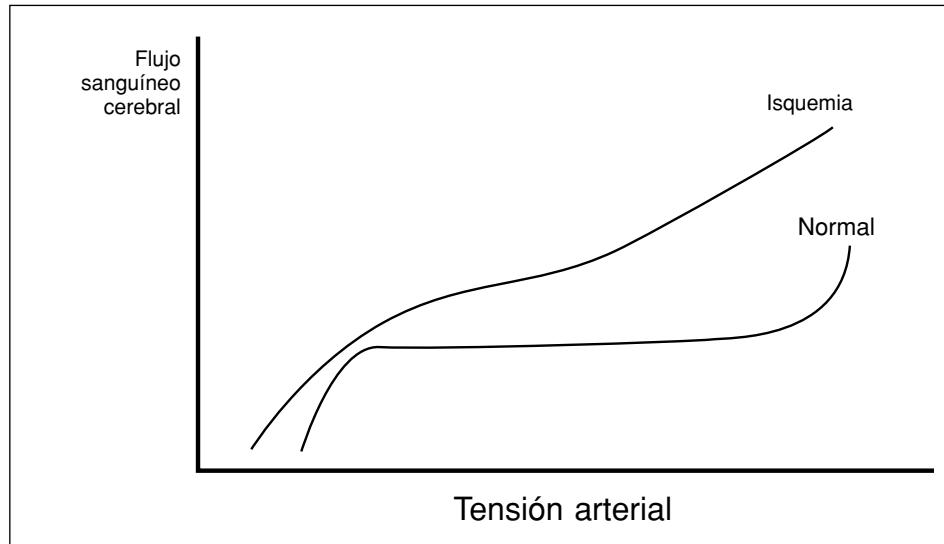


Figura 1.—Curva de la autorregulación cerebral. El flujo sanguíneo cerebral permanece constante con presiones arteriales medias entre 50 y 150 mmHg. Fuera de esos límites, y en casos de isquemia cerebral, el flujo se hace dependiente de la TA.

también actúan a nivel sistémico y cardíaco (frecuencia y contractilidad). El substrato metabólico aeróbico principal a nivel cardíaco son los ácidos grasos (70%) y la glucolisis anaeróbica en situaciones de isquemia. Por último, hay que mencionar la existencia de una circulación colateral coronaria localizadas entre las arterias de 20-250 micras de diámetro poco desarrolladas en condiciones normales y poco funcionantes en situaciones de isquemia miocárdica aguda⁴.

La circulación cerebral, sin embargo, se caracteriza por mantener un flujo sanguíneo cerebral prácticamente constante en torno a 800 ml/minuto (15% del gasto cardíaco) de manera independiente de las variaciones de la TA sistémica. El flujo cerebral se mantiene constante gracias a la capacidad de los vasos intra y extracraneales de modificar su diámetro en respuesta a diversos factores, como la actividad tisular (actividad neuronal), la presión arterial (autorregulación) y la inervación vascular (factores neurogénicos)^{5,6}. La actividad neuronal depende del área cerebral cortical que está funcionando en un determinado momento, esta actividad está directamente relacionada con el flujo sanguíneo cerebral a ese nivel; así, el aumento de actividad neuronal se acompaña de un incremento del flujo sanguíneo local en las arterias y arteriolas piales con el consiguiente aumento de la aportación de glucosa y oxígeno. Técnicas de reciente aparición como la resonancia magnética de difusión han demostrado esta correlación anatómofuncional entre la actividad neuronal y el flujo sanguíneo local. Los factores que se han involu-

crado en esta relación son agentes vasoactivos, probablemente liberados durante la despolarización neuronal y la actividad sináptica, como el NO, adenosina, péptido intestinal vasoactivo (VIP), neurotransmisores, H⁺ y K⁺. Otros posibles factores reguladores son el consumo de oxígeno y de Ca⁺⁺⁵. La autorregulación de la circulación cerebral permite mantener un flujo sanguíneo constante a pesar de las variaciones de la TA. Ante aumentos de la TA se produce una vasoconstricción de las arterias y arteriolas cerebrales, y a la inversa frente a la disminución de la TA las paredes de arterias se relajan para mantener el flujo cerebral. La autorregulación cerebral es sólo posible dentro de unos márgenes de TAS de 150-160 mmHg y una TAD de 50-60 mmHg. Por encima o por debajo de estos límites las resistencias vasculares cerebrales aumentan o disminuyen pasivamente con los cambios de TA. En individuos hipertensos de larga evolución, la curva se desplaza hacia la derecha permitiendo una autorregulación con cifras de TA superiores a las mencionadas. En situaciones de isquemia cerebral se pierde la autorregulación, por ello, es importante mantener cifras elevadas de TA ya que el flujo cerebral se hace directamente dependiente de la TA (fig. 1). Los mecanismos responsables de la autorregulación cerebral comprenden una regulación nerviosa, metabólica y mecánica. La regulación nerviosa consiste en un arco reflejo de actividad simpática y colinérgica a través de las terminaciones nerviosas de los vasos cerebrales frente a las oscilaciones de TA. La regulación metabólica se lleva a cabo con

la acción de determinados metabolitos vasoactivos sobre el músculo liso de las arterias y arterioles cerebrales (pH, oxígeno, K⁺, adenosina y prostaglandinas). La regulación mecánica de los vasos cerebrales se produce por la distensión de la musculatura lisa ocasionada por el aumento de la presión transmural, los vasos responden con una vasoconstricción refleja debido a la inhibición de canales de potasio activados por calcio mediada por la fosfolipasa C. La función del endotelio vascular como órgano paracrino en la circulación cerebral contribuye con la acción vasodilatadora del NO, la sustancia P o el péptido relacionado con el gen de la calcitonina a través del aumento intracelular del GMPc, y el VIP y los agonistas adrenérgicos a través del aumento del AMPc⁷⁻¹¹. La regulación nerviosa del flujo sanguíneo cerebral se produce por la inervación vegetativa de los vasos arteriales procedente del ganglio cervical superior (fibras simpáticas vasopresoras), del ganglio esfenopalatino (fibras parasimpáticas vasodilatadoras) y del sistema trigéminovascular (fibras vasodilatadoras)⁵.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL: REPERCUSIÓN EN LA CIRCULACIÓN CEREBRAL Y CORONARIA

La hipertensión arterial (HTA) constituye el principal factor de riesgo vascular (FRV) modificable para las enfermedades cardiovasculares y del sistema nervioso central (SNC)¹². Entendemos por HTA cifras iguales o superiores a 140 mmHg de TA sistólica y/o 90 de TA diastólica¹³, niveles que el *Joint National Committee IV* recomienda como objetivo del tratamiento antihipertensivo. La HTA produce daño vascular tanto de forma aguda como crónica. El daño crónico de la HTA se suele producir en el contexto de la aterosclerosis que afecta de igual manera a los vasos intracraneales, los troncos supraaórticos, las arterias coronarias, la aorta, las arterias renales y las de los miembros inferiores. A la aterosclerosis contribuyen FRV como la hiperlipidemia, la diabetes mellitus y el tabaquismo entre otros. La HTA crónica afecta a la vasoreactividad de las arterias disminuyendo su dilatación en respuesta a agonistas endotelio-dependientes como acetilcolina, ADP y serotonina, sin afectarse la dilatación independiente del endotelio como NO, nitroglicerina o adenosina, que son responsables de la relajación de la musculatura vascular; es decir, la HTA produce una disfunción endotelial¹⁴⁻¹⁷. Por otra parte, la HTA crónica afecta a los canales dependientes del calcio aumentando su actividad basal, lo que permite mantener estable el flujo cerebral a pesar de la HTA¹⁸. El daño agudo por HTA suele ocasionar episodios anginosos sobre

unas coronarias sanas o ateroescleróticas, hemorragias cerebrales o subaracnoides y cuadros de encefalopatía hipertensiva.

Para el corazón la HTA supone un aumento de la postcarga con el consiguiente incremento del trabajo cardíaco (frecuencia y contractibilidad cardíacas) y, por ende, del consumo de oxígeno; si existe una aterosclerosis coronaria, este aporte de oxígeno será insuficiente y se pondrán de manifiesto los síntomas de la angina estable. La localización anatómica del daño vascular coronario ateroesclerótico es a nivel epicárdico por el depósito de placas de ateroma y en las arteriolas intramiocárdicas y subendoteliales debido a la disfunción endotelial. La angina inestable y el IAM se suelen producir por la rotura de una placa de ateroma con la consiguiente formación de un trombo intraluminal. El tratamiento de la HTA en la enfermedad coronaria requiere un tratamiento crónico dentro de una profilaxis primaria y secundaria, y el control y tratamiento de la TA en la fase aguda de la cardiopatía isquémica son esenciales para disminuir la postcarga que antes mencionábamos. Por el contrario, en la circulación cerebral, la HTA juega un papel muy importante no sólo etiopatológicamente sino fisiopatológicamente. Los daños vasculares cerebrales como consecuencia de la HTA asientan en los pequeños vasos que penetran perpendicularmente desde arterias de mayor calibre¹⁹, tanto de la circulación anterior como de la posterior, dando lugar a la denominada circulación profunda. Las manifestaciones isquémicas anatomoclínicas de la HTA a nivel cerebral la constituyen los infartos lacunares y la leucoencefalopatía de pequeño vaso o leuкоarariosis²⁰. Son típicas las localizaciones de los infartos cerebrales de origen hipertensivo en los ganglios basales y en la substancia blanca de los centros semiovales¹⁹. Cuando se produce un infarto o una hemorragia cerebral se pierde la autorregulación cerebral y el flujo sanguíneo cerebral del área afectada queda a merced de las cifras de TA sistémicas y presión intracraneal. De manera reactiva, en los infartos cerebrales, se produce la elevación de la TA con cifras que superan los límites aconsejados de control de la TA que se deben a la descarga de catecolaminas (noradrenalina) como consecuencia de la respuesta al daño cerebral. Las cifras de TA elevadas van a permitirnos un mayor flujo sanguíneo cerebral, sin aumentar el edema en la zona del infarto ni el área de penumbra isquémica que la circunda y que es potencialmente recuperable. Los márgenes recomendados como tolerables, y, por lo tanto, sobre los que no hay que actuar en la fase aguda del infarto cerebral son de 220 mmHg de TA sistólica y 120 de diastólica²¹, a no ser que: 1) se acompañen de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca con-

Tabla I Clasificación etiológica de los síncope

Síncope mediado neuralmente
Síncope vasovagal o neurocardiogénico
Síncope situacional
Micción
Tos
Dolor
Deglución
Defecación
Vómitos
Pospandrial
Hidrocución
Hipersensibilidad del seno carotídeo
Asociado a neuralgia del glosofaríngeo
Hipotensión ortostática
Síncope cardiógenico
Obstrucción del flujo
Estenosis aórtica o mitral
Miocardiopatía hipertrófica obstructiva
Mixoma auricular
Hipertensión pulmonar
T.E.P.
Arritmias
Taquicardias supraventriculares
Taquicardias ventriculares
Enfermedad del seno
Bloqueo AV completo (Sd. Stokes-Adams)
Síndrome del intervalo Q-T prolongado:
Idiopático (Torsade de pointes)
Adquirido (Fármacos, metabólicos)
Disfunción del marcapasos
Trastornos psiquiátricos
Crisis de ansiedad
Ataques de pánico
Síncope de origen multifactorial

gestiva o disección aórtica, y 2) se vaya a anticoagular o a realizar una fibrinólisis. En los ictus hemorrágicos (10-15% del total de ictus) en los que la TA juega el papel etiológico más importante²² (60%) los márgenes de control de la TA son inferiores (180/100 mm Hg)²¹. Cuando es necesario reducir las cifras de TA se utilizarán fármacos cuya acción no sea rápida, se evitará especialmente el nifedipino sublingual y se tendrá precaución con los hipotensores intravenosos; son de elección los IECA (enalapril, ramipril), y por vía intravenosa el labetalol y el enalapril²¹. En muchas ocasiones nos encontramos con pacientes que ya venían toman-

do fármacos hipotensores por HTA esencial, en estos casos no suele haber problemas derivados de la supresión de los hipotensores salvo la propia HTA. Si los fármacos hipotensores se tomaban por cardiopatías previas, habrá que sopesar el riesgo que puede suponer la supresión, aunque transitoria (por lo general inferior a 72 horas), sobre las patologías de base del paciente, y, si se pueden retirar, elegir aquél que sea menos imprescindible, ya que la mayoría de los pacientes están polimedidos.

VALORACIÓN DE PACIENTES CON SÍNCOPES

Se define como síncope la pérdida brusca y transitoria de la conciencia y del tono postural seguida de una recuperación espontánea. Si en lugar de la pérdida completa de la conciencia hay una disminución de ella u obnubilación hablamos de presíncope. En la fisiopatología del síncope se encuentra la disminución brusca y global del flujo sanguíneo cerebral como consecuencia de trastornos hemodinámicos^{23,24}.

La patogenia del síncope es diversa (tabla I), pero podemos diferenciar dos mecanismos principales en su origen: descenso brusco de la tensión arterial debida a una pérdida del tono vasomotor periférico, y disminución del gasto cardíaco (GC). Entre los primeros se encontrarán el denominado *síncope vasovagal o neurocardiogénico*²⁵ en el que se produce una interrupción brusca y refleja de la actividad simpática vasomotora con el consiguiente exceso del tono vagal, los *síncope situacionales* que se producen por una activación de los reflejos viscerales vagales junto a una disminución del retorno venoso y el ocasionado por el aumento de la presión intracranal durante las maniobras de Valsalva; el *síncope del seno carotídeo* causado por aumento de la actividad vagal²⁶, la *hipotensión ortostática* (HO) por disminución del retorno venoso o hipovolemia (encamamiento o bipedestación prolongados, embarazo, ascitis, deshidratación hemorragias), *fármacos con efecto vasodepresor*, la *disautonomía*²⁷ (polineuropatías, lesiones medulares, siringomielia, tabes dorsal, multiinfarto cerebral, síndrome de Shy-Drager) y en menor grado el *síndrome de la taquicardia postural* (taquicardia y síntomas presincopales al pasar del decúbito a la bipedestación)²⁸. Los síncope originados por un descenso del gasto cardíaco incluyen las arritmias y enfermedades estructurales cardíacas (tabla I). Las *arritmias* producen un descenso del GC debido a una frecuencia cardíaca excesivamente alta o baja dando lugar a un síncope hemodinámico o por activación refleja de los

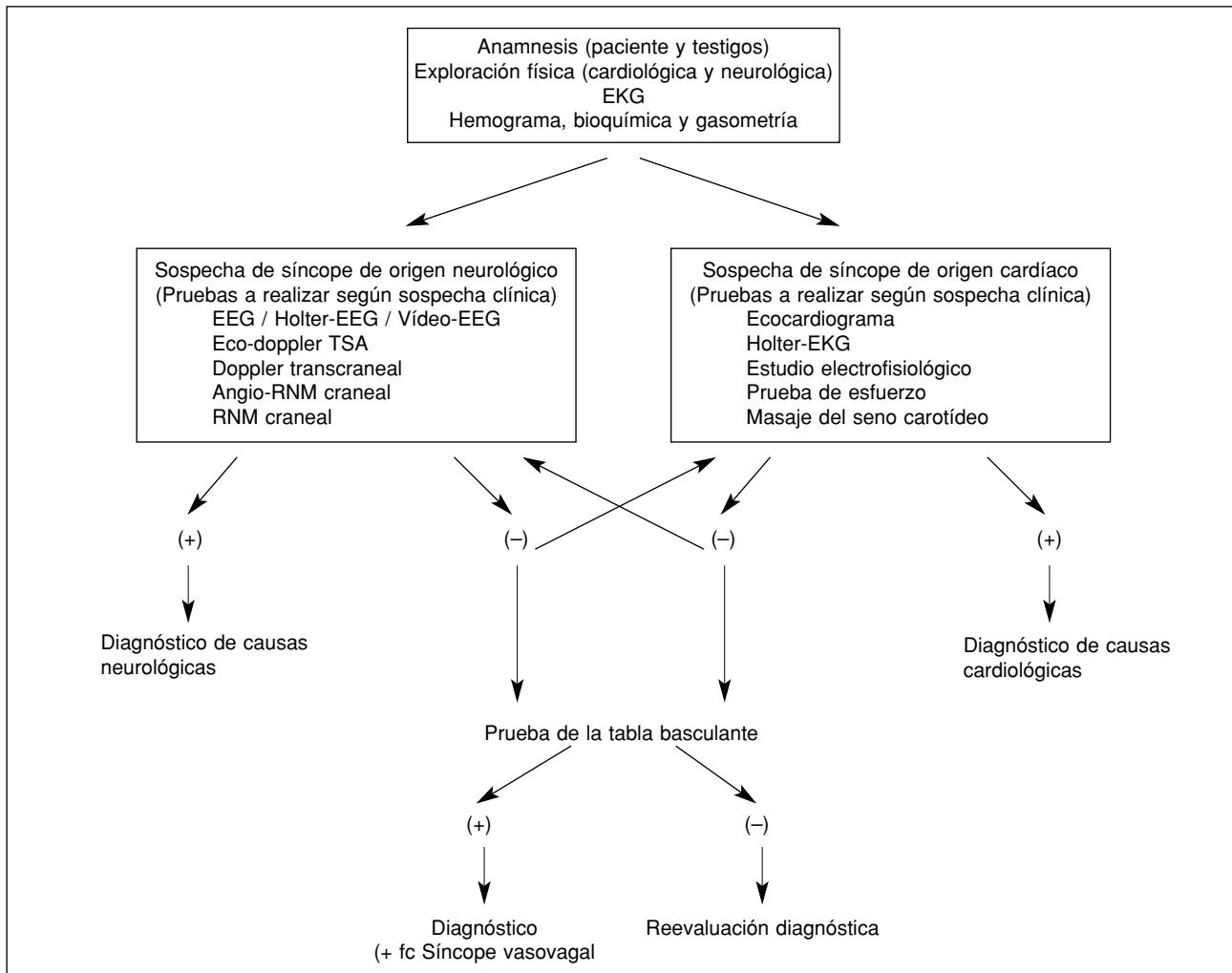


Figura 2.—Evaluación diagnóstica inicial del síntope.

mecanorreceptores cardíacos. El síntope originado por *enfermedades estructurales del corazón* suele desencadenarse por el ejercicio como consecuencia del aumento de la frecuencia cardíaca y de las resistencias vasculares que produce la disminución del GC²⁹.

Determinados trastornos psiquiátricos como crisis de ansiedad y ataques de pánico son capaces de desencadenar un síntope mediado por hiperventilación, alcalosis respiratoria, y reacciones vasodepresoras respectivamente³⁰.

Lo más frecuente es que se acompañe de un cortejo vegetativo (palidez, sudoración, náuseas o vómitos), sobre todo los síntopes denominados neurocardiogénicos o vasovagales. Otros síntomas como mioclonias, espasmos tónicos, desviación

ocular y nistagmus son consecuencia de una hipoperfusión cerebral algo prolongada que afecta a formación reticular bulbar y vías vestíbuloespinales.

La evaluación inicial del paciente con síntope incluye una escrupulosa anamnesis, los antecedentes personales y el consumo de fármacos o drogas, así como el interrogatorio de los testigos del episodio. Se acompañará de una exploración física completa, y la realización de pruebas complementarias encaminadas a averiguar la causa del síntope (fig. 2). Hay que preguntar al paciente por las circunstancias desencadenantes del episodio, los síntomas premonitorios y los posteriores; a los testigos se les preguntará por los signos del paciente durante el período de pérdida de

Tabla II Diagnóstico diferencial del síncope

Epilepsia
Enfermedad cerebrovascular
Estenosis carotídea bilateral severa
Estenosis de arteria basilar
Síndrome del robo de la subclavia
Accidente isquémico transitorio
Hemorragia subaracnoidea
Alteraciones metabólicas
Hipoglucemia
Hiperventilación (alcalosis respiratoria)
Hipoxemia
Anemia
Incrementos súbitos de la presión intracraneal
Hidrocefalia intermitente
Hematoma epidural
Otras causas
Histeria
Migraña basilar
Narcolepsia

conciencia (movimientos involuntarios, palidez, sudoración, cianosis, frecuencia del pulso, relajación de esfínteres, signos focales neurológicos) y por la duración y modo de recuperación del mismo. En la exploración física hay que ser especialmente minucioso en la exploración cardiovascular (auscultación cardíaca, de las arterias carótidas, subclavias y temporales, determinación de pulsos en las cuatro extremidades, y medición de la TA en ambos miembros superiores) y con la exploración neurológica (rasgos parkinsonoides, signos de polineuropatía y de hipertensión intracraneal). Se deben realizar pruebas de detección de HO y pruebas de hiperventilación^{31,32}. El ECG standard es esencial en todo paciente con síncope.

Con esta evaluación inicial deberíamos orientar el diagnóstico hacia causas neurológicas o cardiológicas. En la evaluación del síncope de causa neurológica debemos establecer el diagnóstico diferencial (tabla II) con trastornos como la epilepsia, la enfermedad cerebrovascular, y la hipertensión intracraneal (HPIC). Nos guiaríamos por la anamnesis y exploración física y por pruebas complementarias como el electroencefalograma (EEG), el holter-EEG y la monitorización con video-EEG en caso de sospecha de epilep-

Tabla III Cardiopatías embolígenas

De alto riesgo
Fibrilación auricular (FA)
Prótesis valvulares mecánicas
Estenosis mitral con FA
IAM reciente (< 4 semanas)
Trombos ventriculares o auriculares izquierdos
Mixoma auricular
Endocarditis infecciosa
Miocardiopatía dilatada (FE < 35%)
Acinesia segmentaria VI
Síndrome del seno enfermo
De riesgo medio
Prolapso de válvula mitral
Calcificación severa del anillo mitral
Estenosis mitral sin FA
IAM (> 4 semanas - < 6 meses)
Foramen oval permeable
Turbulencias auriculares izquierdas
Aneurisma septal auricular
Estenosis aórtica calcificada
Disfunción VI (FE 35-50%)
Flutter auricular
Fibrilación auricular aislada
Prótesis valvulares biológicas
Insuficiencia cardíaca congestiva
Hipocinesia segmentaria ventrículo izquierdo
Endocarditis bacteriana no trombótica

sia; la ultrasonografía de troncos supraaórticos y transcraneal, la angiografía intracraneal por resonancia magnética (angio-RM) en la patología cerebrovascular; y la RM craneal ante la sospecha de HPIC. Para evaluar el síncope de causa cardiológica son imprescindibles el ecocardiograma (sospecha de cardiopatía estructural) y el holter-ECG (sospecha de arritmia). Otras exploraciones son la prueba de esfuerzo, el masaje del seno carotídeo y el estudio electrofisiológico invasivo (registro del hisiograma, inducción de taquicardias supraventricular o ventricular). Por último, se dispone de la prueba de la tabla basculante para casos de síncopes de repetición de causa indefinida³³. Otras pruebas como la determinación de pH, iones, glucosa, catecolaminas, y el electroneurograma son también de utilidad diagnóstica.

EL CORAZÓN Y LOS ACCIDENTES CERBROVASCULARES

La relación entre los trastornos cardíacos y la enfermedad cerebrovascular va más allá de los infartos cuyo origen es una embolia procedente del corazón, y hay que incluir en este grupo la patología neurológica relacionada con la cirugía cardíaca y la relacionada con los déficits de perfusión general o caída del gasto cardíaco (GC).

El infarto cerebral cardioembólico se define como aquél que se produce como consecuencia de la oclusión de una arteria por un émbolo de origen cardíaco, generalmente son de tamaño medio o grande, de topografía habitualmente cortical; es imprescindible la presencia de una cardiopatía embolígena demostrada y la ausencia de evidencia de aterotrombosis u otra etiología concomitante³⁴. El infarto cerebral cardioembólico es la causa de aproximadamente el 25% de los infartos cerebrales, el 80% asientan en la circulación cerebral anterior (sobre todo arteria cerebral media) y el 20% en la posterior (arteria cerebral posterior, arteria vertebral, arteria basilar distal). En su fisiopatología podemos establecer tres mecanismos: 1) las cardiopatías estructurales que afectan a la pared cardíaca y que condicionan alteraciones en la contractibilidad miocárdica organizada, 2) las valvulopatías, y 3) los trastornos del ritmo cardíaco. Según el Stroke Data Bank³⁵, las cardiopatías potencialmente embolígenas han sido divididas en cardiopatías de alto riesgo y de riesgo moderado (tabla

Tabla IV Criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico del ictus cardioembólico

Criterios mayores:

- Múltiples eventos neurológicos simultáneos.
- Evidencia de embolismo sistémico.
- Evidencia clínica de cardiopatía embolígena.
- Evidencia ecocardiográfica de una fuente de embolias.

De riesgo medio:

- Inicio de los síntomas brusco y con déficit máximo, a menudo con pérdida transitoria de conciencia.
- Cefalea vascular importante.
- Eventos con síntomas corticales.
- Infarto hemorrágico.

Riesgo embolígeno:

Alto: uno o más criterios mayores; o tres menores.

Bajo: Menos de tres criterios menores.

III)^{36,37}. Dentro de cada una de las entidades clasificadas, existen diferentes grados de riesgo dependiendo de diversos factores como la edad, patologías asociadas o severidad de la cardiopatía; este aspecto tiene especial énfasis en la fibrilación auricular sobre todo a la hora de decidir el tratamiento adecuado. No es raro que se asocien la cardiopatía embolígena con la enfermedad atero-

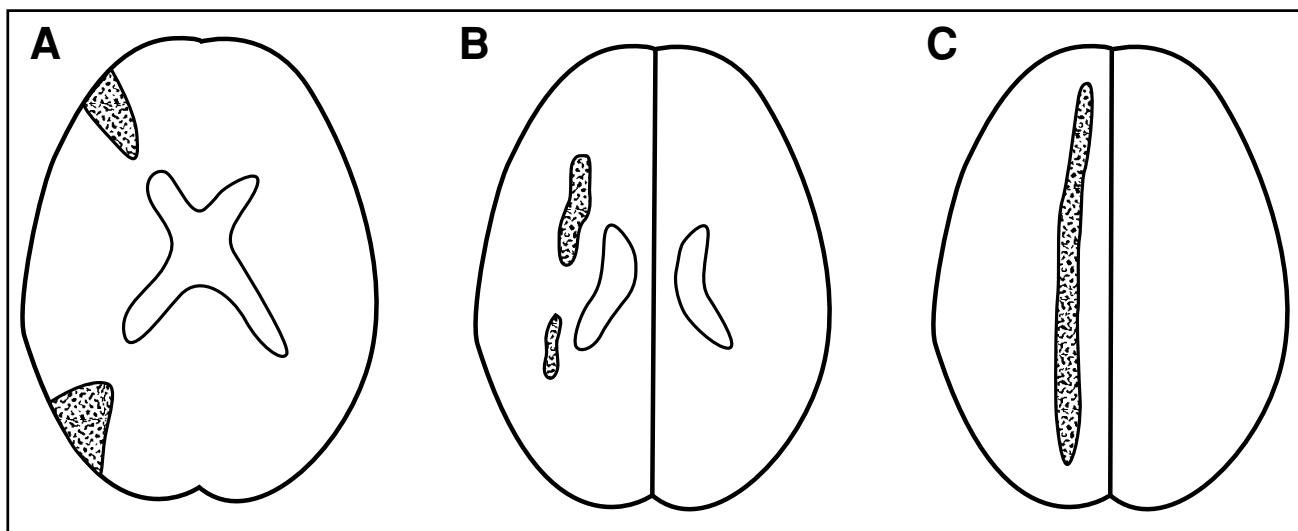


Figura 3.—Infartos hemodinámicos: A: Entre el territorio de la arteria cerebral media y las arterias cerebrales anterior y posterior. B y C: Entre territorios superficiales y profundos de la arteria cerebral media.

Tabla V Prevención de embolismo cerebral de origen cardíaco

Diagnóstico		1. ^a Elección	2. ^a Opción
<i>FA no valvular</i>			
P.P.			
< 65 años Aislada FRV+		No tratamiento	
65-75 años Aislada FRV+		ACO INR 2-3	AAS 300 mg/d
> 75 años		AAS 300 mg/d o ACO INR 2-3	AAS 300 mg/d
P.S.		ACO INR 2-3	AAS 300 mg/d
+ AAS 100 mg/d			
<i>Prótesis valvular mecánica</i>			
Sin FA:			
P.P. 3 meses		ACO INR 2,5-3,5	AAS 300 mg/d
Posteriormente		ACO INR 2-3	AAS 300 mg/d
- FRV-; moderna, aórtica		ACO INR 2,5-3,5	AAS 300 mg/d
- FRV+; mitral, múltiple		ACO INR 3,0-4,5	AAS 300 mg/d
- Antigua		ACO INR 2,4-3,5 + AAS 100 mg/día	AAS 300 mg/d
P.S.		ACO INR 2,5-3,5	AAS 300 mg/d
Con FA:			
<i>Prótesis valvular biológica</i>			
P.P.	3 meses	ACO INR 2-3	AAS 300 mg/d
	Posteriormente	AAS 300 mg/d	ACO INR 2-3*
P.S.		ACO INR 2-3	
<i>Estenosis mitral</i>			
P.P. y P.S.		ACO INR 2-3	ACO INR 2,5-3,5 o + AAS 300 mg/d
<i>Prolapso mitral</i>			
P.P.	< 65 años + signos ETT gravedad + Ritmo sinusal	AAS 300 mg/d	
> 65 años + FA, I Mitrál, I Cardíaca		ACO INR 2-3	AAS 300 mg/d
P.S.	< 65 años	AAS 300 mg/d	
- AIT, FA sin I. mitral, HTA, o IC		ACO INR 2-3	AAS 300 mg/d
- Ictus previo		AAS 300 mg/d	
- Ictus previo + contraindic ACO		ACO INR 2-3	AAS 300 mg/d
> 65 años		AAS 300 mg/d	
- Ictus previo, AIT recurrente		ACO INR 2-3	AAS 300 mg/d
<i>Miocardiopatía dilatada</i>			
P.P.	- FE < 30% isq. sin FA ni otros FR	ACO INR 2-3	AAS 300 mg/d
- FE < 30% no isq., r sinusal y FRV-		AAS 300 mg/d	AAS 300 mg/d
- FE < 30% + FA, emb previo, trombo VI		ACO INR 2-3	
P.S.		ACO INR 2-3	
<i>I.A.M. (< 4 semanas)</i>			
P.P. y P.S.		Heparina iv (PTTA 1,5-2)	HBPM o AAS 300 mg/d
<i>Trombo ventricular izquierdo</i>			
P.P. y P.S.		ACO INR 2-3	AAS 300 mg/d
<i>Aneurisma ventricular</i>			
P.P.		ACO INR 2-3	AAS 300 mg/d
P.S.			
<i>Aquinesia segmentaria de VI</i>			
P.P. y P.S.		AAS 300 mg/d	AAS 300 mg/d
<i>Mixoma auricular</i>			
P.P. y P.S.		ACO INR 2-3	AAS 300 mg/d
<i>FOP/Aneurisma fosa oval</i>			
P.P.		AAS 300 mg/día	
P.S.		ACO INR 2-3	AAS 300 mg/d

FA: fibrilación auricular. P.P.: prevención primaria. P.S.: prevención secundaria. ACO: anticoagulación oral. IAM: infarto agudo de miocardio. HBPM: heparina de bajo peso molecular. FRV: factores de riesgo vascular (HTA, DM, Insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica, AIT e ictus). VI: ventrículo izquierdo. AI: aurícula izquierda.

*Si FA, embolismo previo, trombo en AI, dilatación de AI, disfunción ventricular, trombocitosis.

clerótica de la circulación intra y extracraneal (11% tienen estenosis carotídea > 75%, 40% entre 50-75%)³⁸. Hay una serie de datos clínicos que orientan hacia la posibilidad de una etiología cardioembólica como el inicio súbito y máximo de los síntomas (79%), el inicio durante la vigilia, la pérdida de conocimiento inicial, la afectación cortical aislada (p.ej. afasias) o la presencia de distintos eventos embolígenos simultáneos cerebrales o en otros territorios (tabla IV). Los datos radiológicos de los infartos cardioembólicos comprenden la morfología triangular con afectación cortical, la transformación hemorrágica, la visualización del trombo intraarterial, o la existencia de infartos múltiples simultáneos (tabla IV). La transformación hemorrágica del infarto cerebral cardioembólico es más frecuente que en los aterotrombóticos, se localiza en la zona proximal del infarto y se debe a la reperfusión sobre los vasos dañados distales a zona de la obstrucción de forma espontánea o por la acción médica³⁹; se ha visto que la anticoagulación no aumenta el riesgo de transformación hemorrágica grave⁴⁰ si hay un buen control de las cifras de TA, el déficit neurológico no es grave, y el infarto no es muy extenso (< 3 cm); no obstante, siempre hay que evaluar el riesgo/beneficio en casos de infartos extensos y alto riesgo embolígeno. Como veremos más adelante, en las cardiopatías embolígenas la anticoagulación es el tratamiento de elección para la mayoría de ellas (tabla V).

De especial interés práctico es la indicación del ecocardiograma en la evaluación diagnóstica de un posible infarto cardioembólico^{41,42}. No siempre es necesaria la realización de un ecocardiograma de carácter diagnóstico ante la sospecha de un origen cardioembólico, aunque puede ser de utilidad para evaluar el estado de la cardiopatía, por ejemplo la FA o la enfermedad del seno diagnosticadas por el ECG. Las indicaciones actuales para hacer un ecocardiograma transtorácico (ETT) son los infartos cerebrales en pacientes menores de 45 años, clínica de afasia aislada, presencia de cardiopatía isquémica, prótesis valvulares o miocardiopatía dilatada y concomitancia de ictus y fiebre (descartar endocarditis infecciosa). Es indicación de ecocardiograma transesofágico (ETE) el estudio de pacientes con fuerte sospecha clínica de ictus cardioembólico con negatividad del ETT y de otras exploraciones paraclínicas.

En el contexto de la cirugía cardíaca también se pueden producir eventos embólicos cerebrales; la mayoría ocurren después de la recuperación anestésica y sólo la menor parte (16%) se detecta inmediatamente tras la cirugía^{43,44}. Suelen ser émbolos procedentes de lesiones ateroescleróticas aórticas ulceradas o por fragmentación de las mismas durante el clampaje de la aorta con el resul-

Tabla VI Indicaciones sugeridas de anticoagulación oral en la prevención del infarto cerebral

Prevención primaria: en las siguientes cardiopatías embolígenas:

- Fibrilación auricular¹.
- Estenosis mitral.
- Prótesis valvular mecánica.
- Enfermedad del seno¹.
- Miocardiopatía dilatada.
- Infarto de miocardio reciente con trombo ventricular izquierdo.
- Prolapso de la válvula mitral¹.

Prevención secundaria:

Cardiopatías embolígenas descritas previamente.

Prótesis valvular biológica.

Trombo en ventrículo izquierdo.

Estados protrombóticos:

Déficit de proteína C, proteína S, antitrombina III.

Síndrome antifosfolípido¹.

Mutación del factor V de leyden¹.

Foramen oval permeable¹.

Aneurisma oval permeable¹.

Placa de ateroma en cayado aórtico².

Lesión arterial inducida por radiación².

Disección arterial (cervical y cerebral)².

Estenosis arterial intracranial².

1. Indicado en pacientes de alto riesgo.

2. Utilidad controvertida.

tado de la liberación de restos de colesterol y calcio, de hecho el 58% de los pacientes intervenidos tienen ateromas aórticos^{45,46}. Otras causas de ictus con relación a la cirugía cardíaca son los déficits de GC con repercusión hemodinámica sobre estenosis de la circulación cerebral⁴⁷ y el embolismo aéreo. Las situaciones de bajo GC pueden dar lugar a lesiones cerebrales difusas, sobre todo como secuelas tras una resucitación cardioplumonar. Las zonas más sensibles son las áreas cerebrales donde la perfusión se lleva a cabo por ramas terminales anastomóticas de la circulación cerebral. Estas zonas frontera se encuentran especialmente entre la arteria cerebral anterior y media a nivel frontal, y la media y posterior en regiones occipito-parietales; otras zonas muy vulnerables son los territorios frontera entre la circulación superficial y profunda de la arteria cerebral media, y los hipocampos (fig. 3). Clínicamente, aparte de los estados vegetativos de los casos severos, son característicos los trastornos mnésicos, las crisis comi-

Tabla VII Alteraciones ECG en la enfermedad cerebrovascular

- ↑↓ intervalo Q-T (50%).
- ↑↓ segmento S-T (35-50%).
- Alteraciones de la onda T (35-50%).
 - Ensanchamiento.
 - Inversión.
 - Aplanamiento.
- ↑↓ intervalo P-R.
- Ondas U prominentes (28%).
- Ondas Q patológicas.
- Fibrilación auricular.
- Taquicardia ventricular (torsade de pointes).
- Fibrilación ventricular.

ciales en forma de mioclonias multifocales que suelen ser de acción (síndrome de Lance-Adams), el síndrome del hombre en barril por paresia de las extremidades superiores consecuencia de los infartos en territorios frontera anteriores o trastornos visuoespaciales en los posteriores. La embolización gaseosa se produce con mayor frecuencia en relación a intervenciones de cirugía cardíaca abierta de las cavidades en la que se utiliza circulación extracorpórea (p. ej. en la sustitución valvular). Los cuadros encefalopáticos son la tónica en los embolismos gaseosos.

IMPLICACIONES CARDIOLÓGICAS Y NEUROLÓGICAS DEL USO DE ANTIAGREGANTES, ANTICOAGULANTES Y ESTATINAS

Antiagregantes

Su utilización en profilaxis primaria (PP) no está indicada por lo general en pacientes con riesgo aterotrombótico salvo, quizás, en la estenosis carotidea asintomática > 60%⁴⁸⁻⁵¹; si lo está en pacientes de riesgo cardioembólico en los cuales esté contraindicada la anticoagulación. Es de sobra conocido el beneficio de la antiagregación en la cardiopatía isquémica (IAM, angina estable e inestable y estados postinfarto de miocardio), por lo que nos centramos más en el uso de antiagregantes en la enfermedad cerebrovascular.

El ácido acetilsalicílico (AAS) es el antiagregante más utilizado, su utilidad en profilaxis secundaria (PS) y en la fase aguda de eventos aterotrombóticos ha sido probada mediante diversos estudios

sobre patología cardiovascular, cerebrovascular o ambas, como el *Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2)*⁵² o los realizados por The Antiplatelet Trialists' Collaboration^{53,54} en los que se han demostrado una reducción del riesgo de IAM, ictus o muerte vascular. Queda aún por establecerse la dosis óptima de AAS; si bien existen datos que apuntan hacia un posible efecto dosis respuesta^{55,56}, las dosis utilizadas en distintos estudios van de 30 mg/día a 1.300 mg/día; la dosis inicial más utilizada son los 300 mg/día. Otros antiagregantes de amplia difusión son ticlopidina, clopidogrel, trifusal y dipiridamol. La *ticlopidina* tiene una eficacia igual o superior al AAS pero con efectos secundarios potencialmente graves como la neutropenia^{57,58}. El *clopidogrel* a través del estudio CAPRIE⁵⁹ también ha demostrado una superioridad frente a AAS con menos efectos secundarios que AAS y ticlopidina; el inconveniente es su relativo elevado coste. El *trifusal* según estudios como el TACIP⁶⁰ tiene una eficacia igual o superior a ASS con un 76% menos de hemorragias digestivas. El *dipiridamol* tiene una eficacia inferior al AAS y su uso en combinación está cuestionado por errores metodológicos en el estudio ESPS-2^{61,62}. El estudio CURE en el que se combina clopidogrel + AAS ha arrojado una mayor disminución del riesgo sufrir un nuevo evento vascular frente al clopidogrel solo y frente a placebo. El estudio CLASSIC sobre stent coronarios comparó la eficacia de clopidogrel + AAS frente a ticlopidina + AAS y AAS sola, hallando un mejor perfil de seguridad y tolerancia y una eficacia similar para la asociación clopidogrel y AAS⁶³. Nuevos antiagregantes del grupo antirreceptor GP IIb/IIIa como el abciximab (Reopro) indicado en la revascularización coronaria por angioplastia transluminal⁶⁴ están siendo evaluados en la fase aguda del infarto cerebral.

Anticoagulantes

Los anticoagulantes más utilizados son la heparina sódica, las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y los anticoagulantes orales (ACO) como la warfarina y el acenocumarol. Diversos estudios, como el AFASAK, BAATAF, SPAF-II y III, CAFA, y SPI-NAF⁶⁵⁻⁶⁹, han demostrado la eficacia de la anticoagulación como PP y PS en cardiopatías embolígenas como la fibrilación auricular, una de las patologías de mayor riesgo cardioembólico, disminuyendo el riesgo relativo de embolia en un 68% frente al 21% de la antiagregación o del placebo. En otras patologías cardioembólicas (estenosis mitral, prótesis cardíacas, etc.) (tabla V) la anticoagulación también ha demostrado su utilidad para disminuir el riesgo embolígeno^{12,70}. Por lo general, la utilización

de anticoagulantes en eventos aterotrombóticos cerebrales no está indicada excepto en casos seleccionados, y con controversia, como la disección arterial (carótidas o sistema vertebro-basilar) o el ictus en progresión dentro del tratamiento de la fase aguda del ictus; también está aceptado su uso ante la repetición de episodios isquémicos cerebrales de origen aterotrombótico a pesar de tratamiento antiagregante, siendo dudosa la indicación en estenosis intracraneales¹², ambas dentro de una PS (tabla VI).

La anticoagulación está aprobada en la fase aguda del IAM en combinación de heparina con AAS y t-PA⁷¹. La heparina además actuaría como PP de los eventos embólicos asociados a la fase aguda de los IAM. En la angina inestable también está indicado el uso de heparina asociada a AAS.

Agentes fibrinolíticos

La utilización de estos agentes no solo evita la progresión del fenómeno trombótico como los grupos anteriores, sino que actúa de forma activa lisando la fibrina del trombo y restituyendo el flujo sanguíneo. Los más antiguos como la uroquinasa y la estreptoquinasa han dejado paso a otros más nuevos como la tPA o la r-tPA, todos ellos activadores del plasminógeno. Ensayos clínicos como el GUSTO⁷¹ han demostrado la utilidad del t-PA en combinación con heparina y AAS frente a la combinación con estreptoquinasa en la recanalización del vaso coronario responsable del IAM. En lo que respecta a la enfermedad cerebrovascular han sido tres estudios, ECASS-I, NINDS y ECASS-II^{72,73}, los que han evaluado la eficacia y seguridad de la fibrinolisis con r-tPA en la fase aguda del ictus estando aceptado en los EEUU su utilización dentro de las tres primeras horas del inicio de los síntomas en pacientes seleccionados (TA, severidad clínica y volumen del infarto por TAC).

Estatinas

La hipercolesterolemia es un factor de riesgo vascular modificable. Son múltiples los estudios que demuestran el beneficio del tratamiento de la hipercolesterolemia con estatinas en patología vascular, tanto en PP⁴⁹ como en PS. El tratamiento con estatinas en pacientes con cardiopatía isquémica, con o sin hiperlipemia, reduce significativamente el riesgo de ictus, muerte vascular, IAM y otros eventos coronarios. Del mismo modo los pacientes con AIT/ictus aterotrombótico, ictus cardioembólico en relación con cardiopatía isquémica y otros ictus con

aterosclerosis asociada (clínica o asintomática) deben tratarse también con estatinas (estudios LIPID, 4 S y CARE)⁷⁴⁻⁷⁶.

ALTERACIONES DEL ELECTROCARDIOGRAMA EN LOS PROCESOS CEREBRALES

Las enfermedades del SNC han sido documentadas como causa de alteraciones cardiológicas tanto clínicas como electrocardiográficas. Mención aparte están las enfermedades neuromusculares y del SNA como el síndrome de Guillain-Barré y diversas miopatías. Las entidades más comúnmente responsables de alteraciones en el ECG son las enfermedades cerebrovasculares (ECV), la epilepsia y las distintas causas de hipertensión intracranal (HPIC). Un aspecto muy a tener en cuenta en la aparición de estas alteraciones y en el pronóstico de estos pacientes es la existencia de patología cardíaca previa, en especial la cardiopatía isquémica y las arritmias como la fibrilación auricular.

La ECV es, por su elevada incidencia, la causa más frecuente de alteraciones en el ritmo y el trazado del ECG sobre todo en la fase aguda de las mismas y su aparición es independiente de la presencia de patología cardíaca previa. Se han descrito anomalías en el ECG en cerca del 90% de pacientes con ECV, tanto en los ictus isquémicos como en los hemorrágicos incluida la hemorragia subaracnoidea. Las más frecuentes son alteraciones en el intervalo QT y del segmento ST⁷⁷⁻⁷⁹ (tabla VII). También se han observado cambios isquémicos en el ECG acompañados de elevación de CPK-MB⁸⁰. La hipótesis más aceptada es que las alteraciones clínicas y electrocardiográficas se deben a la descarga de catecolaminas (noradrenalina) como consecuencia de la respuesta al daño cerebral⁸¹. La morbi-mortalidad es mayor los pacientes con ECV que presentan alteraciones en el trazado y ritmo del ECG. Por todo ello es recomendable la monitorización cardíaca o cuando menos la realización seria de ECG en todos los pacientes con ictus durante las primeras 24-72 horas, y seriar enzimas cardíacas en los casos que se registran alteraciones en el ECG.

También se han descrito en pacientes con epilepsia, especialmente del lóbulo temporal, cuadros de bradicardia, bloqueo AV completo o paro sinusal por activación vagal excesiva⁸². En el síndrome de HPIC, independientemente de la causa y sobre todo si hay fenómenos de herniación transtentorial descendente con afectación de centros troncoencefálicos por compresión e isquemia, se han descrito alteraciones ECG tales como bradicardia e incluso taquicardias⁸³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dole WP: Autoregulation of the coronary circulation. *Prog Cardiovasc Dis* 1987; 29: 293-323.
2. Feigl E: Coronary Physiology. *Physiol Rev* 1983; 63: 1-205.
3. Olsson RA, Bunger R: Matabolic control of coronary blood flow. *Prog Cardiovasc Dis* 1987; 29: 369-87.
4. Guyton AC: Circulación coronaria y cardiopatía isquémica. En: Guyton AC: Tratado de fisiología médica. McGraw-Hill Interamericana de España. Madrid 1988: 294-303.
5. Mostacero E, Tejero C: Fisiología de la circulación cerebral. En: Castillo J, Álvarez-Sabín J, Martín Vilalta JL, Martínez Vila E, Matías Guiú (Eds). Manual de enfermedades vasculares cerebrales, 2^a ed. Prous Science. Barcelona 1999: 27-34.
6. Díez Tejedor E, Frank A: Fisiología de la circulación cerebral y bases para su fisiopatología. En: Martín Vilalta JL (Ed). Enfermedades vasculares cerebrales. MCR Barcelona 1993: 55-75.
7. Faraci FM, Brian JE: Nitric oxide and the cerebral circulation. *Stroke* 1994; 25: 692-703.
8. Lincoln TM, Cornwell TL: Towards an understanding of the mechanism of action of cyclic AMP and cyclic GMP in smooth muscle relaxation. *Blood Vessels* 1991; 28:129-137.
9. Nelson MT, Quayle JM: Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscles. *Am J Physiol* 1995; 268: C799-822.
10. Kitazono T, Faraci FM, Taguchi H, Heistad DD: Role of potassium channels in cerebral blood vessels. *Stroke* 1995; 26: 1713-22.
11. Taguchi H, Heistad DD, Kitazono T, Faraci FM: ATP-sensitive potassium channels mediate dilatation of cerebral arterioles during hypoxia. *Circ Res* 1994; 74: 1005-8.
12. Fuentes B, Díez-Tejedor E: En nombre del comité de redacción *ad hoc* de grupo de estudio de enfermedades cerebro-vasculares de la SEN: Prevención de la isquemia cerebral. *Neurología* 1998; 13 (Supl. 3): S24-33.
13. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP y cols.: Risk Factors. AHA Conference Proceedings. *Stroke* 1997; 28: 1507-17.
14. Kitazono T, Heistad DD, Faraci FM: ATP-sensitive potassium channels in the basilar artery during chronic hypertension. *Hypertension* 1993; 22: 6771-68.
15. Mayhan WG: Impairment of endothelium-dependent responses of basilar artery during chronic hypertension. *Am J Physiol* 1990; 295: H1455-62.
16. Yang SY, Mayhan WG, Faraci FM, Heistad DD: Endothelium-dependent response of cerebral blood vessels during chronic hypertension. *Hypertension* 1991; 17: 612-8.
17. Yang SY, Mayhan WG, Faraci FM, Heistad DD: Mechanisms of impaired endothelium-dependent cerebral vasodilatation in response to bradykinin during chronic hypertension. *Stroke* 1991; 22: 1177-82.
18. Paterno K, Heistad DD, Faraci FM: Functional activity of calcium-dependent potassium channels is increased in the basilar artery *in vivo* during chronic hypertension. *Am J Physiol* 1997; 272: H1287-91.
19. Alexander RW, Griending KK: The coronary ischemic syndromes: relationship to the biology of atherosclerosis. En: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, O'Rourke RA, Roberts R, Sonnenblick EH (eds): Hurt's The Hearth, 9th ed. New York. McGraw-Hill, 1998: 1263-74.
20. Arboix A, Ferrer I, Martín Vilalta JL: Análisis clínico-anatomopatológico de 25 pacientes con infartos lacunares. *Rev Clin Esp* 1996; 196: 370-4.
21. Morh JP, Martín Vilalta JL: Lacunes. En: Barnett HJM, Morh JP, Stein BM, Yatsu FM (Eds). *Stroke. Pathophysiology, diagnosis and management*. 3rd ed. Churchill Livingstone. New York 1998: 599-622.
22. Brott T, Thalinger K, Hertzberg V: Hypertension as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1986; 17: 1078-83.
23. Manolis AS: The clinical spectrum and diagnosis of syncope (review). *Herz* 1993; 18: 143-54.
24. Shraeder PL, Lathers CM, Charles JB: The spectrum of the syncope (review). *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 454-9.
25. Grubb BP: Pathophysiology and differential diagnosis of neurocardiogenic syncope. *Am J Cardiol* 1999; 84: 3Q-9Q.
26. Tea SH, Mansouri J, L'Heveder G: New insights into the pathophysiology of carotid sinus syndrome. *Circulation* 1996; 93:1411-8.
27. Benarroch EE: Hipotensión ortostática: diagnóstico y tratamiento. *Revista de Neurología* 1997; 25 (137): 115-9.
28. Low PA, Opfer-Gehrking T, Textor SC: Postural tachycardia syndrome (POTS). *Neurology* 1995; 45 (Supl. 5) S19-25.
29. Boudoulas H, Nelson SD, Schaal SF, Lewis RP: Diagnosis and management of syncope. En: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, O'Rourke RA, Roberts R, Sonnenblick EH (eds): Hurts The Hearth, 9th ed. McGraw-Hill, New York. 1998: 1059-80.
30. Evans RW: Neurologic aspects of hyperventilation syndrome. *Sem Neurol* 1995; 2: 115-25.
31. Benarroch EE: Síncope: diagnóstico diferencial neurológico. *Rev Neurol* 1997; 25 (137): 100-5.
32. Moro Serrano C: Manejo diagnóstico del sincope. *Rev Clin Esp* 2000; 200: 626-30.
33. Kapoor WN, Smith MA, Miller NL: Upright tilt testing in evaluating syncope: a comprehensive literature review. *Am J Med* 1994; 97: 78-88.
34. Arboix J, Álvarez-Sabín J, Soler L: Por el comité *ad hoc* del grupo de estudio de las enfermedades cerebrovasculares de la SEN. Ictus. Clasificación y criterios diagnósticos. *Neurología* 1998; 13 (Supl. 3): 3-10.
35. Kittner SJ, Sharkness CM, Sloan M, Price TR, Dambrosia JM, Tuhrim S y cols.: Infarcts with a cardiac source of embolism in the NINDS Stroke Data Bank: neurologic examination. *Neurology* 1992; 42: 299-302.
36. Rubio F, Peres Serra J: Embolismo cerebral cardiogénico. *Rev Neurol* 1995; 23: (Supl. 1): S53-60.
37. Álvarez-Sabín J, Molina C: Infarto cerebral cardioembólico. En: Castillo J, Álvarez-Sabín J, Martín Vilalta JL, Martínez Vila E, Matías Guiú (Eds). Manual de enfermedades vasculares cerebrales, 2.^a ed. Prous Science. Barcelona 1999: 109-19.
38. Bogousslavsky J, Cachin C, Regli F, Despland PA, Van Melle G, Kappenberger L: Cardiac sources of embolism and cerebral infarction - clinical consequences and vascular concomitants: The Lausanne Stroke Registry. *Neurology* 1991; 41: 855-9.
39. Chaves CJ, Pessin MS, Caplan LR, Chung C-S, Amarenco P, Breen J y cols.: Cerebral hemorrhagic infarction. *Neurology* 1996; 46: 346-9.
40. Pessin MS, Estol CJ, Lafranchise F, Caplan LR: Safety of anticoagulation after Cerebral hemorrhagic infarction. *Neurology* 1993; 43: 1298-1303.
41. Greenland P, Knopman D, Mikell F, Asinger R, Anderson D, Good D: Echocardiography in diagnostic assessment of stroke. *Ann Inter Med* 1981; 95; 51-4.

42. Cohen A, Chauvel C: Transesophageal echocardiography in the management of transient ischemic attacks and ischemic stroke. *Cerebrovascular disease* 1996; 6 (Supl. 1): 15-25.
43. Hise JH, Nippu ML, Schnitker JC: Stroke associated with coronary artery bypass surgery. *AJNR* 1991; 12: 811-4.
44. Wijdicks EFM, Jack CR: Coronary artery bypass grafting-associated stroke. *J Neuroimaging* 1996; 6: 20-2.
45. Barbut D, Hinton RB, Szatrowski TP, Hartman GS, Bruefach M, Williams-Russo P y cols.: Cerebral emboli detected during bypass surgery are associated with clamp removal. *Stroke* 1994; 25: 2398-402.
46. Marshall JNG, Barzilai B, Kouchoukos N, Saffitz J: Intraoperative ultrasonic imaging of the ascending aorta. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 339-44.
47. Furlan AJ, Craciun AR: Risk of stroke during coronary artery bypass graft surgery in patients with internal carotid artery disease documented by angiography. *Stroke* 1985; 16: 797-9.
48. Villanueva JA, Gil Núñez AC: Bases terapéuticas para la prevención de la isquemia cerebral. *Rev Clin Esp* 1996; 196: 37-9.
49. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH: Effect of HMGCoA reductase inhibitors on Stroke. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1998; 128: 89-95.
50. The CASANOVA Study Group: Carotid surgery versus medical therapy in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1991; 22: 1229-35.
51. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE y cols.: Guidelines for Carotid Endarterectomy. A Statement for Healthcare Professionals from a Special Writing Group of The stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1998; 29: 554-62.
52. Baigent C, Collins R, Appleby P, Parish S, Sleight P, Petro R: ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. The ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *BMJ* 1998; 316: 1337-43.
53. Antiplatelet Trialists'Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *BMJ* 1988; 296: 320-31.
54. Antiplatelet Trialists'Collaboration: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
55. UK-TIA Study Group: United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 1044-54.
56. The Dutch TIA Trial Study Group: A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor stroke. *N Engl J Med* 1991; 325: 1261-6.
57. Hass WK, Easton DJ, Adams HP Jr y cols.: A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high risk patients. *New Engl J Med* 1989; 321: 501-7.
58. Gent M, Blakely JA, Easton JD y cols.: The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Stroke* 1988; 19: 1203-10.
59. CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348, 9098: 1329-39.
60. Matías-Guiu J, for the TACIP Steering Committee: Trifluspirin Cerebral Infarction Prevention (TACIP) Study. *Cerebrovasc Dis* 1996; 6: 76-7.
61. Diener HC, Cunha L, Forbes C y cols.: European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1-13.
62. Dyken ML: Aspirin with and without Dipyridamole. *Cerebrovasc Dis* 1997; 7: 10-6.
63. Bertrand ME, Ruppprech H-J, Urban P, Gershlick AH, for the CLASSICS Investigators: Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: The Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624-9.
64. The EPILOG Investigators: Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997; 336: 1689-96.
65. The BAATAF Investigators: The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; 323: 1505-11.
66. SPAF investigators: Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke prevention in atrial fibrillation II study. *Lancet* 1994; 343: 687-91.
67. SPAF investigators: Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke prevention in atrial fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1994; 348: 633-8.
68. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B: Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK Study. *Lancet* 1989; 1: 175-9.
69. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C: Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 349-55.
70. Brickner ME: Cardioembolic stroke. *Am J Med* 1996; 100: 465-74.
71. The GUSTO Investigators: An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 678-82.
72. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R y cols.: Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) *JAMA* 1995; 274 (13): 1017-25.
73. Hacke W, Katse M, Fieschi C: Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998; 351: 1245-51.
74. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
75. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
76. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V y cols., for the CARE Investigators: Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Study. *Circulation* 1999; 99: 216-23.

77. Davis TP, Alexander J, Lesch M: Electrocardiographic changes associated with acute cerebrovascular disease: a clinical review. *Prog cardiovas Dis* 1993; 36: 245-60.
78. Meyers MG, Norris JW, Hachinsky VC, Weingert ME, Sole MJ. Cardiac sequelae of acute strokes. *Stroke* 1982; 13: 838-42.
79. Norris JW, Foggart GM, Hachinsky VC. Cardiac arrhythmias in acute stroke. *Stroke* 1978; 9: 392-6.
80. Norris JW, Hachinsky VC, Meyers MG. Serum cardiac enzymes in stroke. *Stroke* 1979; 10: 548-53.
81. Meyers MG, Norris JW, Hachinsky VC. Plasma norepinephrine in stroke. *Stroke* 1981; 12: 200-4.
82. Jacome DE: Temporal lobe syncope: clinical variants. *Clin Electroenceph* 1989; 20: 58-65.
83. Zafra A: Síndrome de hipertensión intracraneal. Hipertensión intracraneal benigna. En: J. Vaquero. *Neurología quirúrgica*. Ediciones EUROBOOK, SL. Madrid 1995: 88-103.

Enfermedades neuromusculares y su repercusión cardiológica

J. Arpa¹, A. Cruz Martínez², A. Miralles¹

¹Servicio de Neurología, Hospital Universitario La Paz y ²Unidad de Electromiografía, Hospital «La Luz», Madrid.

INTRODUCCIÓN

Las miocardiopatías (MCP) son un grupo de enfermedades del miocardio que causan una deficiente función del mismo. Se caracterizan por la disfunción del ventrículo izquierdo sistólica y/o diastólica (sólo en algunas formas afecta predominantemente al ventrículo derecho), causada por una lesión difusa del miocardio. La definición actual comprende: 1) MCP primaria, idiopática o inespecífica (enfermedades del miocardio de etiología o asociación desconocida); 2) MCP secundarias o específicas (enfermedades difusas del miocardio de etiología sistémica o cardíaca conocida); y 3) MCP extrínsecas (alteraciones del miocardio asociadas a la cardiopatía coronaria crónica)^{1,2}. En la clasificación etiológica se incluyen las distrofias musculares y otras enfermedades neuromusculares^{1,3}.

Según el mecanismo predominante de la disfunción del ventrículo izquierdo, las MCP se clasifican en dilatadas (disfunción sistólica) y no dilatadas (disfunción diastólica)¹⁻³. Son MCP no dilatadas la MCP hipertrófica, en la que existe un predominio de la hipertrrofia y una función sistólica normal o hiperdinámica, y las MCP restrictivas, en las que predomina un patrón restrictivo que simula una pericarditis constictiva^{1,3}. En algunas enfermedades neuromusculares la afectación cardíaca puede ser muy severa y puede llevar a la muerte por insuficiencia cardíaca o arritmia, siendo en otras leve e incluso subclínica. En las tablas I y IV, respectivamente, se relacionan las miopatías y las neuropatías que se asocian a MCP.

I. MIOCARDIOPATÍAS DE LAS ENFERMEDADES NEURO-MUSCULARES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Miopatías asociadas a miocardiopatía

Las enfermedades musculares con afectación cardíaca pueden ser clasificadas en miopatías determinadas genéticamente y miopatías adquiridas.

Miopatías determinadas genéticamente

Son relativamente infrecuentes, caracterizándose la mayor parte de las mismas por un curso progresivo y por alteraciones degenerativas en las fibras músculo-esqueléticas.

a. Distrofinopatías asociadas al cromosoma X

Distrofia muscular severa (Duchenne). Se caracteriza por: 1) Comienzo de los síntomas antes del cuarto año de la vida (raramente más tarde del séptimo año); 2) afectación simétrica, al comienzo de las cinturas pélvica y pectoral; 3) pseudohipertrofias de gemelos y algunos otros músculos; 4) debilidad progresiva que conduce a una incapacidad para caminar antes de los 12 años y, posteriormente, a la presentación de contracturas y deformidad torácica; 5) frecuente retraso mental; 6) la muerte sobreviene hacia la segunda o tercera década de la vida, causada por insuficiencia respiratoria⁴, o, menos frecuentemente, por insuficiencia cardíaca (10%)^{4,5}, asociada a menudo con inanición e infección respiratoria; 7) notable incremento de creatin kinasa (CK) en suero (hiperCKemia) en los estadios precoces de la enfermedad; y 8) delecciones del gen de la distrofina en el cromosoma Xp21 en el 65% de los casos⁴.

El electrocardiograma (ECG) es característico, con ondas R de alto voltaje en precordiales derechas y Q profunda en precordiales izquierdas y en las derivaciones I y aVL^{6,7}. También se pueden observar trastornos de conducción, ritmos atriales ectópicos, acortamiento del intervalo PR, taquicardias paroxísticas y hasta taquicardias ventriculares y, raramente, muerte súbita⁸. En los estadios iniciales se ha descrito una MCP hipertrófica y en los tardíos una MCP dilatada con predilección por las paredes posterobasal y lateral del ventrículo izquierdo⁹. Histopatológicamente se demuestra infiltración grasa y

Tabla I Miopatías asociadas a miocardiopatía

Miopatías determinadas genéticamente

- a. Distrofias musculares asociadas al cromosoma X:
 - Duchenne.
 - Becker.
 - Emery-Dreifuss.
- b. Distrofia muscular de las cinturas autosómica dominante:
 - LGMD1B.
 - LGMD1D.
 - Emery-Dreifuss.
- c. Distrofia muscular de las cinturas autosómica recesiva:
 - LGMD2G (teletoninopatía).
 - Emery-Dreifuss.
- d. Síndrome escáculo-peroneal.
- e. Distrofias miotónicas multisistémicas autosómicas dominantes:
 - Distrofia miotónica.
 - Miopatía miotónica proximal.
- f. Miopatías metabólicas:
 - Enfermedades mitocondriales.
 - Glucogenosis.
 - Parálisis periódicas.
 - Hiperpirexia maligna.
- g. Miopatías congénitas:
 - Miopatías (congénitas) con anomalías de la posición de los núcleos.
 - Miotubular.
 - Miopatías (congénitas) con alteración de las estructuras intrínsecas de la fibra.
 - Multicore/minicore.
 - Nemalínica.
 - Miopatías con inclusiones citoplasmáticas.
 - Miopatías miofibrilares.
 - Entidades varias.
 - Miopatías con cuerpos reductores.
 - Miopatías con agregados tubulares.

Miopatías adquiridas

- a. Miopatías inflamatorias.
- b. Miopatías endocrinas.
- c. Miopatías inducidas por tóxicos.
- d. Miopatías por infecciones e infestaciones.

ligera fibrosis en el seno y en el nódulo aurículo-ventricular (A-V) y fibrosis, degeneración vacuolar e infiltración grasa del músculo cardíaco y del sistema de conducción periférico. La degeneración del músculo papilar puede ser causa de prolapso de la válvula mitral⁸⁻¹⁰. Existen alteraciones en la distribución de distrofina en los miocitos cardíacos¹¹.

Distrofia muscular de Becker. Esta forma más benigna de distrofinopatía se inicia en la segunda década de la vida con capacidad de la deambula-

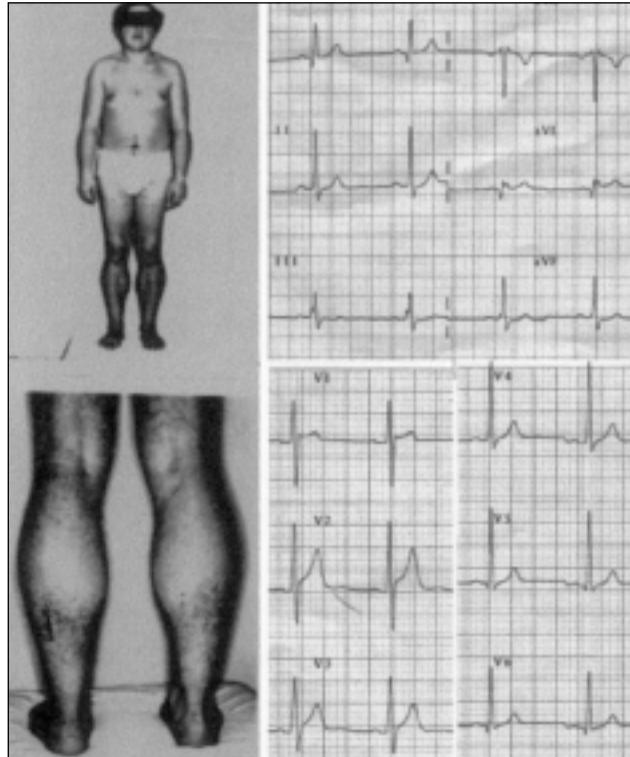


Figura 1.—Distrofia muscular de Becker, con deambulación preservada a los 25 años de edad. Debilidad y atrofia de musculatura proximal y severa pseudohipertrofia de gemelos. ECG: Onda Q en I y aVL, patrón RSR¹ e incrementos de las ratios R/S.

ción en general preservada por encima de los 16 años y típicamente por encima de los 30 años, pudiendo tener una expectativa de vida cercana a la normal (fig. 1). La distrofina del músculo esquelético es cuantitativamente normal o sólo moderadamente reducida, pero de un peso molecular típicamente menor o mayor que el normal. Se caracteriza igualmente por la presencia de delecciones (o duplicaciones) del gen de la distrofina en el cromosoma Xp21^{4,5}.

En los estadios avanzados los pacientes muestran alteraciones ECG significativas: bloqueos de rama, ondas Q, ratio R/S aumentada y alteraciones de la onda T⁴ (fig. 1). Se pueden desarrollar la MCP dilatada, taquiarritmia y bloqueo A-V completo. La MCP subclínica es muy frecuente, no relacionándose con la edad, ni con el grado de afectación musculoesquelética la gravedad de la afectación cardíaca¹². Se demuestra la distribución parcheada de la distrofina anormal¹³.

Síndrome de Emery-Dreifuss (SED). En 1994, Bione y cols. identificaron el gen STA y sus mutaciones en pacientes con distrofia muscular de Emery-Drei-

Tabla II Miopatías tóxicas

	Miopatía	Neuropatía	Miocardiopatía
<i>Alcoholismo</i>	Miopatía aguda ⁵³ Miopatía subaguda ⁵³ Miopatía crónica ⁷⁴ ↑ CPK ⁵³	Neuropatía sensitivo-motora axonal ⁷⁵	Miocardiopatía dilatada ⁷⁶
<i>Cloroquina e hidroxicloroquina</i>	Miopatía vacuolar proximal ^{53,77} con cuerpos curvilíneos ⁷⁸	Neuropatía periférica sensitivo-motora, con hiperproteinorraquia ^{78,79}	Miocardiopatía hipertrófica, ⁸⁰ Miocardiopatía restrictiva, ⁸¹ bloqueos de conducción fasciculares ⁸² Bloqueo A-V ⁸³
<i>Ipecacuana</i>	Miopatía reversible ^{84,85}		Miocardiopatía reversible ^{85,86} , inversión de T y prolongación del Q-T ⁸⁴
<i>Clofibrato</i>	Miopatía dolorosa necrotizante, ↑ CPK, mioglobinuria ^{53,87}	Neuropatía ⁸⁸	Miocardiopatía ⁸⁹
<i>Amiodarona</i>	Miopatía vacuolar ligera ⁵³	Polineuropatía sensitivo-motora crónica axonal y desmielinizante, reversible ⁹⁰	Proarritmias prolongación del Q-T y torsade de pointes ^{91,92}
<i>Colchicina</i>	Miopatía proximal, vacuolar, ↑ CPK ⁵³	Neuropatía sensitivo-motora	
<i>Doxorubicin</i>			Miocardiopatía, arritmia ventricular, incremento del Q-T, disminución de la fracción de eyeción ventricular ^{93,94}
<i>L-triptófano, síndrome eosinofilia-mialgia</i>	Mialgias, miopatía de grado variable, leve a debilidad muy importante con fallo respiratorio ⁵³	Polineuropatía sensitivo-motora axonal subaguda y crónica ⁹⁰	Miocarditis ⁵³ , miocardiopatía obstructiva apical ⁹⁵ , miocardiopatía restrictiva ⁹⁶
<i>Zidovudina</i>	Mialgias, debilidad proximal con miopatía mitocondrial, ↑ CPK ^{53,97}		Miocardiopatía progresiva reversible ⁹⁸
<i>Didanosina, zalcitabina</i>		Neuropatía periférica sensitivo-motora axonal distal, de predominio sensitivo, reversible ⁹⁸	Miocardiopatía progresiva reversible ⁹⁸

fuss (EDMD) ligada al cromosoma Xq28¹⁴. La proteína producida por el gen, emerina, se localiza en la cubierta nuclear, encontrándose prácticamente ausente en los sujetos afectados¹⁵. Se trata de una afección muy poco frecuente que afecta, de manera lentamente progresiva, a la musculatura de dis-

tribución escáculo-húmero-peroneal, cursando con contracturas y retracciones de los músculos flexores del codo, paraespinales, sobre todo los músculos posteriores del cuello, y los flexores plantares^{4,5} (fig. 2). Se han descrito formas autosómicas dominantes (1q11-23) y alguna posible autosómi-

Tabla III Miopatías por infecciones e infestaciones

	Enfermedad	Afectación músculo-esquelética	Afectación cardíaca	Afectación del sistema nervioso central
Virus				
<i>Influenza A o B</i>	Influenza	+ (debilidad, mialgia, tumefacción muscular, ↑ CK y rabdomiolisis con mioglobinuria; evolución fatal en un 50% de los casos)	+ (miocarditis, cardiomiopatía dilatada)	—
<i>Virus coxsackie B</i>		Mialgia epidémica	+ (miocarditis, cardiomiopatía dilatada)	—
<i>Virus de la inmunodeficiencia humana (VIM)</i>	SIDA	+ (síndrome semejante a la PM)	+ (miocarditis, cardiomiopatía dilatada, pericarditis, endocarditis)	+
Parásitos				
1. Protozoos				
<i>Toxoplasma gondii</i>	Toxoplasmosis	± (parásitos en las fibras musculares)	+ (miocardiopatía dilatada)	
<i>Sarcocystis lindemann</i>	Sarcosporidiosis		+ (miocardiopatía dilatada)	
<i>Tripanosoma gambiensei</i>	Tripanosomiasis africana	± (debilidad, atrofia, mialgia)	+	
	Tripanosomiasis americana	+ (debilidad y atrofia)	+	
		± (parásitos en las fibras musculares)	+	
<i>Trypanosoma cruzi</i>	(enfermedad de Chgas)		+	
2. Cestodes				
<i>Taenia solium</i>	Cisticercosis	± (debilidad, mialgias, nódulos, abultamiento muscular difuso)	+	+
<i>Echinococcus granulosus</i>	Unilocular hidatidosis	+ (mialgia, masa local)	+ (miocarditis)	+
3. Nematodos				
<i>Trichinella spiralis</i>	Triquinosis	+ (debilidad, mialgias, abultamiento difuso)	+ (miocardiopatía dilatada, miocarditis)	—
<i>Toxocara canis</i>	Toxocariasis	± (mialgias)	±	+
<i>Toxocara catis</i>	Toxocariasis	± (mialgias)	±	+

PM = Polimiosistis.

ca-recesiva. De ahí que algunos autores prefieran hablar de SED¹⁵.

La afectación cardíaca es constante, caracterizándose en los estadios iniciales por contracción atrial prematura y bradicardia sinusal. Posteriormente, se suele desarrollar paro atrial permanente, flutter o fibrilación auricular. Los defectos de conducción atrio-ventriculares son los acontecimientos más peligrosos, pudiendo producirse muerte súbita en un 50% de los pacientes¹⁶. Desde el punto de vista histológico el corazón muestra hipertrofia, fibrosis y depósito lipídico¹⁷.

b. Distrofia muscular de las cinturas

(LGMD, limb-girdle muscular dystrophy) autosómica dominante (AD)

Representan menos del 10% de todos los casos de LGMD¹⁸. Hasta la actualidad se han identificado 6 genes relacionados con la LGMD-AD. En este grupo de distrofias musculares proximales los niveles de CK son mucho más bajos que en el grupo de LGMD autosómica recesiva (AR)¹⁹.

Asociándose al patrón característico de debilidad muscular, las formas LGMD1B (1q11) y LGMD1D (6q23) manifiestan alteraciones cardíacas¹⁹.

c. Distrofia muscular de las cinturas

Tabla IV Neuropatías asociadas a miocardiopatía

Polineuropatías determinadas genéticamente	
a. Degeneraciones espinocerebelosas Ataxia de Friedreich	Miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía dilatada
b. Neuropatías periféricas Polineuropatía amiloide familiar Enfermedad de Fabry	Miocardiopatía restrictiva Miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía restrictiva Miocardiopatía restrictiva
Enfermedad de Niemann-Pick Enfermedad de Refsum Porfiria aguda intermitente	Miocardiopatía dilatada, miocardiopatía hipertrófica
Polineuropatías adquiridas	
Síndrome de Guillain-Barré Difteria Neuropatía diabética Neuropatía alcohólica	Alteraciones del ritmo (riesgo de muerte súbita), miocarditis (rara) Miocarditis Miocardiopatía restrictiva Miocardiopatía dilatada

(LGMD, limb-girdle muscular dystrophy) autosómica recesiva (AR) (fig. 3)

Se han identificado 8 genes de LGMD-AR. También han sido identificados todos los productos de estos genes¹⁹. De todas estas formas, sólo la LGMD2G (17q11-12)²⁰, teletoninopatía, asocia afectación cardíaca¹⁹.

d. Síndrome escáculo-peroneal

Aunque en la forma AD la afectación cardíaca es infrecuente²¹, la miocardiopatía es una realidad en la forma asociada al cromosoma X, pudiendo cursar con bloqueo aurículo-ventricular completo, de presentación precoz en el curso de la enfermedad, e insuficiencia cardíaca²².

e. Distrofias miotónicas multisistémicas autosómicas dominantes

Distrofia miotónica (DM) de Steinert. Es la más frecuente de los trastornos miotónicos, de herencia autosómica dominante, con una prevalencia de 5 por 100.000. Cursa con debilidad muscular y miotonía (fig. 4). Los grupos musculares generalmente afectados son: los músculos faciales, con la característica ptosis (fig. 5), esternocleidomastoideos, flexores dorsales de los pies y músculos distales de los antebra-

zos, alcanzando incluso los músculos intrínsecos de las manos, velo del paladar y faringe, cuádriceps, diafragma e intercostales y la lengua. Además, se afecta la musculatura lisa: faringe, esófago, vesícula biliar, colon, esfínter anal, útero y cuerpo ciliar. Las manifestaciones extramusculares de la DM son retraso mental, hipersomnia²³, apnea de sueño²⁴, cataratas, atrofia testicular, diabetes, calvicie precoz y complicaciones en el embarazo y en el parto. Desde el punto de vista genético se caracteriza por la gran variabilidad fenotípica, incluso intrafamiliar, y por el fenómeno de la anticipación (comienzo más precoz y mayor gravedad en las generaciones sucesivas). Los casos congénitos se producen cuando la transmisión es por vía materna y se manifiestan por hipotonía, debilidad generalizada, incluyendo la musculatura facial, dificultad para la succión y la deglución, insuficiencia respiratoria, pies zambos, reflejos abolidos y retraso del desarrollo motor²³. El fenómeno miotónico está ausente (fig. 5). Desde el punto de vista genético molecular la DM se caracteriza por una expansión inestable de repeticiones del trinucleótido CTG presente en la región no traducida 3' del gen MDPK (*myotonic dystrophy*

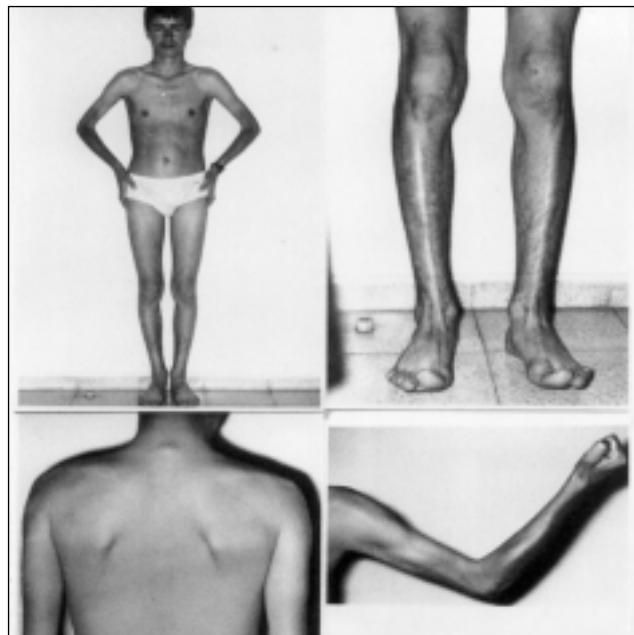


Figura 2.—Distrofia muscular de Emery-Dreifuss. Debilidad y atrofia de distribución escáculo-húmero-peroneal con contracturas y retracción en flexión de ambos codos: imposibilidad de extensión más allá de 90° (abajo, derecha). La limitación de la movilidad afecta también a tobillos: imposibilidad para flexión dorsal (arriba, derecha) y a columna cervical. El paciente de 16 años que ilustra esta forma de distrofia muscular inició la sintomatología a los 5 años con limitación lentamente progresiva para la extensión de ambos codos y discreto equino bilateral.

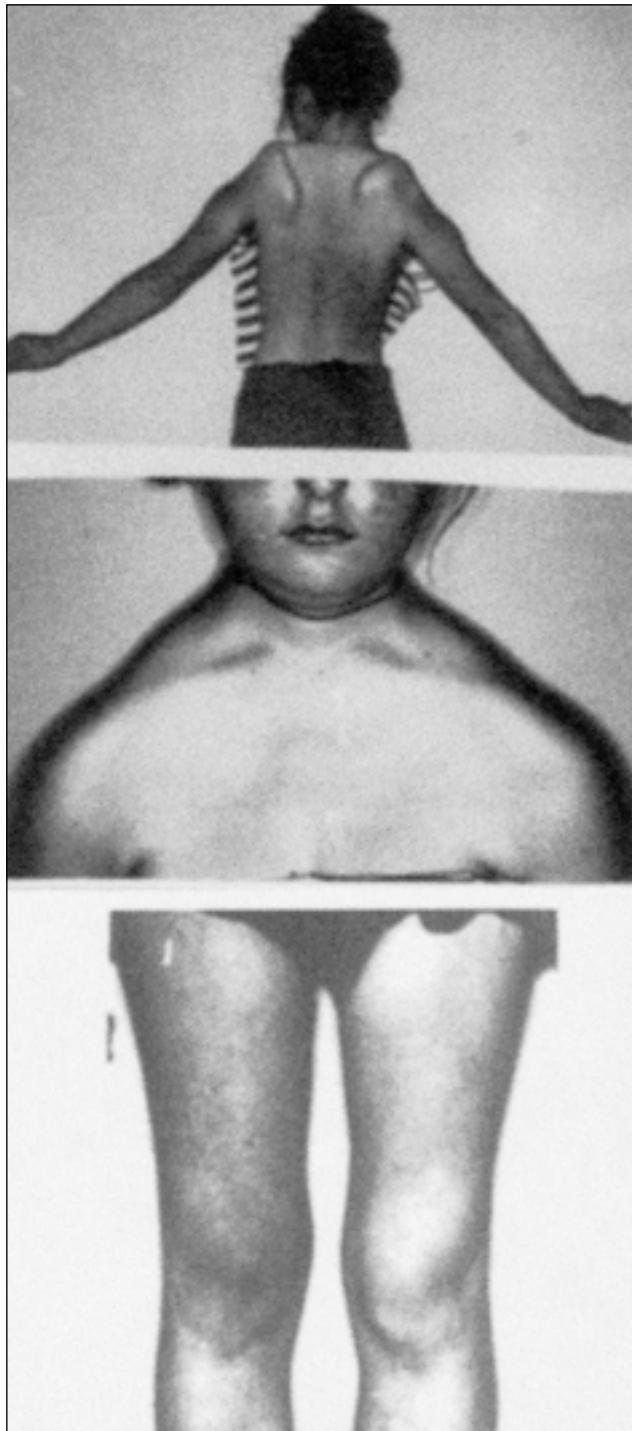


Figura 3.—Distrofia muscular de las cinturas. Paciente de 18 años con marcada debilidad y atrofia de músculos proximales en extremidades superiores e inferiores. Destaca la severa debilidad y atrofia de músculos trapecios con imposibilidad para la abducción de ambos brazos y ausencia de basculación de las escápulas que aparecen aladas por posible implicación del músculo serrato mayor.

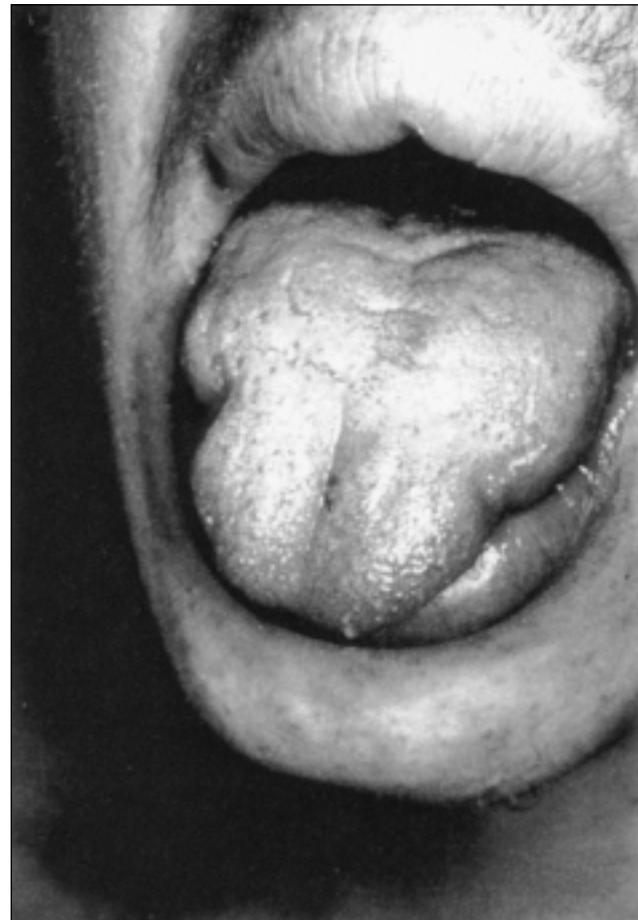


Figura 4.—Distrofia miotónica. 18 años. El fenómeno miotónico se caracteriza por la dificultad para la relajación después de una contracción muscular y por el «rodete miotónico» que se observa en un músculo tras la percusión. La lengua, como muestra la imagen, es un lugar idóneo para observar el «rodete miotónico».

protein kinase) en el cromosoma 19q13.3²⁵. Existe una correlación inversa entre el fenómeno de anticipación y el número de repeticiones²⁶. Sin embargo, esto parece ser sólo verdad para las pequeñas expansiones, ya que existe un gran solapamiento en cuanto a clases de fenotipo a causa del mosaicismo somático de repeticiones CGT²⁷.

Las alteraciones del ECG están presentes en el 90% de los pacientes con DM²⁸, principalmente defectos de conducción del haz de His, siendo las alteraciones más comunes el incremento de los intervalos PR y ST²⁹, y taquiarritmias, sobre todo flutter auricular³⁰. El intervalo PR es casi siempre más largo de 0,2 s y la onda P es pequeña en la primera derivación²⁹. El 30 % de los pacientes fallecen súbitamente por crisis de Stokes-Adams, bloqueo de conducción y arritmias ventriculares³². Se ha referido prolapsio de la válvula mitral en un

17% de los casos³³. Desde el punto de vista anatomo-patológico el corazón muestra infiltración lipídica y fibrosis parcheada del sistema de conducción intracardíaco³⁴. No existe una relación directa entre el tamaño de la expansión CTG en el ADN de los leucocitos y las arritmias atriales o ventriculares^{35,36}, entre las alteraciones de la conducción y la afectación muscular³⁵, ni entre los trastornos de conducción y la extensión de la infiltración fibrolipomatosa y la disfunción cardíaca³⁶.

Miopatía miotónica proximal. Se trata de una enfermedad autosómica dominante, que cursa con debilidad muscular proximal, miotonía, cataratas, que se inician hacia la 4^a década de la vida^{37,38}. Recientemente se ha identificado en 8 de 9 familias alemanas un posible locus en el cromosoma 3q³⁹. Desde el punto de vista clínico no está aún claro en qué extensión se asocian alteraciones cerebrales, endocrinas y cardíacas⁴⁰. Una pequeña proporción de pacientes con miopatía miotónica proximal han presentado alteraciones del ritmo cardíaco: bradicardia sinusal, bigeminismo supraventricular, y alteraciones de conducción. Hasta ahora sólo uno ha requerido un marcapasos, otro ha fallecido en parado cardíaca³⁷ y otro presentaba taquicardias ventriculares monomorfas⁴¹.

f. Miopatías metabólicas

Enfermedades mitocondriales. Una MCP se puede desarrollar en muchas enfermedades mitocondriales.

– **Citopatías mitocondriales.** Se han ido desvelando en los últimos años las bases moleculares de algunos defectos de la fosforilación oxidativa mitocondrial caracterizados por una combinación variable de fallo de

las musculaturas esquelética y cardíaca. Aquí se incluyen entidades clínicas definidas sobre la base de defectos bioquímicos específicos y algunos síndromes asociados a mutaciones puntuales del ADN mitocondrial (ADNm) transmitidas por herencia materna o duplicaciones: MCP letal infantil^{42,43}, miopatía y MCP mitocondrial infantil⁴² (mutaciones A4300G, C33303T, A5814G del ADN mitocondrial)⁴⁴⁻⁴⁷, miopatía de herencia materna y MCP (*MIMyCa, maternally inherited myopathy and cardiomyopathy*) (mutación A3260G del ADN mitocondrial)⁴⁸, MCP hereditaria con delecciones múltiples del ADN mitocondrial^{49,50} sin enfermedad neurológica⁴³, MERRF, MELAS^{5,42,47,51} síndrome de Kearns-Sayre^{5,42,43} y enfermedad multisistémica⁴⁷.

– **Citopatías ligadas a mutaciones de genes nucleares.** Se han referido: síndrome de Leigh, MCP y leucodistrofia (gen de estructura NDUFS8, 11q13), con déficit del complejo I⁴³, cardiopatía y encefalomiopatía (gen de estructura NDUFS2), con déficit del complejo I⁵², MCP neonatal y síndrome de Leigh (gen de ensamblaje SCO2, 9q34), con déficit del complejo IV; MCP hipertrófica infantil con neutropenia (gen *Tafazzin*, ligada al cromosoma Xq28) (síndrome de Barth); MCP y miopatía a los 18 meses de vida con acidosis láctica (gen ANTI, 4q35, transportador ADP/ATP)⁴³.

El sistema de conducción se suele encontrar especialmente afectado, pudiendo producirse bloqueo aurículo-ventricular completo, aunque una MCP manifiesta con insuficiencia cardíaca y una MCP dilatada son infrecuentes⁵.

Glucogenosis

– **Glucogenosis tipo II.** La enfermedad de Pompe, la deficiencia de maltasa ácida, cursa con hipotonía, debilidad progresiva, dificultad respiratoria, para la deglución y cardiomegalia⁵³.

Los pacientes muestran insuficiencia cardíaca, produciéndose la muerte antes del segundo año desde el nacimiento. El miocardio ventricular se encuentra muy engrosado y rígido²⁹. En algunos casos de inicio en la edad adulta, el ECG se caracteriza por QRS muy ancho, con intervalo PR corto⁵⁴, aunque es normal en otros⁵.

– **Glucogenosis tipo III.** También en la forma del adulto de la enfermedad de Forbes, por deficiencia del enzima desramificante, el corazón puede encontrarse afectado y pueden mostrar insuficiencia cardíaca.

– **Glucogenosis tipo IV.** La enfermedad de Anderson, por deficiencia de la enzima ramificante, que cursa con debilidad, atrofia de extremidades inferiores, hipotonía, hepatoesplenomegalia con cirrosis y retardo del crecimiento, puede mostrar también cardiomegalia radiológica y dilatación ventricular en la ecocardiografía⁵³.

– **Glucogenosis tipo V.** En la enfermedad de



Figura 5.—Distrofia miotónica congénita (izquierda), con debilidad generalizada, hipotonía, reflejos abolidos y ausencia de fenómeno miotónico. La madre (derecha) presenta una forma poco manifiesta de la enfermedad, aunque en la figura son evidentes debilidad facial (expresión triste) y ptosis palpebral.

McArdle, por deficiencia de miofosforilasa, que puede cursar con atrofia en los pacientes adultos, contracturas y/o calambres tras el ejercicio y mioglobinuria⁵³, el ECG se parece al de la enfermedad de Pompe, QRS ancho y alteraciones de la onda T. Sin embargo, aquí es normal el intervalo PR²⁹.

Parálisis periódicas. Tanto en las hipokaliémicas como en las hiperkaliémicas pueden producirse arritmias ventriculares, las cuales podrían originarse en el ventrículo izquierdo. La hipokaliemia prolonga la repolarización ventricular y se acompaña de ondas U prominentes^{56,57}. La hiperkaliemia produce inicialmente ondas T estrechas, altas y picudas, pudiendo llegar a ocasionar trastornos de la conducción A-V, disminución de amplitud de la onda P y ensanchamiento del QRS⁵⁸. Incluso se ha descrito el fallecimiento por parada cardíaca en la parálisis hipokaliémica⁵⁶.

Hiperpirexia maligna. Se ha propuesto definir la hipertermia maligna como un síndrome de miopatías anestésicas, que consiste en un daño muscular agudo mediado por la elevación del calcio intracelular inducida por relajantes musculares despolarizantes y agentes anestésicos volátiles, en individuos cuya susceptibilidad podría tener un condicionante hereditario⁵⁹. El síndrome plenamente desarrollado se asocia a una rápida elevación de la temperatura, hiperlactacidemia, acidosis respiratoria, hiperkaliemia, alteraciones variables de la calcemia, importante hiperCKemia, mioglobinemía y mioglobinuria^{53,59}. Pese al conocimiento generalizado del síndrome y la terapéutica sintomática, la mortalidad se cuantifica en 1/500.000 anestesias o menos⁵⁹.

g. Miopatías (congénitas) estructurales

Miopatías (congénitas) con anomalías de la posición de los núcleos. Confundida durante mucho tiempo dentro del grupo de las miopatías centronucleares, la miopatía miotubular representa una entidad homogénea tanto sobre el terreno clínico como genético (Xq28)⁶⁰, habiéndose descrito su asociación con MCP⁶¹.

Miopatías (congénitas) con alteraciones de las estructuras intrínsecas de la fibra. En general no muestran MCP. Sólo se ha referido MCP en algunas observaciones de pacientes con multicore/minicore⁶² y con miopatía nemalínica, forma del adulto⁶³ y, aisladamente, en la forma infantil clásica⁶⁴.

Por otra parte, las miopatías con inclusiones citoplasmáticas (*desmin-related myopathy* o miopatías miofibrillares) comprenden las miopatías distales con miocardiopatía y acúmulos de desmina, las miopatías con cuerpos citoplásmicos, las miopatías con cuerpos esferoides, las miopatías con acumulación de actina («exceso de filamentos finos»), las miopatías con cuerpos filamentosos y las miopatías con cuerpos de

Mallory. Estas muestran similitudes y diferencias fenotípicas entre ellas, estando presente en gran número de casos una MCP, a menudo restrictiva^{60,65}.

Otras entidades como la miopatía con cuerpos reductores⁶¹ y la miopatía con agregados tubulares⁶⁶ también pueden asociar MCP.

Miopatías adquiridas

a. Miopatías inflamatorias

Polimiositis (PM), dermatomiositis, esclerosis sistémica progresiva (ESP) y lupus eritematoso sistémico pueden presentar complicaciones cardíacas, entre las cuales se describen insuficiencia cardíaca congestiva, como resultado de MCP, disritmias y trastornos de la conducción atrioventricular, enfermedad del seno y cor pulmonale, secundario a enfermedad pulmonar intersticial o a hipertensión pulmonar primaria^{5,67-70}. Diferentes manifestaciones de afectación cardíaca pueden ser detectadas en un 51% de los pacientes con ESP, mientras que sólo en un 18,5% en la PM⁷¹.

Las alteraciones ECG más frecuentes son las taquiarritmias y los defectos de conducción, siendo los parámetros de afectación cardíaca más sensibles el incremento de los niveles en sangre de CK_{MB} 5 y de troponina T⁷². El bloqueo de conducción es particularmente frecuente en los estadios terminales de la ESP⁷³. Los estudios necrópsicos han puesto de manifiesto la presencia de necrosis miocárdica con áreas focales relativamente indemnes y evidencia de regeneración; a veces se detectan infiltrados de células mononucleares⁶⁷. Las disfunciones cardíacas más frecuentes son las alteraciones del ritmo y de la conducción probablemente debidos a alteraciones de los vasos coronarios en la ESP y a procesos de fibrosis y degeneración de las fibras miocárdicas en la PM.

b. Miopatías endocrinas

Hipertiroidismo. Las alteraciones neuromusculares que más frecuentemente produce el hipertiroidismo son la miopatía tirotóxica, la parálisis periódica hipokaliémica tirotóxica, miastenia gravis y oftalmoplejía exoftálmica⁵³. Las repercusiones cardíacas más frecuentes del hipertiroidismo son taquicardia y fibrilación auricular. Es más raro que se produzca insuficiencia ventricular izquierda debido a MCP y al elevado gasto asociado con el hipertiroidismo⁵.

Hipotiroidismo. Es característico que los pacientes hipotiroides de larga evolución desarrollen debilidad proximal, a menudo asociada a neuropatías por atrapamiento⁵³. En el hipotiroidismo se observa bradicardia, prolongación del intervalo PR y bajo voltaje del

complejo QRS. Además, podrían detectarse datos de MCP restrictiva, que afecta especialmente al ventrículo derecho, junto a derrame pericárdico. El hipotiroidismo se puede asociar a cardiopatía isquémica⁵.

Acromegalia. La acromegalia puede producir en los estadios iniciales incremento del volumen muscular y de la fuerza, aunque posteriormente de lugar a debilidad y atrofia⁵³. Es típica la cardiomegalia marcada, que afecta principalmente al ventrículo izquierdo. Llega a producir insuficiencia cardíaca a dos terceras partes de los pacientes, pudiendo asociar arritmias y bloqueo⁵.

c. Miopatías tóxicas

En la tabla II se resume la relación de los tóxicos que pueden producir tanto afectación del músculo cardíaco como neuromuscular. El empleo de estos fármacos exige una monitización frecuente durante el tratamiento⁵³.

d. Miopatías por infecciones e infestaciones

Se han descrito miositis esquelética viral, así como miocarditis, durante la infección por los virus influenza A o B⁹⁸⁻¹⁰⁵, virus coxsackie B¹⁰⁶ y virus de la inmunodeficiencia humana adquirida (VIH)¹⁰⁷⁻¹⁰⁸. Además, ciertas parasitosis pueden simultanear la afectación del músculo esquelético y del cardíaco¹⁰⁹ (tabla III).

Neuropatías asociadas a miocardiopatía

Las clasificamos en polineuropatías determinadas genéticamente y en polineuropatías adquiridas.

Polineuropatías determinadas genéticamente

a. Degeneraciones espinocerebelosas (tabla IV)

Ataxia de Friedreich. Se estima su prevalencia en 1/50.000. La frecuencia de portadores en Europa es de 1/120. Se trata de una enfermedad hereditaria autosómica recesiva, cuyos síntomas se inician antes de los 20 años, que suele asociar ataxia, miocardiopatía, escoliosis, pie cavo, arreflexia, signos piramidales y neuropatía axonal de predominio sensitivo. Los pacientes pierden la capacidad para caminar unos 15 años después del comienzo de los síntomas. La edad promedio de muerte es 40 años. El defecto molecular es el déficit de una pequeña proteína

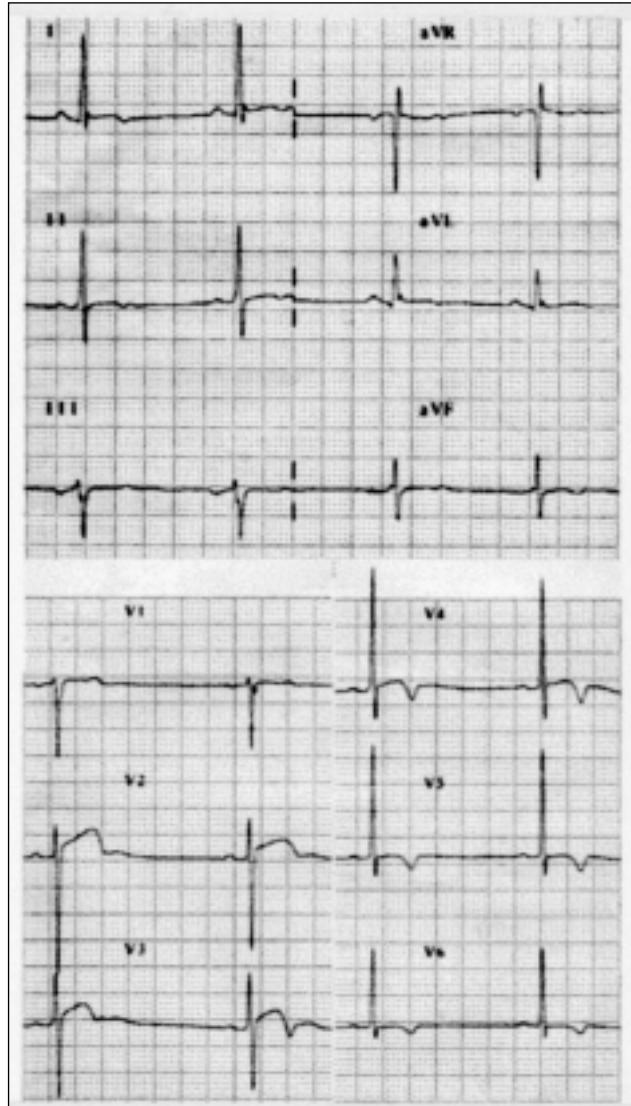


Figura 6.—ECG en la ataxia de Friedreich: inversión de la onda T y alteraciones del segmento ST.

mitocondrial de 210 aminoácidos, la frataxina, cuyo déficit se produce por la hiperexpresión de repeticiones de trinucleótidos GAA situados en el primer intrón del gen ubicado en el cromosoma 9q13. Existe una relación directa entre el tamaño de la expansión y el comienzo más precoz de la enfermedad, la mayor rapidez de evolución y la frecuencia de MCP y deformidades esqueléticas¹¹⁰. Las alteraciones ECG consisten en inversión de la onda T, desviación derecha del eje del QRS y alteraciones del segmento ST presentes en el 80% de los pacientes^{5, 110} (fig. 6). La ecocardiografía pone de manifiesto una hipertro-

fia concéntrica del ventrículo izquierdo e hipertrofia septal asimétrica, que cursa con escasa frecuencia de arritmias ventriculares malignas. La MCP dilatada resulta poco frecuente en la enfermedad de Friedreich, pudiendo asociar arritmias auriculares y ventriculares^{5, 110}. La insuficiencia cardíaca es la causa de la muerte en el 56% de los casos¹¹¹, aunque este mal pronóstico puede estar mejorando por el tratamiento con idebenona¹¹².

b. Neuropatías periféricas (tabla IV)

Polineuropatía amiloide familiar. Las neuropatías amiloides pueden ser observadas en el curso de las formas hereditarias o en la amiloidosis sistémica adquirida (neuropatías de la amiloidosis AL, asociada al mieloma). La afectación cardíaca se observa en la polineuropatía amiloide familiar (PAF) tipo I (portugués) y en otras neuropatías amiloides hereditarias asociadas a transtirretina anormal (tipo apalache, tipo alemán, etc.)¹¹³. La afectación cardíaca consiste en miocardiopatía restrictiva o congestiva, cuya importancia varía según las diferentes mutaciones del gen de la transtirretina⁵, pudiendo cursar con insuficiencia cardíaca y muerte súbita¹¹³.

Enfermedad de Fabry. Se trata de una enfermedad hereditaria recesiva ligada al cromosoma X (Xq21.3-q22), caracterizada por la acumulación de trihexósidos en los tejidos, motivada por el déficit de la enzima lisosomal alfgalactosidasa. Se presenta en la infancia produciendo angioqueratomas, hipohidrosis, neuropatía dolorosa, distrofia corneal, afectación renal evolutiva de tipo glomerular, ictus¹¹⁴ y manifestaciones cardiovasculares: hipertensión renovascular, acortamiento del intervalo PQ, alto voltaje de R y alteraciones del ST y de T en precordiales izquierdas, hipertrofia septal y ventricular izquierda, prolapsito mitral, insuficiencia cardíaca congestiva y tromboembolismo^{115, 116} y también MCP restrictiva¹¹⁷.

Enfermedad de Niemann-Pick. Esta afección autosómica recesiva, se caracteriza por el depósito de esfingomielina en diferentes tejidos a causa del déficit de esfingomielinasa. Existen cuatro tipos diferentes. El tipo I (tipo A de Crocker), o tipo infantil, asocia una esplenomegalia, deterioro intelectual, mancha retiniana rojo-cereza, neuropatía periférica, crisis convulsivas¹¹⁴ y fibroelastosis subendocárdica¹¹⁸.

Enfermedad de Refsum. Se trata de una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por el depósito de ácido fitánico en los tejidos, que cursa con neuropatía periférica, ataxia, ptosis, sordera, anosmia, ictiosis, retinitis pigmentaria con ceguera nocturna, MCP dilatada o hipertrófica y pie cavo. Tiende a producir trastornos de la conducción cardíaca, arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva, y fallo ventricular izquierdo y edema agudo de pulmón, en

relación con las recaídas de la neuropatía, pudiendo producir muerte súbita. En el corazón se observa una fibrosis parcheada^{5, 119}.

Porfiria aguda intermitente. De transmisión autosómica dominante (cromosoma 11q23-2q), puede asociar de forma variable manifestaciones neuropsiquiátricas, abdominales y urinarias (emisión de orina que se oscurece por la acción de la luz). Produce una neuropatía motora y sensitiva, a veces dolorosa, y con frecuente afectación del sistema autónomo¹²⁰. Los hallazgos más habituales son: taquicardia supraventricular, hipertensión y MCP¹²¹.

Polineuropatías adquiridas (tabla IV)

Síndrome de Guillain-Barré. El sistema nervioso autónomo se afecta frecuentemente en este síndrome. La mayor parte de los pacientes presentan taquicardia sinusal, ocasionada por la hiperactividad de la inervación simpática del corazón. También se produce afectación vagal, con pérdida de la arritmia sinusal normal, fluctuaciones de la tensión arterial, bradicardia sinusal, asistolia y arritmias que pueden llegar a ser causantes de muerte súbita. El ECG puede mostrar arritmias auriculares y ventriculares con inversión de la onda T^{122, 123}. La asociación con miocarditis es muy rara^{124, 125}.

Difteria. Sin que necesariamente se acompañe de afectación neuropática, entre la mitad y las dos terceras partes de los pacientes con difteria desarrollan miocarditis^{5, 126}, aunque esta resulta clínicamente aparente en un 10% de los casos⁵. El cuadro clínico se caracteriza por insuficiencia cardíaca y circulatoria. El ECG muestra alteraciones del QRS con afectación de la conducción intraventricular, bloqueo cardíaco, disfunción nodal, extrasistolia y trastornos de la repolarización^{5, 126}. La ecocardiografía pone de manifiesto dilatación y disfunción del ventrículo izquierdo, con incremento de la masa muscular del mismo. La hipermioglobinemia y el incremento de la ratio LHD1/LHD2 constituyen buenos indicadores de desarrollo de miocarditis. Las formas pseudocoronarias tienen el peor pronóstico. Hasta el 14% de los pacientes con miocarditis pueden fallecer^{5, 126}.

Neuropatía diabética. La diabetes mellitus tipo I se asocia a una forma específica de MCP en ausencia de arteriosclerosis. Esta MCP se caracteriza por disfunción diastólica inicial, seguida por alteración de la contractilidad^{127, 128}. La MCP diabética es una causa significativa de insuficiencia cardíaca, lo que sucede con mayor frecuencia en los que muestran complicaciones microvasculares y/o hipertensión¹²⁹. La disfunción diastólica del ventrículo izquierdo puede ser detectada precozmente en la diabetes mellitus tipo I con neuropatía autonómica¹³⁰.

Neuropatía alcohólica. La MPC alcohólica se aso-

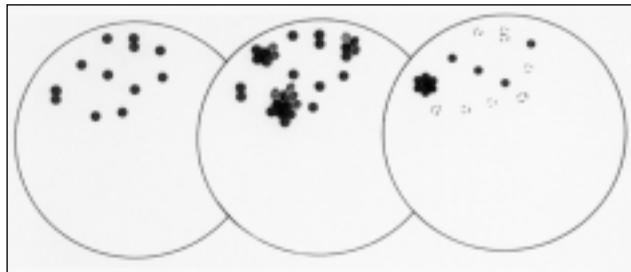


Figura 7.—Esquema de la unidad motora (UM) normal (izquierda), en una neuropatía (centro) y en una miopatía (derecha). (Modificado de Stålberg y Trontelj, 1994). Las fibras de la UM normal se encuentran dispersas y solo en una pequeña proporción dos de ellas confluyen. En las neuropatías se forman grupos de fibras por reinnervación colateral de fibras denervadas desde axones subterminales de UM indemnes. En las miopatías destaca la pérdida de fibras de la UM (círculos de puntos) junto a algún grupo de fibras musculares regeneradas.

cia con frecuencia a la miopatía alcohólica, pero acompaña rara vez a la neuropatía alcohólica⁵. Los efectos nocivos del alcohol sobre el corazón incluyen: disminución de la contractilidad del ventrículo izquierdo o de ambos ventrículos, hipertensión, arritmias auriculares y ventriculares y MCP dilatada secundaria no isquémica. Parece existir un efecto dosis-dependiente del etanol sobre las funciones sistólica y diastólica¹³¹. El ECG muestra alteraciones de la onda Q e inversión, profundización y afilamiento de T⁵. La disfunción diastólica se encuentra presente en un tercio de los alcohólicos con función sistólica normal, siendo incluso más frecuente cuando coexiste una disfunción sistólica¹³². Las biopsias endomiocárdicas de los pacientes con MCP alcohólica revelan hasta en un 30% de casos miocarditis con infiltrados linfocíticos¹³¹. Los trombos murales son frecuentes en los corazones muy dilatados⁵. El alcoholismo es un importante predictor de muerte de origen cardíaco¹³³.

ESQUEMA DEL ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO Y SU RESULTADO EN LAS ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES CON REPERCUSIÓN CARDIOLÓGICA

Bases fisiopatológicas

La Electromiografía realizada mediante electrodos de aguja, la conducción nerviosa de las fibras motrices (VCM) y de las fibras sensitivas (VCS), así como otras técnicas especiales permiten diferenciar el origen neurógeno o miógeno de un proceso neuromuscular y, dentro de las neuropatías periféricas, de-

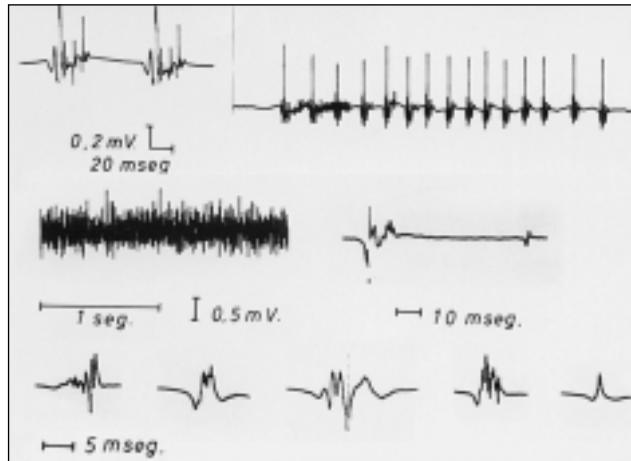


Figura 8.—Potenciales de UM y trazado voluntario en una neuropatía axonal (arriba) y en una distrofia muscular (centro y abajo). Obsérvese el trazado «simple» en la neuropatía, por pérdida severa de UM, con potenciales de UM polifásicos de larga duración, y el trazado interferencial al mínimo esfuerzo, potenciales de UM polifásicos y otros disagregados en la distrofia muscular.

terminar si las lesiones afectan a la cubierta mielinica (neuropatías desmielinizantes) o al axón (neuropatías axonales) de la fibra nerviosa.

El concepto de unidad motora (UM) es fundamental para sentar las bases fisiopatológicas de la EMG. La UM está constituida por la motoneurona del asta anterior, su axón y el variable número de fibras musculares que el axón inerva (fig. 7). Las fibras musculares de la UM se encuentran dispersas, aunque ocasionalmente dos fibras musculares contiguas estén inervadas por el mismo axón. En el EMG en reposo no se registra actividad eléctrica en las diferentes áreas del músculo normal examinadas. Por el contrario, las lesiones de motoneurona y las del axón de la fibra nerviosa, con la consiguiente degeneración axonal distal, conllevan la denervación de las fibras musculares que de ellos dependen. Las fibras musculares denervadas se activan espontáneamente y sus potenciales, breves y de pequeña amplitud (fibrilaciones) se registran durante el reposo del músculo^{134, 135}.

Otros tipos de actividad en reposo son las salvas miotónicas habitualmente desencadenadas por percusión del músculo o movilización de la aguja. Su origen se encuentra en la fibra muscular y se caracterizan por decrecer en amplitud y frecuencia hasta su desaparición progresiva (fig. 8). Son un hallazgo típico de procesos que cursan con miotonía¹³⁴. Las salvas pseudomiotónicas («bizarres») son inespecíficas y muestran frecuencia y amplitud regulares (fig. 9).

El trazado voluntario durante la activación permite

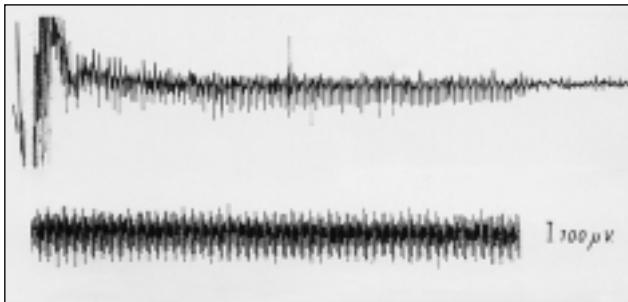


Figura 9.—Salva miotónica (arriba) desencadenada por movilización del electrodo (artefacto de la izquierda), que progresivamente decrece en amplitud y frecuencia hasta desaparecer. (Registro en una distrofia miotónica de 18 años, perteneciente al paciente de la figura 4.) Descarga repetitivo espontánea de alta frecuencia, de amplitud regular («bizarre») (abajo) en un caso de enfermedad de Pompe.

register potenciales de unidad motora (PUM) que equivalen a la suma de los potenciales de las fibras que la constituyen. El número de UM activadas y su frecuencia aumentan con el esfuerzo muscular, pasando desde un trazo simple (uno o pocos PUM perfectamente diferenciables entre sí) hasta un patrón interferencial al máximo esfuerzo (fig. 8) donde los PUM no son distinguibles. Las neuropatías axonales conllevan una pérdida de UM, de manera que al máximo esfuerzo el trazo EMG puede ser de tipo simple (fig. 8). En las neuropatías axonales parciales, las fibras musculares denervadas son reinnervadas por brotes procedentes de axones subterminales de fibras musculares próximas pertenecientes a otras UM sanas y que conservan la inervación, de manera que se forman grupos de fibras (fig. 7) que conforman UMs más compactas, con mayor número de fibras por unidad de superficie. Esta remodelación neurógena de la UM explica que los PUM aumenten de amplitud y duración¹³⁵⁻¹³⁸ (fig. 8). La UM en los diferentes tipos de miopatía suele caracterizarse por pérdida y atrofia de fibras musculares de diferentes UMs (fig. 7). La tensión que es capaz de desarrollar cada UM está por consiguientes disminuida, lo cual conlleva la activación de mayor número de UMs y de su frecuencia ante pequeñas activations del músculo, y la fácil obtención, incluso con mínimos esfuerzos, de un patrón interferencial (Interferencia patológica) (fig. 8). Los PUM miopáticos serán, por la despoblación de fibras, de pequeña amplitud y duración, observándose PUM polifásicos y disgregados, en posible relación con la desincronización de los impulsos como consecuencia de la variabilidad del diámetro de las fibras musculares y, por tanto, de la variable velocidad de transmisión del impulso a lo largo de ellas (fig. 8).

Las técnicas de conducción nerviosa¹³⁹⁻¹⁴³ muestran

descenso de la VCM y/o VCS en los procesos desmielinizantes, por debajo del 50% de las cifras normales. Cuando existen desmielinizaciones focales, la amplitud del potencial muscular evocado al estimular proximal a este punto disminuye más de un 50% sin aumentar la duración más de un 15% respecto a la amplitud por estimulación distal (fig. 10). Este fenómeno se conoce como bloqueo de conducción¹⁴⁴.

Las neuropatías axonales se manifiestan con reducción de amplitud de los potenciales evocados motores y/o sensitivos y escaso o nulo descenso de los valores de conducción. La conducción nerviosa suele ser normal en los procesos miopáticos.

La respuesta refleja monosináptica (respuesta H) depende de la integridad o relativa preservación de las fibras aferentes propioceptivas y del arco reflejo, y es de interés su examen en determinados procesos como las ataxias¹⁴⁵. Técnicas especiales como la EMG de fibras musculares aisladas (SFEMG¹³⁸), la conducción de las vías motoras centrales mediante la estimulación magnética del córtex motor¹⁴⁶ y el cálculo de la velocidad de conducción de las fibras musculares *in situ*¹⁴⁷⁻¹⁴⁸ pueden aportar información en algunos de los procesos que se describen en este capítulo.

Resultados

Los procesos incluidos en las tablas 1, 2 y 3 cursan con patrón EMG miopático (figs. 6 y 7), y la conducción nerviosa, salvo excepciones, es normal. Sin embargo, algunos presentan ciertas peculiaridades.

En la enfermedad de Emery-Dreifuss (fig. 2) se han

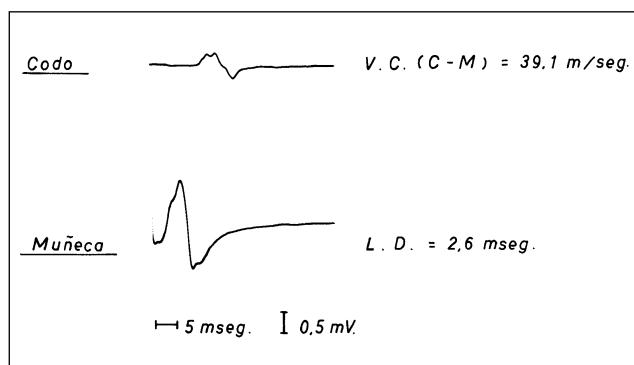


Figura 10.—El estudio de la conducción nerviosa es fundamental en las neuropatías periféricas. La figura ilustra la VCM del nervio mediano estimulando en codo (C) y muñeca (M), en un caso de Guillain-Barré de 9 días de evolución, registrando el potencial de acción en eminencia tenar. LD= Tiempo de conducción distal (latencia distal) desde muñeca a eminencia tenar. La estimulación en codo muestra una marcada reducción de amplitud (mayor del 50%) respecto al potencial por estimulación en muñeca (bloqueo del impulso). La VC entre codo y muñeca (39,1 m/seg.) se encuentra disminuida (normal > 49 m/seg.). La presencia de bloqueos del impulso puede ser.

descrito patrones neurógenos o mixtos (de neuropatía y miopatía)^{149, 150}. Sin embargo, el estudio cuantitativo y de SFEMG, aun mostrando rasgos atípicos, sugieren el carácter miopático de la enfermedad¹⁵¹.

Las salvas miotónicas (fig. 8) son típicas de los procesos que cursan con miotonía clínica. La *distrofia miotónica del adulto* (figs. 4 y 5) muestra con relativa frecuencia trastornos, generalmente leves, de la VCM¹⁵² consecuencia de la amplia afectación, multisistémica, que presenta la enfermedad¹⁵³. La *distrofia miotónica congénita* (fig. 5) posee expresión clínica y electrofisiológica atípicas. Durante los primeros años de evolución las salvas miotónicas están ausentes en el EMG, el patrón voluntario es neurógeno y la conducción nerviosa es anormal, quizás todo ello consecuencia de un retraso en la maduración de las fibras muscular y nerviosa¹⁵³.

Las *enfermedades mitocondriales*¹⁵⁴ muestran EMG variable, miopático, neurógeno, mezcla de miopatía y neuropatía o cambios inespecíficos.

En las *glucogenosis* los calambres post-ejercicio son eléctricamente silenciosos (contractura) lo cual demuestra que su origen no reside en la membrana de la fibra muscular^{134, 135}. Sin embargo, la *glucogenosis tipo II (enfermedad de Pompe)* presenta en reposo descargas de alta frecuencia («bizarres») (fig. 8) y abundantes potenciales de fibrilación junto a patrones miopáticos¹⁵⁵.

Los estudios de la velocidad de conducción de la fibra muscular *in situ* muestran un descenso de dicha conducción durante el período de recuperación de las *parálisis hipokaliémicas*, tanto en las formas hereditarias de la enfermedad como en las secundarias. Durante el ataque de parálisis las fibras musculares pueden ser inexcitables al estímulo eléctrico¹⁵⁶.

La variabilidad electrofisiológica es una característica de las *miopatías congénitas*, que pueden mostrar pequeños cambios inespecíficos en la mayoría de los casos, rasgos miopáticos¹⁵⁷ o neurógenos^{158, 159} como es el caso del *central core*. Raramente se describen trastornos de la conducción nerviosa¹⁶⁰.

Las *miopatías inflamatorias* en su forma más florida presentan potenciales de fibrilación, descargas repetitivas de alta frecuencia («bizarres») y patrón miopático¹⁶¹. La abundancia de fibrilación puede deberse a denervación de segmentos de fibras musculares consecuencia de necrosis focales de las fibras musculares. Estos segmentos pueden reinvadirse colateralmente en el curso de la recuperación del proceso, adquiriendo entonces el EMG rasgos mixtos neurógenos y miógenos.

Algunas miopatías endocrinas, como la *acromegalia* y el *hipotiroidismo* asocian neuropatías focales (*síndrome del túnel del carpo*)⁵³.

Las *miopatías tóxicas* también muestran a menudo hallazgos mixtos de miopatía y neuropatía motora y/o sensitiva (tabla II).

Electrofisiológicamente los criterios diagnósticos

de la *ataxia de Friedreich (AF)* son: a) neuronopatía sensitiva axonal con reducción de amplitud o ausencia de los potenciales sensitivos, en relación con la deplección de neuronas sensitivas del ganglio espinal dorsal y con la pérdida de fibras mielinizadas gruesas, b) ausencia de respuesta H, y c) conducción anormal de las vías motoras centrales en las técnicas de estimulación magnética transcraneal¹⁶²⁻¹⁶³. La estimulación magnética sugiere que la evolución de la enfermedad se debe al progresivo deterioro de las vías motoras centrales, mientras que la neuropatía sensitiva permanece estable^{164, 165}. No obstante, existen variaciones fenotípicas de la AF, unas con comienzo tardío y lenta evolución de la enfermedad, y otras con preservación de reflejos. Estas últimas sólo presentan en común con las formas típicas la alteración de conducción de las vías motoras centrales, mientras que la respuesta H y los potenciales sensitivos pueden ser normales¹⁴⁵.

La neuropatía de la *enfermedad de Refsum* es hipertrófica y muestra trastornos severos de la conducción nerviosa¹⁶⁵. La neuropatía de la *amiloidosis* es axonal y de predominio sensitivo, y electrofisiológicamente es detectable antes de manifestarse clínicamente. La afectación motora es tardía. Frecuentemente se observa un síndrome del túnel del carpo por depósito de sustancia amiloide que comprime el nervio, que puede ser clínico o subclínico, y que se pone de manifiesto por estudios de la VCS y VCM a través de la muñeca¹⁶⁷⁻¹⁶⁹. La *porfiria aguda intermitente* muestra signos de neuropatía axonal motora, con denervación precoz en músculos proximales tras el comienzo agudo del cuadro clínico, aunque también puede presentar alteraciones electrofisiológicas subclínicas¹⁷⁰.

Las formas típicas del *síndrome de Guillain-Barré* son desmielinizantes, mostrando trastornos precoces de la conducción nerviosa, más evidentes en el componente motor¹⁷¹. Como en otros procesos con desmielinización severa, los bloqueos de conducción (fig. 9) pueden ser un hallazgo precoz y explicar los patrones neurógenos¹⁷². Más tarde aparecen en parte de los casos signos de lesión axonal.

La *neuropatía de la difteria* es de carácter desmielinizante con importantes trastornos de la conducción de los nervios de las extremidades, aunque en ocasiones son los nervios craneales los que presentan una mayor afectación clínica¹⁷³.

La *neuropatía diabética*, a menudo subclínica, muestra una marcada variabilidad, aunque su manifestación más frecuente es una neuropatía sensitivo-motora simétrica y distal¹⁷⁴ con trastornos de la conducción nerviosa de predominio sensitivo y patrones neurógenos. El tipo desmielinizante o axonal de la neuropatía es objeto de permanente controversia, aunque actualmente se considere una neuropatía primariamente axonal¹⁷⁵. El carácter axonal de la

neuropatía es evidente electrofisiológicamente en formas como las mononeuropatías, las mononeuropatías múltiples y la amiotrofia diabética con atrofia del cuádriceps. El nervio del enfermo diabético presenta peculiaridades, como mayor resistencia a la isquemia, que el nervio normal, con persistencia de los potenciales sensitivos¹⁷⁶, en contraste con una mayor susceptibilidad a la presión que deviene en neuropatías focales, como el síndrome del túnel del carpo^{174, 176}.

La neuropatía alcohólica es sensitivo motora, axonal, con marcada reducción de la amplitud de los potenciales sensitivos, actividad de denervación y trastornos de la conducción nerviosa^{177, 178}.

BIBLIOGRAFÍA

- Report of the 1995 World Health Organization / International Society of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841-2.
- Galve E, Alfonso F, Ballester M y cols.: Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en miocarditis y miocarditis. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 360-93.
- Braunwald E: ed. Heart Disease. A Text Book of Cardiovascular Medicine. 4th edition, Saunders Co., Philadelphia 1992.
- Gardner-Medwin D, Walton J. The muscular dystrophies. En: «Disorders of Voluntary Muscle», Sixth Edition, Walton J, Karpati G, Hilton-Jones D (eds.), Churchill Livingstone, Edinburgh 1994: 543-94.
- Swash M, Schwartz MS: Cardiomyopathy in neuromuscular disorders. En: «Neuromuscular Diseases. A Practical Approach to Diagnosis and Management», Third Edition, Springer-Verlag London Limited, 1997: 433-40.
- Fitch CW, Anger LE: The Franck vectocardiogram and the electrocardiogram in Duchenne's progressive muscular dystrophy. *Circulation* 1967; 35: 1124-31.
- Nigro G, Comi LI, Politano L y cols.: The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol* 1990; 26: 271-7.
- Perloff JK: Cardiac Rhythm and conduction in Duchenne's muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 1263-7.
- Sanyal SK, Johnson WW, Dische MR y cols.: Dystrophic degeneration of papillary muscle and ventricular myocardium; a structural basis for mitral valve prolapse in Duchenne's muscular dystrophy. *Circulation* 1980; 62: 430-9.
- Wakai S, Nibami R, Kameda K y cols.: Electron microscopic study of the biopsied cardiac muscle in Duchenne's progressive muscular dystrophy. *J Neurol Sci* 1988; 84: 167-76.
- Schmidt-Achert M, Fischer P, Pongratz D: Myocardial evidence of dystrophin mosaic in a Duchenne muscular dystrophy carrier. *Lancet* 1992; 340: 1235-6.
- Palmucci L, Doraguzzi C, Mangini T y cols.: Dilating cardiomyopathy as the expression of Xp-21 Becker-type muscular dystrophy. *J Neurol Sci* 1992; 111: 218-21.
- Anan R, Higuchi I, Ichinari K y cols.: Myocardial patchy staining of dystrophin in Becker's muscular dystrophy associated with cardiomyopathy. *Am Heart J* 1992; 123: 1088-9.
- Bione S, Maestrini E, Rivella S y cols.: Identification of a novel X-linked gene responsible for Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Natur Genet* 1994; 8: 323-7.
- Nagano A, Arahata K: Nuclear envelope proteins and associated diseases. *Current Opinion Neurology* 2000; 13: 533-9.
- Merlini L, Granata C, Dominici P y cols.: Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1986; 9: 481-5.
- Hara H, Hagara H, Manatari S y cols.: Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *J Neurol Sci* 1987; 79: 23-31.
- Bushby KMD: The limb-girdle muscular dystrophies - multiple genes, multiple mechanisms. *Hum Molec Genet* 1999; 8: 1875-82.
- Zatz M, Vainzof M, Passos-Bueno MR: Limb-girdle muscular dystrophy: one gene with different phenotypes, one phenotype with different genes. *Current Opinion Neurology* 2000; 13: 511-7.
- Moreira ES, Vainzof M, Marie SK y cols.: The seventh form of autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy is mapped to 17q11-12. *Am J Human Genet* 1997; 61: 151-9.
- Thomas PK, Schott GD, Morgan-Hughes JA: Adult-onset scapulo-peroneal myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975; 38: 1008-1015.
- Rotthauwe HW, Martier W, Beyer H: Neuer Typ einer recessiv X-chromosomal vererbten Muskeldystrophie: scapulo-humero-distale Muskeldystrophie mit frühzeitigen Kontrakturen und Hertzrythmusstörungen. *Humangenetik* 1972; 16: 181-200.
- Harper PS: The myotonic disorders. En: «Disorders of Voluntary Muscle», Sixth Edition, Walton J, Karpati G, Hilton-Jones D (eds.), Churchill Livingstone, Edinburgh 1994. p. 595-618.
- Chang L, Anderson T, Migneco A y cols.: Cerebral abnormalities in myotonic dystrophy. *Arch Neurol* 1993; 50: 917-23.
- Mehadevan M, Tsilfidis C, Sabourin L y cols.: Myotonic dystrophy mutation: an unstable CTG repeat in the 3' untranslated region of the gene. *Science* 1992; 255: 1253-5.
- Zatz M, Passos-Bueno MR, Cerqueira A y cols.: Analysis of the CTG repeat in skeletal muscle of young and adult myotonic dystrophy patients: when does the expansion occur? *Hum Mol Genet* 1995; 4: 401-6.
- Hamsphere MG, Harley H, Harper P y cols.: Myotonic dystrophy: the correlation of (CTG) repeat length in leukocytes with age at onset is significant only for patients with small expansions. *J Med Genet* 1999; 36: 59-61.
- Church SC: The heart in myotonia atrophica. *Arch Intern Med* 1967; 119: 176-81.
- Oram S: Clinical Heart Disease. 2nd ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford 1981: 711-47.
- Olofsson B-O, Forsberg H, Andersson S, Bjerle P, Heriksson A, Wedin I: Electrocardiographic findings in myotonic dystrophy. *Bri Heart J* 1988; 59: 47-52.
- Meola G, Moxley RT III: Myotonic disorders: myotonic dystrophy and proximal myotonic myopathy. En: «Muscle Diseases», Schapira AHV, Griggs RC (eds.), Butterworth-Heinemann, Boston 1999: 115-34.
- Merino JL, Carmona JR, Fernández Lozano I, Peinado R, Basterra N, Sobrino JA: Mechanisms of sustained ventricular tachycardia in myotonic dystrophy: Implications for catheter ablation. *Circulation* 1998; 98: 541-546.
- Streib EW, Meyers DG, Sun SF: Mitral valve prolapse in myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* 1985; 8: 650-3.
- Nguyen HH, Wolfe JT, Holmes DR Jr y cols.: Pathology of the cardiac conducting system in myotonic dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 662-71.
- Lazarus A, Varin J, Ounnoughene Z y cols.: Relationship among electrophysiological findings and clinical status, heart function, and extent of DNA mutation in myotonic dystrophy. *Circulation* 1999; 99: 1041-6.
- Phillips MF, Harper PS: Cardiac disease in myotonic dystrophy. *Cardiovasc Res* 1997; 33: 13-22.
- Ricker K, Koch MC, Lehmann-Horn F y cols.: Proximal myotonic myopathy: a new dominant disorder with myotonia, muscle weakness, and cataracts. *Neurology* 1994; 44: 1448-52.
- Meola G, Sansone V, Radice S y cols.: A family with an unusual myotonic and myopathic phenotype and no CTG expansion (proximal myotonic myopathy syndrome): a challenge for future molecular studies. *Neuromusc Disord* 1996; 6: 143-50.
- Ricker K, Grimm T, Koch MC y cols.: Linkage of proximal myo-

- tonic myopathy to chromosome 3q. *Neurology* 1999; 52: 170-1.
40. Meola G: Myotonic dystrophies. *Current Opinion Neurology* 2000; 13: 519-25.
 41. Von zur Mühlen F, Klass C, Kreutzer H y cols.: Cardiac involvement in proximal myotonic myopathy. *Heart* 1998; 123: 619-21.
 42. Zeviani M, Mariotti C, Antozzi C y cols.: OXPHOS defects and mitochondrial DNA mutations in cardiomyopathy. *Muscle Nerve* 1995; Supl. 3: S170-4.
 43. De Lonlay P, Rötig A, Rustin P, Munnich A: Cytopathies mitochondrielles. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris) *Neurologie*, 17-162-C-10, 2001, 10 p.
 44. Silvestri G, Santorelli FM, Shanske S y cols.: A new mitochondrial DNA mutation in the tRNA^{Leu(UUR)} gene associated with cardiomyopathy and ragged red fibers. *Hum Mut* 1994; 3: 37-43.
 45. Bruno C, Kirby DM, Koga Y, Garavaglia B y cols.: The mitochondrial DNA C3303T mutation can cause cardiomyopathy and/or skeletal myopathy. *J Pediatr* 1999; 135 (2 Pt 1): 197-202.
 46. Karadimas C, Tanji K, Geremek M y cols.: A5814G mutation in mitochondrial DNA can cause mitochondrial myopathy and cardiomyopathy. *J Child Neurol* 2001; 16: 531-3.
 47. Martin MA, Campos Y, de Bustos F y cols.: Genética molecular de las alteraciones de la cadena respiratoria mitocondrial. *Rev Neurol* 1998; 26 (Supl. 1): S27-35.
 48. Sweeney MG, Brockington M, Weston MJ, Morgan-Hughes JA, Harding AE: Mitochondrial DNA transfer RNA mutation Leu(UUR)A->G 3260: a second family with myopathy and cardiomyopathy. *Q J Med* 1993; 86: 435-8.
 49. Suomalainen A, Paltan A, Leinonen H y cols.: Inherited dilated cardiomyopathy with multiple deletions of mitochondrial DNA. *Lancet* 340: 1319-20.
 50. Moslemi AR, Selimovic N, Bergh CH, Oldfors A: Fatal dilated cardiomyopathy associated with a mitochondrial DNA deletion. *Cardiology* 2000; 94: 68-71.
 51. Silvestri G, Bertini E, Servidei S y cols.: Maternally inherited cardiomyopathy: a new phenotype associated with the A to G AT nt.3243 of mitochondrial DNA (MELAS mutation). *Muscle Nerve* 1997; 20 (2): 221-5.
 52. Loeffen J, Elpeleg O, Smeitink J y cols.: Mutations in the complex I NDUFS2 gene of patients with cardiomyopathy and encephalomyopathy. *Ann Neurol* 2001; 49: 195-201.
 53. Moxley III RT: Metabolic and endocrine myopathies. En: «Diseases of Voluntary Muscle», Sixth Edition, Walton J, Karpati G, Hilton-Jones D (eds.), Churchill Livingstone, Edinburgh 1994: 647-716.
 54. Lenard HG, Schaub J, Kentel J y cols.: Electrocardiography in type II glycogenosis. *Neuropediatrics* 1974; 5: 410-24.
 55. Cornelio F, Di Donato S: Myopathies due to enzyme deficiencies. *J Neurol* 1985; 232: 329-40.
 56. Levitt LP, Rose LI, Dawson DM: Hypokalaemic periodic paralysis with arrhythmia. *N Engl J Med* 1972; 286: 253-4.
 57. Karpawich PP, Hart ZH, Perry BL y cols.: Childhood periodic paralysis with dysrhythmias. *Am Heart J* 1987; 114: 186-7.
 58. Lisak RP, Lebeau J, Tucker SH y cols.: Hyperkalaemic periodic paralysis and cardiac arrhythmia. *Neurology* 1972; 22: 810-5.
 59. Hogan K: The anesthetic myopathies and malignant hyperthermia. *Current Opinion Neurology* 1998; 11: 469-76.
 60. Mussini JM, N'guyen Te Tich S, Péron Y, Mahé JY: Myopathies congénitales. Myopathies structurales. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), *Neurologie*, 17-173-A-10, 2001, 10 p.
 61. Bodensteiner JB: Congenital myopathies. *Muscle Nerve* 1994; 17: 131-44.
 62. Shuaib A, Martin JME, Mitchell LB, Brownell AKW: Multicore myopathy: not always a benign entity. *Can J Neurol Sci* 1988; 15: 10-4.
 63. Meier C, Voellmy W, Gertsch M y cols.: Nemaline myopathy appearing in adults as cardiomyopathy: a clinicopathology study. *Arch Neurol* 1984; 41: 443-5.
 64. Rosenson RS, Mudge GH, St. John Sutton MG: Nemaline car- diomyopathy. *Am J Cardiol* 1986; 58: 175-7.
 65. Arbustini E, Morbini P, Pilotti A y cols.: Genetics of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Herz* 2000; 25: 156-60.
 66. Dobkin BH, Verity MA: Familial neuromuscular disease with type 1 fiber hypoplasia, tubular aggregates, cardiomyopathy, and myasthenic features. *Neurology* 1978; 28: 1135-40.
 67. Gottsdiener JS, Sherber HS, Hawley RJ y cols.: Cardiac manifestations in polymyositis 1978; 41: 1141-9.
 68. Deswal A, Follansbee WP: Cardiac involvement in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 841-60.
 69. Spiera R, Kagen L: Extramuscular manifestations in idiopathic inflammatory myopathies. *Current Opinion Rheumatol* 1998; 10: 556-61.
 70. Schwartz MI: Pulmonary and cardiac manifestations of polymyositis-dermatomyositis. *J Thorac Imaging* 1992; 7: 46-54.
 71. Purice S, Luca R, Vintila M y cols.: Cardiac involvement in progressive systemic sclerosis and polymyositis: a comparative study in 116 patients. *Med Interne* 1989; 27: 209-213.
 72. Kobayashi S, Tanaka M, Tamura N, Hashimoto H, Hirose S: Serum cardiac troponin T in polymyositis/dermatomyositis. *Lancet* 1992; 340: 726.
 73. Roberts NA: The prevalence of conduction defects and cardiac arrhythmias in progressive systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1981; 94: 38-40.
 74. Sacanella E, Fernández-Sola J, Cofan M y cols.: Chronic alcoholic myopathy: diagnosis clues and relationship with other ethanol-related diseases. *QJM* 1995; 88: 811-17.
 75. Swash M, Schwartz MS: Acquired polyneuropathies. En: «Neuromuscular Diseases. A Practical Approach to Diagnosis and Management», Third Edition, Springer-Verlag London Limited, 1997: 201-55.
 76. Fernández-Sola J, Estruch R, Nicolás JM y cols.: Comparison of alcoholic cardiomyopathy in women versus men. *Am J Cardiol* 1997; 80: 481-5.
 77. Magnussen I, de Fine Olivarius B: Cardiomyopathy after chloroquine treatment. *Acta Med Scand* 1977; 202.
 78. Wasay M, Wolfe GI, Harrold JM y cols.: Chloroquine myopathy and neuropathy with elevated CSF protein. *Neurology* 1998; 51: 429-31, 1226-7.
 79. Stein M, Bell MJ, Ang LC: Hydroxychloroquine neuromyotoxicity. *J Rheumatol* 2000; 27: 2927-31.
 80. McAllister HA Jr, Ferrans VJ, Hall RJ y cols.: Chloroquine-induced cardiomyopathy. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111: 953-6.
 81. Iglesias Cubero G, Rodríguez Reguero JJ, Rojo Ortega JM: Restrictive cardiomyopathy caused by chloroquine. *Br Heart J* 1993; 69: 451-2.
 82. Verry C, de Gennes C, Sebastian P y cols.: [Heart conduction disorders in long-term treatment with chloroquine. Two new cases]. *Press Med* 1992; 21: 800-4.
 83. Guedira N, Hajjaj-Hassouni N, Srairi JE y cols.: Third-degree atrioventricular block in a patient under chloroquine therapy. *Rev Rhum Engl Ed* 1998; 65: 58-62.
 84. Kuntzer T, Bogousslavsky J, Deruaz JP y cols.: Reversible emetine-induced myopathy with ECG abnormalities: a toxic myopathy. *J Neurol* 1989; 236: 246-8.
 85. Dresser LP, Massey EW, Johnson EE, Bossen E: Ipecac myopathy and cardiomyopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 560-2.
 86. Ho PC, Dweik R, Cohen MC: Rapidly reversible cardiomyopathy associated with chronic ipecac ingestion. *Clin Cardiol* 1998; 21: 780-3.
 87. Mastaglia FL: Adverse effects of drugs on muscle. *Drugs* 1982; 24: 304-21.
 88. Gabriel R, Pearce JM: Clofibrate-induced myopathy and neuropathy. *Lancet* 1976; 2: 906.
 89. Smals AG, Beex LV, Kloppenborg PW: Clofibrate-induced

- muscle damage with myoglobinuria and cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1977; 296: 942.
90. Asbury AK, Bird SJ: Disorders of peripheral nerve. En: «Diseases of the Nervous System. Clinical Neurobiology», 2nd Ed., Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI (eds.), W.B. Saunders Co., Philadelphia 1992; 252-69.
 91. Yamada S, Kuga K, Yamaguchi I: Torsade de pointes induced by intravenous and long-term oral amiodarone therapy in a patient with dilated cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 2001; 65: 236-8.
 92. Silvetti MS, Drago F, Bevilacqua M, Ragonese P: Amiodarone-induced torsade de pointes in a child with dilated cardiomyopathy. *Ital Heart J* 2001; 2: 231-6.
 93. Mladosieievicova B, Foltonova A, Petrasova H y cols.: Signal-averaged electrocardiography in survivors of Hodgkin's disease treated with and without dexamethasone. *Neoplasma* 2001; 48: 61-5.
 94. Meinardi MT, van Veldhuisen DJ, Gietema JA y cols.: Prospective evaluation of early cardiac damage induced by epirubicin-containing adjuvant chemotherapy and locoregional radiotherapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2746-53.
 95. Bartz-Bazzanella P, Gent E, Pollmann HJ y cols.: [Eosinophilia-myalgia syndrome with fascitis and interstitial myositis after L-tryptophan administration]. *J Rheumatol* 1992; 51: 3-13.
 96. Berger PB, Duffy J, Reeder GB y cols.: Restrictive cardiomyopathy associated with eosinophilic-myalgia syndrome. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 162-5.
 97. Bossi P, Bricaire F. Effets indésirables de traitements antirétroviraux. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), *Neurologie*, 17-051-B-20, 2001, 8 p.
 98. Karpati G, Currie GS: The inflammatory myopathies. En: «Disorders of Voluntary Muscle», Sixth Edition, Walton J, Karpati G, Hilton-Jones D (eds.), Churchill Livingstone, Edinburgh 1994: 619-46.
 99. Proby CM, Hackket D, Gupta S, Cox TM: Acute myopericarditis in influenza A infection. *Q J Med* 1986; 60: 887-92.
 100. Vikerfors T, Stjerna A, Olcen P, Malmcrona R, Magnus L: Acute Myocarditis. Serologic diagnosis, clinical findings and follow-up. *Acta Med Scand* 1988; 223: 45-52.
 101. Hyppia T: Etiological diagnosis of viral heart disease. *Scand J Infect Dis* 1993; Supl. 88: 25-31.
 102. McGregor D, Henderson S: Myocarditis, rhabdomyolysis and myoglobinuric renal failure complicating influenza in a young adult. *N Z Med J* 1997; 110: 237.
 103. Vilchez RA, Fung JJ, Kusne S: Influenza A myocarditis developing in an adult liver transplant recipient despite vaccination: a case report and review of the literature. *Transplantation* 2000; 15, 70: 543-5.
 104. Nolte KB, Alakija P, Oty G y cols.: Influenza A virus infection complicated by fatal myocarditis. *Am J Forensic Med Pathol* 2000; 21: 375-9.
 105. Attarian S, Azulay JP: [Infectious myopathies] *Rev Prat* 2001; 51: 284-8.
 106. Archard LC, Richardson PJ, Olsen EG, Dubowitz V, Sewry C, Bowles NE: The role of Coxsackie B viruses in the pathogenesis of myocarditis, dilated cardiomyopathy and inflammatory muscle disease. *Biochim Soc Symp* 1987; 53: 51-62.
 107. Krishnaswamy G, Chi DS, Kelly JL, Sarubbi F, Smith JK, Peiris A: The cardiovascular and metabolic complications of HIV infection. *Cardiol Rev* 2000; 8: 260-8.
 108. Lewis W: Cardiomyopathy in AIDS: a pathophysiological perspective. *Prog Cardiovasc Dis* 2000; 43: 151-70.
 109. Pallis GA, Lewis PD: Involvement of human muscle by parasites. En: «Disorders of Voluntary Muscle», Sixth Edition, Walton J, Karpati G, Hilton-Jones D (eds.), Churchill Livingstone, Edinburgh 1994: 743-59.
 110. Ruggieri VL, Arberas CL: Ataxias hereditarias. *Rev Neurol* 2000; 31: 288-96.
 111. Hewer RL: Study of fatal cases of Friedreich's ataxia. *Br Med J* 1968; 3: 639-52.
 112. Lermann-Sgie T, Rustin P, Lev D y cols.: Dramatic improvement in mitochondrial cardiomyopathy following treatment with idebenone. *J Inher Metab Dis* 2001; 24: 28-34.
 113. Adams D, Said G: Neuropathies amyloïdes. - Éditions Techniques. - Encycl. Méd. Chir. (Paris-france), *Neurologie*, 17-112-A-10, 1984, 8 p.
 114. Plante-Bordeneuve V, Daid G: Neuropathies héréditaires. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), *Neurologie*, 17-112-A-50, 1996, 10 p.
 115. Sakuraba H, Yanagawa Y, Igarashi T y cols.: Cardiovascular manifestation in Fabry's Disease. A high incidence of mitral valve prolapse in hemizygotes and heterozygotes. *Clin Genet* 1986; 29: 276-283.
 116. Yoshitama T, Nakao S, Takenaka T y cols.: Molecular genetic, biochemical, and clinical studies in three families with cardiac Fabry's disease. *Am J Cardiol* 2001; 87: 71-5.
 117. Cantor WJ, Butany J, Iwanochko M, Liu P: Restrictive cardiomyopathy secondary to Fabry's disease. *Circulation* 1998; 98: 1457-9.
 118. Mencía Fernández C, Ramos Polo E, Chabas A, García Corrujo JM, Álvarez Pérez R, López Sastre J: Enfermedad de Niemann-pick tipo A y fibroelastosis subendocárdica. *An Esp Pediatr* 1986; 24: 246-9.
 119. Millaire A, Warembourg A, Leys D y cols.: [Refsum's disease. Apropos of 2 cases disclosed by myocardopathy]. *Ann Cardiol Angeol* 1990; 39: 173-8.
 120. Serratrice G, Roux C: Neuropathies douloureuses. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droit réservés), *Neurologie* 17-115-A-15, 2001, 9 p.
 121. Leonhardt KF: Cardiovascular disorders in acute intermittent porphyria (AIP). *Wien Klin Wochenschr* 1981; 93: 580-4.
 122. Winer JB, Hughes RAC: Identification of patients at risk of arrhythmia in Guillain-Barré syndrome. *QJM* 1988; 68: 735-9.
 123. Hughes RAC: Ineffectiveness of high-dose intravenous methylprednisolone in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1991; 338: 1142.
 124. Hodson AK, Hurwitz BJ, Albrecht R: Dysautonomia in Guillain-Barré syndrome with dorsal root ganglionopathy, wallerian degeneration, and fatal myocarditis. *Ann Neurol* 1984; 15: 88-95.
 125. Okuma Y, Sugano K, Hattori T y cols.: [A case of recurrent Guillain-Barré syndrome with myocarditis]. *No To Shinkei* 1999; 51: 241-245.
 126. Loukoushina EF, Bobko PV, Kolbasova EV y cols.: The clinical picture and diagnosis of diphtheritic carditis in children. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 528-533.
 127. Raev DC: Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type I diabetic patients. *Diabetes Care* 1994; 17: 633-9.
 128. Mihm MJ, Seifert JL, Coyle CM, Bauer JA: Diabetes related cardiomyopathy time dependent echocardiographic evaluation in an experimental rat model. *Life Sci* 2001; 69: 527-42.
 129. Fein FS: Diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 1990; 13: 1169-79.
 130. Monteagudo PT, Moisés VA, Kohlmann O Jr, Ribeiro AB, Lima VC, Zanella MT: Influence of autonomic neuropathy upon left ventricular dysfunction in insulin-dependent diabetic patients. *Clin Cardiol* 2000; 23: 3781-375.
 131. Schoppet M, Maisch B: Alcohol and the heart. *Herz* 2001; 26: 345-52.
 132. Fernández-Sola J, Nicolás JM, Pare JC y cols.: Diastolic function impairment in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24: 1830-5.
 133. Fauchier L, Babuty D, Poret P y cols.: Comparison of long-

- term outcome of alcoholic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2000; 21: 306-14.
134. Buchthal F, Rosenfalck P: Spontaneous electrical activity of human muscle. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1966; 20: 321-36.
 135. Ludin HP: Fundamentos fisiopatológicos de la electromiografía. Tordy, Barcelona 1974.
 136. Buchthal F, Guld C, Rosenfalck P: Action potential parameters in normal human muscle and their dependence on physical variables. *Acta Physiol Scand* 1954; 32: 200-18.
 137. Buchthal F, Pinelli P: Action potentials in muscular atrophy of neurogenic origin. *Neurology* 1953; 3: 591-603.
 138. Stålberg E, Trontelj JV: Single fiber electromyography in healthy and diseased muscle. Raven Press, New York, 1994.
 139. Hodes R, Larrabee MC, German W: The human electromyogram in response to nerve stimulation and the conduction velocity of motor axons. *Arch Neurol Psychiatr* 1948, 60: 340-65.
 140. Gilliatt RW, Sears TA: Sensory nerve action potentials in patients with peripheral nerve lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1958; 21: 109-18.
 141. Johnson EW, Olsen KJ: Clinical value of motor nerve conductor velocity determination. *JAMA* 1960; 172: 2030-5.
 142. Gilliatt RW, Melville JD, Veltate AS, Willison RG: A study of normal nerve action potential using an average technique. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1965; 28: 191-200.
 143. Buchthal F, Rosenfalck A: Evoked action potentials and conduction velocity in human sensory nerves. *Brain Res* 1966; 3: 1-122.
 144. Unzini A, Di Muzio A, Sabatelli M, Magi S, Tomali P, Gambi D: Sensitivity and specificity of diagnosis criteria for conduction block in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 89: 161-9.
 145. Cruz-Martínez A, Anciones B, Palau F: GAA trinucleotide repeat expansion in variant Friedreich's ataxia families. *Muscle Nerve* 1997; 20: 1121-6.
 146. Barker AT, Jalinous R, Freeston JL: Noninvasive magnetic stimulation of the human cortex. *Lancet* 1985; 1: 1106-7.
 147. Troni W, Cantello R, Rainero I: Conduction velocity along human muscle fibers *in situ*. *Neurology* 1983; 33: 1453-9.
 148. Cruz-Martínez A, López-Terradas JM: Conduction velocity in muscle fibers *in situ*. Study in upper and lower limbs in healthy adults. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1989; 29: 363-8.
 149. Chakrabarty A, Pearce JMS: Scapuloperoneal syndrome with cardiomyopathy: Report of a family with autosomal dominant inheritance and unusual features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981; 44: 1146-52.
 150. Fenichel GM, Sul YC, Kilroy AW, Blonin R: An autosomal dominant dystrophy with humero-pelvic distribution and cardiomyopathy. *Neurology* 1982; 32: 1399-401.
 151. Cruz-Martínez A, Du Theil LA: Electrophysiological evaluation of Emery-Dreifuss muscular dystrophy. A single fiber and quantitative EMG study. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1989; 29: 99-103.
 152. Cruz-Martínez A, Arpa J: Reinnervation of dystrophic muscles. *Acta Neurol Scand* 2001 (En prensa).
 153. Harper PS: Myotonic dystrophy. Saunders, Philadelphia. 1979.
 154. Arpa J; Campos Y; Cruz-Martínez A y cols.: Abordaje clínico y paraclínico en las enfermedades mitocondriales. Estudio de 15 casos. *Neurología* 1994; 9: 324-36.
 155. Hogan GR, Guttmann L, Schmidt R, Gilbert E: Pompe's disease. *Neurology* 1969; 19: 894-900.
 156. Cruz-Martínez A, Arpa J: Muscle fiber conduction velocity *in situ* in hypokalemie periodic paralyses. *Acta Neurol Scand* 1997, 96: 229-235.
 157. Mrozek K, Strugalska M, Fidzianska A: A sporadic case of central core disease. *J Neurol Sci* 1970; 10: 339-348.
 158. Isaacs H, Heffron JJA, Badenhorst M: Central core disease: a correlated genetic, histochemical, ultramicroscopic, and biochemical study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975; 38: 1177-86.
 159. Cruz-Martínez A, Ferrer MT, López-Terradas JM, Pascual-Castroviejo I, Mingo P: Single fibre electromyography in central core disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979; 42: 662-7.
 160. Hooshmand H, Martínez AJ, Rosenblum WI: Arthrogriposis multiplex congenita. Simultaneous involvement of peripheral nerve and skeletal muscle. *Arch Neurol* 1971; 24: 561-72.
 161. Richardson AT: Clinical and EMG aspects of polymyositis. *Proc Roy Soc Med* 1956; 49: 111-4.
 162. Claus D, Harding AE, Hess CW, Murray NMF, Thomas PK: Central motor conduction in degeneration ataxic disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 790-5.
 163. Cruz-Martínez A, Anciones B: Central motor conduction time to upper and lower limbs after magnetic stimulation of the brain and peripheral nerve abnormalities in 20 patients with Friedreich's ataxia. *Acta Neurol Scand* 1992; 85: 323-6.
 164. Santoro L, Perretti A, Crisci C y cols.: Electrophysiological and histological follow-up study in 15 Friedreich's ataxia patients. *Muscle Nerve* 1990; 13: 536-40.
 165. Cruz-Martínez A, Palau F: Central motor conduction time by magnetic stimulation of the cortex and peripheral nerve conduction follow-up studies in Friedreich's ataxia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 105: 458-61.
 166. Kahle W, Richterich R: Refsum's disease (heredopathia atactica polyneuritiformis). An inborn error of lipid metabolism with storage of 3, 7, 11, 15-tetramethyl hexadecanoic acid. *Amer J Med* 1965; 39: 237-44.
 167. Said G, Ropert A, Faux W: Length-dependent degeneration of fibers in Portuguese amyloid polyneuropathy: a clinicopathological study. *Neurology* 1984; 34: 1025-32.
 168. Bigner DD, Olsen WH, McFarlin DE: Peripheral neuropathy, high and low molecular weight IgM and amyloidosis. *Arch Neurol* 1971; 24: 365-73.
 169. Blom S, Steen L, Zetterlund B: Familial amyloidosis with polyneuropathy-type I. A neurophysiological study of peripheral nerve function. *Acta Neurol Scand* 1981; 63: 99-110.
 170. Ridley A. Porphyric neuropathy. En: Dyck DJ; Thomas PH; Lambert EH; Bunge R: (Ed.), «Peripheral Neuropathy» Vol. II, Philadelphia. Saunders, 1984: 1704-16.
 171. Lambert EH, Mulder DW: Nerve conduction in the Guillain-Barré syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1964; 17: 86.
 172. Brown WF, Feasby TE: Conduction block and denervation in Guillain-Barré polyneuropathy. *Brain* 1984; 107: 219-39.
 173. Kurdi A, Abdul-Kader M: Clinical and electrophysiological studies of diapheritic neuritis in Jordan. *J Neurol Sci* 1979; 42: 243-50.
 174. Brown MJ, Asbury AK: Diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 1984; 15: 2-22.
 175. Dyck PJ, Thomas PK, Asbury AK, Winegrad AI, Porte D: Diabetic Neuropathy. Saunders, Philadelphia. 1987.
 176. Cruz-Martínez A: Diabetic neuropathy. Topography, general electrophysiologic features, effect of ischaemia on nerve evoked potential and frequency of the entrapment neuropathy. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1986; 26: 283-95.
 177. Casey EB, LeQuesne PM: Electrophysiological evidence for a distal lesion in alcoholic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1972; 35: 624-30.
 178. Behse F, Buchthal F: Alcoholic neuropathy. Clinical, electrophysiological, and biopsy findings. *Ann Neurol* 1977; 2: 95-110.

Conectivopatías y corazón

Enrique Vázquez Muñoz* y Juan José Vázquez Rodríguez**

*Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Área 5 de Madrid.

**Jefe de Servicio de Medicina Interna, Hospital La Paz. Madrid.

Fue Klemperer quien introdujo por primera vez en Medicina el criterio de considerar algunas enfermedades, el lupus eritematoso sistémico entre ellas, como *enfermedades de sistema*, a diferencia de las *enfermedades de órgano*, que había prevalecido hasta entonces. Con el paso del tiempo todas estas enfermedades se han dado en llamar *enfermedades sistémicas*, por tener una característica común, el que aunque sean fundamentalmente articulares, musculares, o cutáneas, puede estar en ellas comprometido cualquier órgano de la economía, produciendo una clínica abigarrada, que muchas veces dificulta extraordinariamente el diagnóstico. Otra nota que suelen tener en común estas enfermedades sistémicas es tener una *pato-génesis autoinmune*, parcialmente comprendida, en que la síntesis de autoanticuerpos, la alteración de la inmunidad celular, la formación de cininas y la alteración en el consumo de complemento, pueden provocar el daño del endotelio y tejido conectivo distribuido ampliamente por diversos órganos del cuerpo.

Tradicionalmente es un concepto que en la práctica se confunde con las *conectivopatías*. Pero bajo este término se incluyen múltiples cuadros clínicos, que componen un espectro continuo, sin límites claramente definidos, hasta el punto que hay casos, los llamados *síndromes «frontera» o de superposición*, en los que se encuentran a la vez síntomas y signos de dos o más enfermedades. En el *retrato de familia de las conectivopatías*, el lupus eritematoso sistémico ocupa un lugar central, y es el que más dudas diagnósticas suscita por tener una clínica extraordinariamente proteiforme.

Todas ellas pueden afectar al corazón, en algún enfermo tan nuclearmente, que se confunden con cardiopatías primarias. Seguidamente pasamos revista a las complicaciones cardiovasculares de la *artritis reumatoide*, *espondilitis anquilosante*, *escleroderma*, *vasculitis sistémicas* y *lupus eritematoso sistémico*. Hay otras conectivopatías como el *síndrome de Sjögren*, el *complejo dermatomiositis* y la *conectivopatía mixta*, en las que también se puede presentar daño cardíaco específico.

ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide tiene múltiples complicaciones extraarticulares entre las que no hay que olvidar nunca las complicaciones cardíacas, derivadas de la complicación granulomatosa y/o vasculitis de las estructuras cardiovasculares. Las más frecuentes son: 1^{a)}) *Pericarditis*. 2^{a)}) *Miocarditis*. 3^{a)}) *Endocarditis*. 4^{a)}) *Arteritis de las coronarias*. 5^{a)}) *Aortitis granulomatosa*. 6^{a)}) *Amiloidosis*. 7^{a)}) *Toxicidad a la cloroquina*.

Pericarditis

La prevalencia de la pericarditis varía en dependencia de la metodología diagnóstica utilizada. Es pocas veces diagnosticada con bases clínicas, aunque es un frecuente hallazgo en los estudios necrópsicos en los que llega a alcanzar el 5% de los casos¹. Fue Charcot en 1881 quien documentó el primer caso de pericarditis reumatoide de autopsia². Con la generalización de las técnicas ecográficas ha aumentado la tasa de detección hasta un 20% en las formas seronegativas y hasta un 50% en los casos de enfermedad nodular con factor reumatoide positivo³. Se ha descrito cierto predominio en el sexo masculino, 0,34% de incidencia anual en el varón, frente a 0,44 en las mujeres.

Las *formas sintomáticas agudas* son de escasa incidencia y ocurren generalmente en artritis reumatoideas activas. Se diagnostican muy fácilmente con *ecocardiografía* (fig. 1). Las pruebas biológicas confirman en estos casos la positividad del factor reumatoide, tanto IgG como IgM. El examen del líquido pericárdico muestra elevado contenido celular, sobre todo polimorfonucleares y células mononucleares, y bajos niveles de glucosa; asimismo está elevado el contenido de colesterol. Se encuentra también presencia de factor reumatoide, junto a inmunocomplejos y evidencia de consumo de complemento⁴. El examen histológico del pericardio revela cambios inflamatorios inespecíficos, e incluso nódulos granulomatosos, que engrosan llamativamente el pericardio hasta hacerle adquirir un aspecto de «pan y mantequilla»⁵.

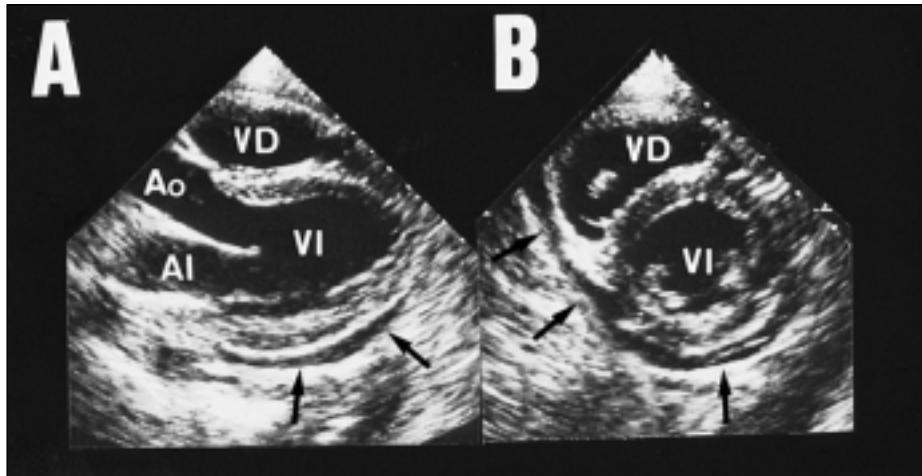


Figura 1.—Ecocardiografía transtorácica plano paraesternal eje largo (A) y eje corto (B). Se aprecia un derrame pericárdico (flechas), localizado en cara posterior e inferior de ambos ventrículos. Abreviaturas: VD ventrículo derecho; Ao aorta; VI ventrículo izquierdo; AI aurícula izquierda.

El taponamiento cardíaco es poco común y cuando aparece lo hace de forma insidiosa, precedido de disnea de esfuerzo y edemas⁶; más raramente se presenta de una forma abrupta. El tratamiento requiere pericardiocentesis urgente y/o *pericardectomy*⁵.

La *pericarditis constrictiva* es más frecuente que el taponamiento (0,64% en varones y 0,06% en mujeres)⁷. Suele ocurrir en enfermos seropositivos, de larga evolución y nódulos subcutáneos⁸. La mayoría tienen antecedentes de pericarditis previa. La cirugía generalmente da buenos resultados.

Miocarditis

La miocarditis es anecdotica en la artritis reumatoide, aunque se han comunicado casos de *enfermedad miocárdica difusa o focal* y cardiomiopatía hipertrófica⁹. En alguno de estos casos se han podido demostrar anticuerpos dirigidos frente al corazón, aunque se desconoce si pueden jugar algún papel en el mecanismo patogénico¹⁰. Pueden aparecer arritmias graves cuando las fibras especializadas o del sistema de conducción se encuentran inflamadas. Con Doppler en color se demuestra que algunos de estos pacientes, sin evidencia de enfermedad cardíaca, tienen *disfunción diastólica* caracterizada por perturbación del flujo mitral (E/A ratio) y del flujo venoso pulmonar (S/D ratio), hallazgos que sugieren una afectación miocárdica subclínica¹¹.

Endocarditis

La lesión más frecuente es una *valvulitis inespecífica* que afecta a la aorta y, sobre todo, a la mitral¹². A veces se observa una afectación multivalvular¹³.

Histológicamente se observa infiltrado granulomatoso de los velos valvulares^{12,14}. Con ecografía transesofágica se pueden observar nódulos valvulares. Se ha descrito un caso en el que se observó un falso ventricular derecho por obliteración de la cavidad ventricular por un nódulo reumatoide¹⁵.

Arteritis coronaria

El diagnóstico durante la vida es excepcional y sólo hay 90 casos descritos¹⁶. Puede ser confirmada durante la vida mediante biopsia endomiocárdica y exige siempre intensificar el tratamiento inmunomodulador¹⁷. Los estudios de autopsia, en cambio, han revelado cambios de *vasculitis coronaria de pequeño vaso* hasta en el 20% de los casos.

Aortitis granulomatosa

En las formas más activas de artritis reumatoide puede encontrarse una *lesión granulomatosa, distribuida en la raíz de la aorta*¹⁸. Era una lesión más frecuente en la época en que el tratamiento farmacológico de la enfermedad no estaba avanzado.

Amiloidosis

Sólo han sido descrito pocos casos en que la amiloidosis produjera una miocardiopatía restrictiva, y es que la amiloidosis cardíaca suele acontecer en las formas primarias de amiloidosis. No obstante, en casos de artritis inveterada se suele observar una *sutil infiltración amiloide* en el corazón¹⁹.

Toxicidad farmacológica

La cloroquina, un fármaco utilizado por sus efectos antiinflamatorios, puede causar toxicidad retiniana y cardiovascular. Para despistar este diagnóstico se puede acudir a la biopsia endomiocárdica.

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

Sólo recientemente se ha descrito la afectación cardiovascular en la espondilitis anquilosante, con una prevalencia que varía entre el 3,5%, en casos con 15 años de historia natural de la enfermedad, al 10% en las formas con más de 30 años de evolución. Y es que las anomalías cardíacas se suelen presentar en pacientes viejos con espondilitis de larga duración y con enfermedad articular periférica prominente^{21,22}. La espondilitis se asocia al haplotipo HLA-B27, que modula la enfermedad articular y todas sus complicaciones, incluidas las cardíacas. Últimamente se ha descrito que el HLA-B27 puede ser encontrado, en ausencia de manifestaciones reumatólogicas, generando un síndrome exclusivamente cardiológico, consistente en la combinación de anomalías severas de conducción y regurgitación aórtica²³.

Más del 20% de los casos tienen enfermedad valvular, más característicamente una insuficiencia aórtica, pero son excepcionales los casos que presentan disfunción clínica. Los estudios histológicos muestran tejido de cicatriz en la adventicia y proliferación fibrosa en las cúspides valvulares e inmediaciones del seno de Valsalva. En ocasiones el tejido firme de la adventicia llega a producir una fibrosis subaórtica. Muchas veces estos casos están abocados a la substitución valvular, y en ellos se suele acudir, sobre todo si son jóvenes, a la intervención de Ross, que consiste en realizar un reemplazamiento de la válvula aórtica por su propia válvula pulmonar, y colocar simultáneamente una bioprótesis o un homoinjerto en la arteria pulmonar²⁴.

También se han descrito arritmias y defectos de conducción. Para detectarlos precozmente se puede acudir a técnicas de valoración de la dispersión del QT, que puede actuar como predictor de eventos arrítmicos y/o cardiopatía, lo que facilitará un control favorable de las complicaciones cardíacas²⁵.

ESCLERODERMIA

Las complicaciones cardiovasculares de la esclerosis sistémica progresiva son muy diversificadas. Hay anomalías vasculares periféricas y cardíacas.

Entre las anomalías vasculares periféricas se en-

cuentra el típico fenómeno de Raynaud, que consiste en episodios de palidez y cianosis en la porción distal de los dedos de las manos, muchas veces inducido por frío, y acompañados generalmente de frialdad y dolor. Muchas veces el fenómeno de Raynaud se anticipa a la aparición de la esclerodermia en unos años, por lo que estos enfermos son conducidos al reumatólogo para excluir una enfermedad del colágeno vascular²⁶. Con el transcurso de los años desciende gradualmente la temperatura en el dedo afecto y aparecen cambios estructurales en los vasos digitales, caracterizados por irregularidad y estrechamiento de la luz arterial, cuyo substrato histológico corresponde a fibrosis, sin evidencia de inflamación. En estadios muy crónicos se pueden producir ulceración e incluso necrosis isquémica del pulpejo de los dedos.

Entre las complicaciones cardíacas destaca la pericarditis, con o sin exudado pericárdico, aunque pequeñas efusiones se suelen descubrir en el estudio ecocardiográfico. La pericarditis suele preceder a las crisis renales de esclerodermia. Las anomalías ecocardiográficas de pericarditis son más frecuentemente observadas en pacientes con anticuerpos anticardiolipina. Una forma singular de cardiopatía esclerodérmica, que suele presentarse en las formas cutáneas difusas, es la necrosis «en bandas» del miocardio, semejante a la necrosis postperfusión. Hay estudios que demuestran que en todos estos casos las arterias coronarias son siempre normales. En los pacientes con este tipo de anomalía se descubren postpotenciales ventriculares tardíos, que actúan como señales electrocardiográficas precoces, que alertan sobre la enfermedad miocárdica, de tal manera que esta técnica, barata y sensible al mismo tiempo, permite conseguir un diagnóstico temprano de la enfermedad cardíaca²⁷. Esta necrosis suele ser indicativa de un espasmo vascular intermitente relacionado con un posible Raynaud visceral. Apoyaría esta interpretación el hecho bien probado de que la muerte en estos enfermos suele acontecer en las estaciones más frías del año, cuando el fenómeno de Raynaud es más frecuente, y estos fenómenos podrían producir bloques de conducción o cuadros arrítmicos severos. Estudios de medicina nuclear, con gammagrafía de talio y SPECT ponen de manifiesto un espasmo coronario, con las consecuentes áreas de isquemia, producidas por frío²⁸. También la biopsia miocárdica puede ayudar a establecer el diagnóstico en casos dudosos²⁹.

Hay otras causas secundarias de enfermedad cardíaca, como son la cardiopatía hipertensiva o la secundaria a una hipertensión pulmonar, que con frecuencia se asocia a la esclerodermia, especialmente en las formas de síndrome de CREST. Se ha descrito buena respuesta en los casos de hipertensión pulmonar con prostaciclin³⁰.

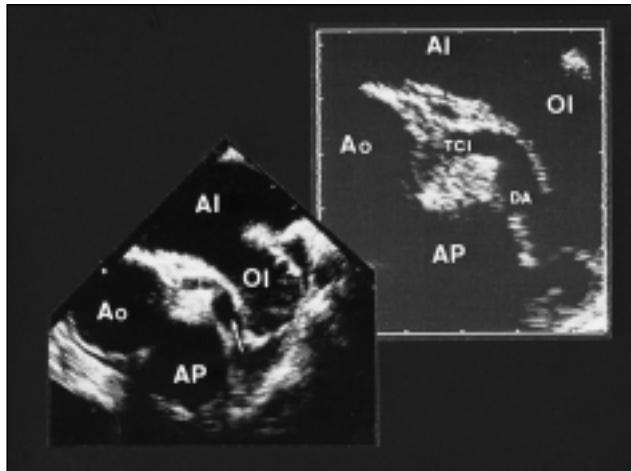


Figura 2.—Ecocardiografía transesofágica monoplano a nivel de grandes vasos. Se observa una dilatación de la arteria descendente anterior (flecha). En la parte superior derecha se ve ampliado este hallazgo. Abreviaturas: AI aurícula izquierda; OI orejuela izquierda; Ao aorta; AP arteria pulmonar; TCI tronco coronario izquierdo; DA arteria descendente anterior.

VASCULITIS: POLIARTERITIS NODOSA Y ENFERMEDAD DE KAWASAKI

Desde que Kussmaul y Maier, en 1866, publicaron el primer caso de *poliarteritis nodosa*, se conoce la afectación del corazón. Se trataba de un varón joven, de 27 años, en el que se encontró una extensa inflamación de las arterias de pequeño tamaño, incluyendo diversas ramas coronarias, que presentaban múltiples aneurismas.

Desde entonces se acepta que el corazón puede estar afectado en las vasculitis sistémicas, como la *poliarteritis nodosa*, *Churg Strauss*, *Wegener* y *enfermedad de Kawasaki*, con complicaciones diversas entre las que destacan cuadros de cardiopatía isquémica, pericarditis e insuficiencia ventricular izquierda.

Hay numerosos casos comunicados de *poliarteritis nodosa* que durante la fase aguda sufrieron un *infarto de miocardio*³¹⁻³³. En la serie más amplia publicada, la del *Johns Hopkins Hospital*³⁴, que enfoca su atención en la patología cardíaca de las vasculitis, se describen los hallazgos de autopsia de 36 enfermos con *poliarteritis nodosa*. Encuentran que 18 enfermos (50%) tenían lesiones de *arteritis coronaria*; esta arteritis fue clasificada en tres modalidades: curada (6 casos), media o subaguda, con afectación de vasos subepicárdicos y tejido conectivo perivasculares (5 casos) y activa (7 casos). Los pacientes incluidos en el grupo de *arteritis activa* tuvieron una corta supervivencia, 3 meses, y desarrollaron una miocarditis intersticial difusa. Hay algún caso de infarto complicativo de *poliarteritis nodosa*

en la que se demostró una angiografía coronaria rigurosamente normal, y que fue atribuido a un posible espasmo coronario.

La *pericarditis* que aparece en el curso de una poliarteritis ha sido relacionada con la inflamación y necrosis de los vasos pericárdicos, como ha sido demostrado en estudios de autopsia y en biopsias de pericardiectomías.

Los casos de insuficiencia ventricular izquierda aparecen tardíamente y se relacionan con una miocarditis difusa, consecutiva a hipertensión arterial, fallo renal, aterosclerosis y corticoterapia. Es bien conocido que la terapéutica con corticoides fomenta la aterosclerosis. Por eso la insuficiencia ventricular izquierda y la cardiomegalia han sido detectadas sobre todo en la época postesteroidea. También es posible que la cicatrización de las lesiones vasculares coronarias coadyuvan a la enfermedad miocárdica³⁵.

La enfermedad de *Kawasaki* fue descrita en 1961, pero alcanzó su máxima divulgación en 1974 cuando este mismo autor publicó, en lengua inglesa, un trabajo que recogía la experiencia de 50 casos.

La enfermedad emergió en Japón pero pasó después a Estados Unidos, posiblemente a través de Hawái³⁶. En este país hubo un gran debate en 1984, auspiciado por los *Centers for Disease Control and Prevention*³⁷, concluyendo que eran necesarias nuevas investigaciones epidemiológicas, pero que la incidencia real se podía estimar en 4-15 casos por 100.000 niños menores de 5 años. La causa de la enfermedad permanece desconocida, pero hay datos epidemiológicos como la incidencia estacional y el que la mayoría de casos epidémicos descritos en Japón muestran un claro epicentro, que apuntan a la naturaleza infecciosa de la enfermedad. Recientemente, además, con técnicas moleculares y de hibridación se ha identificado anticuerpos específicos³⁸, como si se trataran de un anti-agente putativo.

Una de las mayores controversias suscitadas consistió en establecer la relación que existe entre el complejo fiebre-rash cutáneo, reminiscente de enfermedad infecciosa, con la complicación visceral más severa y frecuente de esta vasculitis, esto es, la *arteritis coronaria*. Esta controversia fue definitivamente resuelta en 1970 con la publicación de 10 casos en los que la autopsia demostró que habían muerto de arteritis coronaria³⁹.

La clínica de esta enfermedad se caracteriza por la aparición de varios aneurismas en las arterias coronarias, que aparecen en el 25% de los enfermos no tratados. Estos aneurismas pueden ser detectados mediante ecocardiografía⁴⁰ (fig. 2). Los enfermos sin lesiones coronarias en la fase aguda siguen asintomáticos 10 años después, sin embargo los que sufrieron daño coronario desarrollan estenosis de estas arterias, que reclaman técnicas intervencionistas para controlar la isquemia miocárdica, como son la *angioplastia per-*

Tabla I Manifestaciones cardiovasculares del Lupus Eritematoso Sistémico
Cardíacas:

- Endocarditis de Libman Sacks.
- Miocarditis/miocardiopatía.
- Pericarditis.
- Bloqueo cardíaco congénito.

Vasculares:
Inflamatorias:

- Vasculitis lúpica.

No inflamatorias:

- Hipertensión pulmonar.
- Fenómeno de Raynaud.
- Hipertensión sistémica.
- Síndrome antifosfolípido (trombosis arteriales y venosas).
- Aterosclerosis (cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica).

cutánea transluminal, la colocación de *stent*, e incluso el trasplante cardíaco. Algunos de estos enfermos terminan produciendo una fibrosis cardíaca.

Se han ensayado *antibióticos* (penicilina, cloranfenicol, tetraciclínas, etc.), *corticoides*, y últimamente *inmunoglobulinas intravenosas* con relativos buenos resultados⁴¹.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)

Las manifestaciones cardíacas permanecieron desapercibidas durante décadas, hasta que Libmann y Sacks describieron en cuatro pacientes que sufrían un desorden multiorgánico una forma especial de endocarditis verrucosa, no bacteriana⁴². Y desde entonces, como consecuencia de la mejor definición diagnóstica de LES así como del desarrollo de técnicas de imagen cardiológicas, no invasivas, se ha ampliado substancialmente el espectro de complicaciones cardiovasculares asociadas al LES^{43,44}.

En la tabla I se resume el amplio catálogo de complicaciones cardiovasculares descritas en el LES⁴⁵. Unas son *estrictamente cardiológicas* y pueden afectar a cualquiera de las tres túnicas del corazón: *endocarditis de Libman Sacks*, *miocarditis* y *pericarditis lúpica*. Otras son *vasculares* y presentan también una gran heterogeneidad. Se incluyen entre ellas: alteraciones vasospásticas, como es el *fenómeno de Raynaud*, *vasculitis de pequeño vaso*, *cuadros trombóticos arteriales y venosos* relacionados con el anticuerpo antifosfolípido, *hipertensión pulmonar* y, últimamente, ha adquirido gran notoriedad



Figura 3.—Rx. PA de tórax que muestra un agrandamiento simétrico y generalizado del corazón correspondiente a una pericarditis lúpica.

la *aterosclerosis* acelerada. Hay una forma especial que es el *bloqueo cardíaco congénito*. Seguidamente hacemos una revisión de estas complicaciones.

Pericarditis lúpica

Se trata sin duda de la más frecuente complicación cardiovascular del LES, hasta el punto que ha sido considerada por el «American College of Rheumatology» como uno de los once criterios diagnósticos de lupus. Su carácter silente determina que, con bases clínicas, apenas sea descubierta en el 20 o 30% de los casos, si bien este porcentaje se eleva considerablemente (60-70%) si se acude a exploración ecocardiográfica o a estudios de autopsia. Solo raramente se han descrito pericarditis masivas con taponamiento pericárdico (fig. 3).

Puede ser focal o difusa y no suele evolucionar a la obliteración pericárdica. Comúnmente es serosa o

fibrinosa y menos veces hemática; de modo excepcional se transforma en una pericarditis purulenta⁴³, consecutiva a una sobreinfección bacteriana por *Staphylococcus aureus*. La pericarditis tuberculosa es también una posible complicación tardía.

La clínica es inespecífica y se exterioriza de modo insidioso, formando parte de un continuo y lento proceso inflamatorio⁴⁵. En los episodios agudos aparece dolor retroesternal, roce pericárdico, taquicardia y arritmias atriales, como fibrilación y flutter auricular⁴³, provocadas por la excitabilidad que sobre el nódulo sinusal promueve la proximidad de la reacción inflamatoria. En el líquido pericárdico se puede detectar descenso del complemento.

Los hallazgos electrocardiográficos tienen en la pericarditis lúpica, como en otras formas de pericarditis, baja sensibilidad y especificidad. La ecocardiografía es el procedimiento más resolutivo, que permite poner de manifiesto pequeñas cantidades de efusión pericárdica.

El tratamiento de la pericarditis, en pacientes hemodinámicamente estables, requiere sólo la administración de AINEs. En casos con importante contenido pericárdico o en aquellos en que coexisten graves complicaciones extracardíacas hay que asociar corticoides, y cuando se advierta amenaza de taponamiento cardíaco hay que recurrir al expeditivo procedimiento de drenaje mediante pericardiocentesis⁴⁴.

Endocarditis de Libman Saks

La descripción morfológica de la Endocarditis de Libman Saks fue formulada en 1924⁴², antes que se sospechara su asociación al LES. La prevalencia ha descendido en los últimos años, y para justificar este descenso se ha aducido que en el pasado, debido a la pobre metodología diagnóstica disponible, solo se diagnosticaban los casos floridos de LES, justamente aquellos que tenían extensas y devastadoras complicaciones, mientras permanecían indiagnosticadas las formas benignas de la enfermedad, pero una interpretación adicional se fundamenta en sólidos estudios epidemiológicos, que atribuye el descenso de la endocarditis de Libman Saks a la generalización de la corticoterapia, como demuestra el que se haya experimentado una manifiesta disminución de incidencia en la era esteroidea (30%), respecto a la era preesteroidea (59%), como si los corticoides actuaran de elemento protector frente al daño endocárdico.

El estudio histopatológico de la endocarditis revela la presencia de vegetaciones verrucosas, no bacterianas, dispuestas en la superficie valvular. Microscópicamente se observa en las verrucosidades degeneración y proliferación celular, depósito de fi-



Figura 4.—Ecocardiografía transtorácica. Se observa una vegetación en la hoja posterior de la válvula mitral en una endocarditis de Libman Saks. Abreviaturas: RV ventrículo derecho; LV ventrículo izquierdo; MI válvula mitral; AO aorta; LA aurícula izquierda.

brina, fibrosis y a veces cuerpos hematoxinófilos de Gross. Con técnicas de inmunofluorescencia se pone de manifiesto la deposición de inmunoglobulinas y complemento en las paredes vasculares⁴³.

La mitral, preferentemente su valva posterior, es la más vulnerable⁴⁴. Ocionalmente, sobre todo en la era preesteroidea, las vegetaciones pueden aparecer adheridas al endocardio mural, adquiriendo tan gran tamaño que simulan tumores intracardíacos.

Esta endocarditis es asintomática, debido a que apenas genera distorsión del aparato valvular, por lo que los soplos son de escasa entidad y se atribuyen por lo general a la anemia y/o la fiebre. El adventimiento de la ecocardiografía ha transformado totalmente el escenario⁴⁶, facilitando grandemente la confirmación diagnóstica durante la vida (fig. 4). Incluso con técnicas transesofágicas se ha llegado a demostrar la presencia de anomalías valvulares en el 30% de los casos. Como las estructuras verrucosas están firmemente adheridas al endotelio, no producen por lo general complicaciones embolígenas⁴⁷, si bien se han comunicado infartos de miocardio y accidentes vásculocerebrales cardioembólicos. Asimismo se ha señalado que la endocarditis de Libman Saks sería un terreno proclive al ulterior desarrollo de una endocarditis bacteriana; y ciertamente se ha descrito la concomitancia de ambos procesos. Esto es debido a que en el LES hay un estado de inmunosupresión que predispone a la interrupción de complicaciones infecciosas. El conocimiento de este riesgo ha llevado a varios autores a proponer una profilaxis antibiótica⁴⁴.

La endocarditis de Libman Saks no suele exigir el reemplazamiento valvular, no obstante hay casos in-

veterados sometidos a largos períodos de corticoterapia en los que se ha descrito *fibrosis y degeneración valvular* que reclama a veces una substitución valvular.

Miocarditis/miomiocardiopatía lúpica

No se ha establecido todavía una clara definición de la enfermedad miocárdica del LES, pues su naturaleza, incluso hoy, está sujeta a fuerte controversia, debido a que bajo este epígrafe se incluye un heterogéneo grupo de desórdenes: como *miocarditis* (con infiltración inflamatoria focal y fibrosis subsiguiente), *vasculitis* de base autoinmune, *cardiopatía hipertensiva* y *aterosclerosis* acelerada^{43,44}. Recientemente la *ecocardiografía* ha permitido demostrar en el LES alta prevalencia de una inesperada enfermedad miocárdica, que varía del 10 al 50%, según las series, y se expresa por disminución de la eyeción, hipertrofia ventricular y áreas hipocinéticas o acinéticas de la pared^{48,49}.

De todo lo anterior se concluye que no es inusual la coexistencia de una enfermedad miocárdica en el curso del LES, pero al mismo tiempo conviene señalar que, sólo en menos del 10% de los casos, se encuentra una *miocarditis específica*, de base autoinmune, en la que se advierten fenómenos inflamatorios focales e infiltración intersticial y perivascular de células mononucleares, con subsiguiente fibrosis. Con más frecuencia se trata de una miomiocardiopatía hipertensiva o una cardiopatía isquémica.

Hipertensión pulmonar primaria

Desde hace tiempo se conoce la frecuente asociación entre *hipertensión pulmonar primaria* y algunas *enfermedades del colágeno vascular*. Esta lista se ha visto ampliada recientemente por el LES y es que, en los últimos años, hemos asistido a un incremento progresivo de casos comunicados⁵⁰. Este cambio de prevalencia no refleja posiblemente un aumento real, sino que es una apreciación engañosa surgida del avance de las técnicas exploratorias.

La mayoría de casos de hipertensión pulmonar, estudiados en autopsia, revelan un *patrón plexiforme*, semejante al observado en el síndrome de *Eisenmenger* de las cardiopatías congénitas. Son muy pocos los casos en que se encuentran trombos pulmonares y menos aún en los que se observan signos de vasculitis por inmunocomplejos. En todos ellos hay en las arterias pulmonares hipertrofia de la media y fibrosis de la íntima, tanto más intensas cuanto más avanzado estuviera el proceso.

Las manifestaciones clínicas de esta hipertensión

pulmonar se instauran inopinadamente, sin relación con la actividad o la extensión del lupus, no responden a ningún tipo de tratamiento y producen la muerte en un tiempo variable entre seis meses y cinco años. La *disnea*, inicialmente de esfuerzo, *crisis sincopales*, e *insuficiencia cardíaca* son los síntomas más sobresalientes. Se han descrito también graves *arritmias*, a veces mortales.

La clínica insidiosa de la hipertensión pulmonar dificulta grandemente el *diagnóstico*. Pero el hecho de disponer en la actualidad de procedimientos diagnósticos altamente selectivos⁵¹, como la *Ecografía-Doppler*, ha cambiado la situación. Con esta técnica, en estudios prospectivos, se ha demostrado que la hipertensión pulmonar está presente en el 14% de los casos en la primera consulta y que este porcentaje se eleva progresivamente hasta alcanzar el 43% a los cinco años de seguimiento⁵².

El *mecanismo patogénico* de la hipertensión pulmonar asociada al lupus es heterogéneo. Puede en algún caso estar producida por la restricción de la reserva vascular consecutiva a una enfermedad intersticial severa. Pero en general, como ocurre en las formas de hipertensión pulmonar idiopática, está originada por cambios primarios de los vasos pulmonares.

El *tratamiento*, pese a los múltiples ensayos farmacológicos realizados, no está resuelto, pues no disponemos todavía de una terapéutica eficaz para la hipertensión pulmonar. Se han ensayado una gran multiplicidad de agentes vasodilatadores, como nifedipina, captopril, hidralazina, e incluso prostaciclina. Aunque en algunos casos excepcionales se han registrado acciones beneficiosas tras su administración, en la mayoría resultan poco eficaces.

Como procedimiento heroico, aplicable a casos excepcionales, se dispone del trasplante de corazón y pulmón, que queda reservado con exclusividad a enfermos jóvenes, con grave hipertensión pulmonar y mínima afectación extratorácica⁵⁰.

Hay autores que atribuyen el fracaso del tratamiento farmacológico a la demora con que éste es instaurado, lo que deriva de un diagnóstico casi siempre exageradamente diferido, hasta el extremo que ha dado tiempo a que se establezcan lesiones obliterativas irreversibles en los vasos pulmonares. La única forma de soslayar esta dificultad estriba en anticipar el diagnóstico mediante la ejecución precoz de la Ecografía-Doppler⁵².

Bloqueo cardíaco congénito (BCC)

Fue descrito por Morquio. En 1972 en un ambicioso estudio cooperativo sobre el BCC, se concluyó que es una entidad de rara incidencia, que aparece en 1 de cada 20.000 nacimientos. Los autores no advirtieron ningún rasgo patológico de la madre al que

se pudiera atribuir la etiología del síndrome, aunque apreciaron cierta incidencia familiar y la frecuente presencia de cardiopatías congénitas.

Más recientemente, sin embargo, se ha demostrado la asociación de BCC y lupus eritematoso sistémico en la madre. Pasaba así el lupus a engrosar la lista de desórdenes autoinmunes con potencialidad para generar patología fetal⁵³. Pronto se advirtió que el BCC no es un elemento aislado sino que con frecuencia forma parte de un complejo sindrómico al que hoy se denomina *Lupus Eritematoso Neonatal* (LEN). Se trata de un cuadro caracterizado por lesiones cutáneas y/o BCC, manifestaciones a las que vienen a asociarse cambios hematológicos y viscerales (fibrosis hepática)⁵⁴. Sin embargo, la indefinición persistió hasta que, en 1981, cobra un renovado interés al describir Franco la presencia simultánea en madre y neonato de anticuerpos anti SSA/Ro y anti SSB/La⁵⁵.

Hoy se acepta que el BCC tiene una causalidad múltiple (infecciones, cardiopatías congénitas, herencia, autoinmunidad, etc.). Concretamente, el 30% de casos de BCC se asocian a LES u otra conectivopatía en la madre. En casi todos estos casos hay un desorden de conducción grave e irreversible, que está presente en el momento del nacimiento y que es producido por la transferencia placentaria, de la

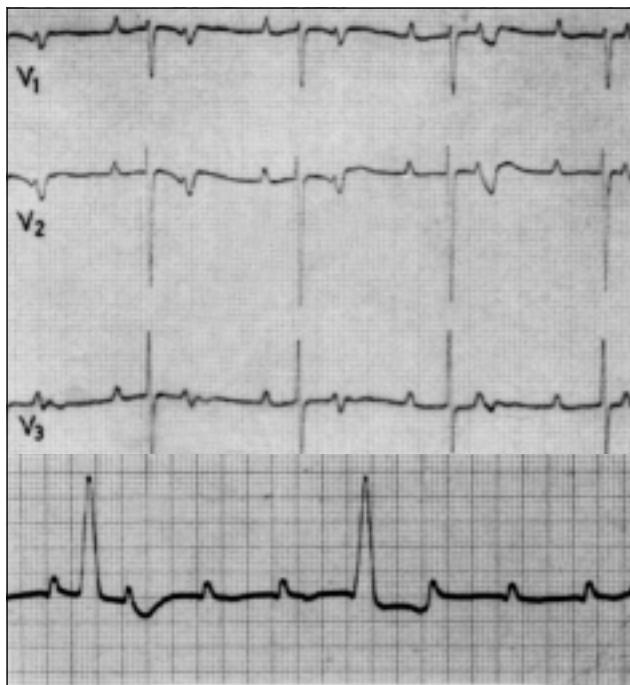


Figura 5.—Trazado electrocardiográfico de un niño con bloqueo cardíaco congénito. El complejo QRS, debido a su carácter suprahisiano, no aparece ensanchado.

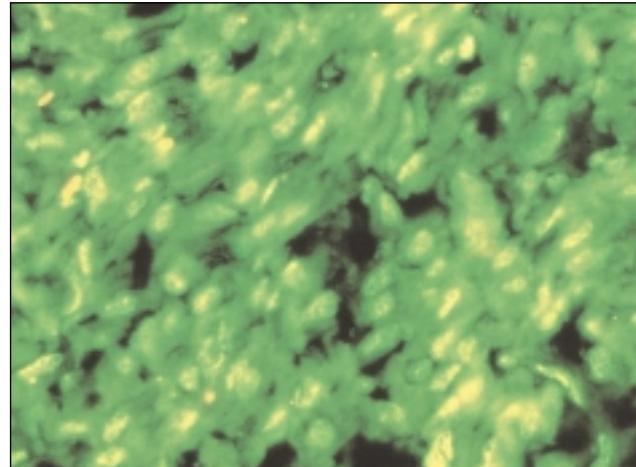


Figura 6.—Con anticuerpos anti-SSA/Ro se observa inmunofluorescencia positiva en las células miocárdicas del corazón fetal en la 20^a semana de embarazo.

madre al feto, de determinados autoanticuerpos (anti SSA/Ro y anti SSB/La). Se trata por tanto de un fenómeno de autoinmunidad pasivo⁵⁶.

Las madres lúpicas de los hijos con BCC padecen por lo general una *enfermedad singular*, caracterizada por: riesgo de pérdidas fetales, artralgias, síntoma cutáneos preferentes, especialmente fotosensibilidad, manifestaciones viscerales de escasa entidad, ausencia de patología cardíaca, curso benigno, y mínima evolutividad clínica con buen pronóstico vital⁵⁷.

Los autoanticuerpos encontrados en este grupo de madres configuran un patrón específico, expresado por *positividad del anti SSA/Ro y anti SSB/LA, persistente ausencia de anti DNA, así como negatividad frecuente de ANAs*. Ambos anticuerpos tienen especificidad sobre antígenos constituidos por ribonucleoproteínas solubles presentes en el núcleo o citoplasma de células humanas⁵⁷.

El BCC que aparece en hijos de madres lúpicas reúne tres características fundamentales: es un bloqueo de instauración precoz, generalmente intraútero, *aislado* (no se suele asociar con otras cardiopatías), y es un bloqueo completo de tercer grado²¹ (fig. 5).

Este BCC produce la muerte en el 15 o 20% de los niños y requiere la *c colocación de marcapasos permanente*. Los casos que sobreviven, siempre que sean adecuadamente vigilados, siguen una vida normal y no llegan nunca a padecer una enfermedad autoinmune semejante de la encontrada en sus madres. El que los anticuerpos anti-SSA/Ro estén presentes en la sangre del recién nacido y desaparezcan definitivamente al cabo de los seis primeros meses de vida, suscita la idea que el bloqueo está relacionado con la exposición temporal del corazón fetal, durante el embarazo, a los referi-

dos anticuerpos transferidos desde la madre por vía placentaria.

La etiopatogenia del BCC estriba en el paso, vía placentaria, de los anticuerpos de la madre (anti-SSA y anti SSB). Estos anticuerpos, depositados en el nódulo atrioventricular, cuerpo fibroso central y ánulus fibroso, producen una reacción inflamatoria, con destrucción irreversible de miocitos y células de Purkinje, según se desprende de estudios histopatológicos llevados a cabo sobre embriones. Pero aún dando el máximo crédito a esta teoría, persiste la gran paradoja: ¿Cómo es posible que los anticuerpos de la madre dañen el corazón fetal, mientras ellas nunca presentan ningún tipo de cardiopatía? La contestación es sencilla y ha sido suficientemente demostrada con técnicas de inmunofluorescencia indirecta. Se ha comprobado que solamente el corazón fetal, entre la 18^a y 24^a semana de la embriogénesis (y no el corazón del adulto) expresa antígeno SSA-Ro en la superficie de los miocitos (fig. 6). De esta manera, el sistema de conducción del feto se comporta como un «pasajero inocente» en este intrigante experimento biológico diseñado caprichosamente por la naturaleza.

De otra parte, la demostración de los fenotipos A1, B8, DR3, en las madres, pero no en los hijos afectos de BCC respecto a sus hermanos sanos^{22,24}, apoya la teoría según la cual el Sistema HLA gobierna la producción de anticuerpos anti SSA/Ro (fenómeno exclusivamente materno), pero no la injuria del corazón fetal, ni la expresión clínica del BCC (fenómeno que solamente se produce en el hijo).

El BCC tiene una gran morbilidad y mortalidad (15 al 20%). Una vez establecido sólo cabe la colocación de una marcapasos definitivo, por lo que el mayor éxito médico estriba en conseguir su prevención. Se ha intentado la profilaxis, acudiendo durante el embarazo al tratamiento inmunosupresor, con la finalidad de disminuir el nivel de los anticuerpos patógenos. A estos efectos se ha recomendado la corticoterapia, especialmente dexametasona y betametasona, que no son metabolizadas por la placenta, y que además carecen de efectos teratogénicos⁵⁸. Sin embargo, no hay hasta el momento estudios controlados que hayan demostrado concluyentemente la eficacia de los corticoides.

Hipertensión arterial

Durante muchos años se pensó que la tensión arterial era normal en el LES, a no ser que coexistiera una *glomerulonefritis lúpica*. Pero en los últimos años se ha comprobado que la hipertensión sistémica es frecuente aún sin evidencia clínica de afectación glomerular. Y es que en la patogenia de esta hipertensión están implicados otros factores como la corti-

coterapia o la *vasculitis renal*, que a veces se sigue de un fracaso renal oligoanúrico.

Esta HTA suele responder bien a los fármacos antihipertensores convencionales, pero hacemos notar que el clínico debe procurar un exquisito control en razón a prevenir el desarrollo de una eventual aterosclerosis y otras posibles complicaciones como el accidente cerebral o la cardiopatía isquémica.

Síndrome antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido se presenta clínicamente con recurrencia de abortos espontáneos, trombocitopenia, livedo reticularis, fenómeno de *Raynaud* y una diátesis trombótica, con *oclusión de grandes vasos, arteriales y venosos*, que produce complicaciones diversas, como *infarto de miocardio, gangrena de extremidades, infartos hepáticos e intestinales, hipertensión vasculorrenal y accidentes vasculocerebrales isquémicos*. Ocasionalmente se presenta como un cuadro trombótico multisistémico, de curso rápidamente mortal, que se ha denominado *síndrome antifosfolípido catastrófico*⁵⁹.

El tratamiento ensayado con anticoagulantes e inmunosupresores ha dado resultados esperanzadores.

Aterosclerosis

Desde hace tiempo se intuía que la aterosclerosis prematura, y su exponente más temible la cardiopatía isquémica, representan una alta morbilidad y mortalidad en el LES. Fue inicialmente en estudios autópsicos de enfermos con LES donde se demostró la elevada frecuencia de aterosclerosis (entre el 32 y el 45%). En estudios posteriores, valorando tanto series clínicas como patológicas, se estimó que la tasa específica de mortalidad por coronariopatía era casi diez veces superior a la esperada⁶⁰.

En la mayoría de los estudios la forma clínica más prevalente es la *aterosclerosis coronaria*, expresada clínicamente como angina y/o infarto y menos frecuentemente como muerte súbita. Pero también con alguna frecuencia ha sido referida la *enfermedad vascular periférica*, que hace su aparición con mayor precocidad que la habitual, incide en lupus inactivos, con una larga historia natural (nunca menor de 8 o 10 años), cursa con síntomas típicos y sigue una evolución rápida y grave, hasta el punto de requerir técnicas quirúrgicas correctoras⁶¹.

En múltiples investigaciones se han pretendido averiguar si los *factores riesgo* de la aterosclerosis asociada al lupus son los mismos que operan en la población general. Posiblemente el estudio de Petri, llevado a cabo en la serie conocida como «Johns

Hopkins Lupus Cohort, es el más completo. Este autor demuestra, mediante un modelo de regresión logística múltiple, que los mayores «predictores» de cardiopatía isquémica son: la duración del tratamiento con corticoides (no la dosis), la hipertensión, la hipercolesterolemia y la obesidad importante. También se ha preconizado la inclusión de otros posibles factores riesgo, como la positividad de anticuerpos antifosfolípido, la larga duración del lupus y el sexo masculino. Hacemos notar que la mayoría de los enfermos presentan la combinación simultánea de varios de estos factores. Y de todo ello se puede concluir que la aterosclerosis lúpica es un proceso multifactorial⁶⁰.

Aunque es difícil descender desde estos resultados epidemiológicos generales a la patogenia de la aterosclerosis, pasamos seguidamente a hacer un breve resumen de las teorías más aceptadas: la inmunológica y la que la atribuye a una corticoterapia prolongada.

La aterosclerosis del LES puede estar mediada inmunológicamente. Se ha demostrado que hay factores aterogénicos en el suero de pacientes lúpicos que estimulan la acumulación de colesterol en cultivos de células de músculo liso de aorta humana. Experimentos *in vitro* han evidenciado que la presencia en estos enfermos de complejos moleculares (LDL-DNA-Ig) determinan la incorporación de colesterol dentro de las células con más rapidez que si se tratara de LDL libre. Posiblemente éste es el más fuerte mecanismo aterogénico del LES, aunque se han invocado otras posibles causas añadidas: partículas circulantes de elastina, fibronectina y proteoglicanos, así como positividad de anticuerpos citotóxicos que reaccionan con la superficie endotelial y de otros anticuerpos con especificidad sobre epitopos de moléculas de LDL oxidadas⁶². Sólo en los últimos años ha comenzado aemerger la metodología de investigación de estos autoanticuerpos.

La corticoterapia, utilizada tan ampliamente en estos enfermos, produce una dislipemia similar a la de cualquier hipercortisolismo. Y así, en los lupus tratados con metilprednisolona se produce un perfil lipídico aterogénico, consistente en elevación de triglicéridos, colesterol total y colesterol LDL, así como valores contradictorios de HDL-colesterol; no se han advertido modificaciones en los niveles plasmáticos de apolipoproteína AI y AI, si bien en algún estudio reciente se han documentado en el LES aumentos de lipoproteína-a sin relación con el tratamiento. Estas alteraciones son debidas a la inducción esteroidea de una resistencia insulínica y de una disminución de actividad de la lipoproteinlipasa. También la hipertensión y retención de sal promovida por los corticoides cooperan en la aterogénesis⁶³.

Para prevenir la aterosclerosis prematura en el LES es aconsejable que el médico ejerza una vigilancia expresa, con la finalidad de conseguir una detección precoz de esta eventual complicación. Pero todavía no se ha «estandarizado» la estrategia diagnóstica, pues aunque se acepta que las técnicas de medicina nuclear son las más ventajosas para descubrir defectos subclínicos de perfusión miocárdica, no se ha ponderado suficientemente su eficiencia (relación costes/beneficios), por lo que no se conoce si se deben realizar en todos los casos o solamente en aquellos que presenten factores riesgo conocidos, como dislipemias, larga duración de la corticoterapia, etc. Con todo, se puede concluir que cuando se sospeche un riesgo elevado de cardiopatía isquémica hay que recomendar de inmediato la instauración de programas de profilaxis primaria y secundaria que se centrarán en: 1) Procurar cambios del estilo de vida (dieta hipコレsterolemante, aumento de actividad física, etc.). 2) Control riguroso de la tensión arterial, eludiendo aquellos antihipertensores que produzcan efectos perjudiciales sobre el patrón lipídico (diuréticos y betabloqueantes) y 3) Administración de estatinas en los casos en que se demuestren hipercolesterolemias moderadas⁶².

BIBLIOGRAFÍA

- Kirk J, Cosh J: The pericarditis of rheumatoid arthritis Q J Med 1969; 152: 397-423.
- Charcot JM: Clinical lectures on senile and chronic diseases. London. The new Sydenham Society 1982; 95: 172-5.
- Escalante A: Cardiac compression in rheumatoid pericarditis. Semin Arthritis Rheumatism 1990; 20: 148-63.
- Richards AJ: Rheumatoid pericarditis. Comparison of immunologic characteristic of pericardial fluid, synovial fluid and serum. J Rheumatol 1976; 3: 275-82.
- Roper AJ: Frequency of occurrence, mode of development, and significance of rice bodies in rheumatic joints. Ann Rheum Dis 1982; 41: 109-17.
- Thadou U, Iveson JMC, Wright N: Cardiac tamponade, constrictive pericarditis and pericardial resection in rheumatoid arthritis. Medicine 1975; 54: 261-70.
- Thould AK: Constrictive pericarditis in rheumatoid arthritis Ann Rheum 1986; 35: 89-94.
- Lelly CA: Chronic pericardial disease in patients with rheumatoid arthritis. A longitudinal study. Q J Med 1990; 75: 461-70.
- Voncica D, Roxean B, Cijan A: Felty's syndrome and hypertrophic obstructive cardiomyopathy (case report). Z Rheumatol 1984; 43: 97-9.
- Kaplan MF, Rakita L: En: Myocardial disease in immunological diseases. Ed. Samter. Boston 1971. p. 1378.
- Di Franco M, Paradiso M, Mammarella A y cols.: Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis. Evaluation by echo-Doppler transmural flow and pulmonary venous flow: relation with duration of disease. Ann Rheum Dis 2000; 59: 227-9.
- Guedes C, Bianchi-Fior P, Cormier B y cols.: Cardiac manifestations of rheumatoid arthritis: a case control transesophageal echocardiography study in 30 patients. Arthritis Rheum 2001; 45: 129-35.

13. Shimaya K, Kurihashi A, Masago R y cols.: Rheumatoid arthritis and simultaneous aortic, mitral and tricuspid valve incompetence. *Int J Cardiol* 1999; 71: 181-3.
14. Wislowska M, Synpula S, Kowalick I: Echocardiographic findings and 24-h electrocardiographic Holter monitoring in patients with nodular and non-nodular rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1999; 18: 163-9.
15. Abbas A, Bird BF: Right-sided heart due to right ventricular cavity obliteration by rheumatoid nodules. *Am J Cardiol* 2000; 86: 711-2.
16. Harris PB: Rheumatoid arthritis and coronary arteritis. *Am J Cardiol* 1986; 57: 689-90.
17. Slak JD, Valls A: Acute congestive heart failure due to the arteritis of rheumatoid arthritis. Early diagnosis by endomyocardial biopsy. *Angiology* 1976; 37: 477-82.
18. Remer KA, Rodger RF, Oyasu R: Rheumatoid arthritis with rheumatoid heart disease and granulomatous aortitis *JAMA* 1976; 235: 2510-3.
19. McCarty JDy Koopman HJ: En: Arthritis and allied conditions. Ed. Lea & Febiger. Philadelphia-London, 1993. p. 820.
20. Veinot JP, Mai KT, Zarychanski R: Chloroquine related cardiac toxicity. *J Rheumatol* 1998; 25: 1221-5.
21. Bulkley BM, Robert BC: Ankylosing spondylitis and aortic regurgitation. Description of the characteristic cardiovascular lesion. Study of eight necropsy patients. *Circulation* 1973; 18: 1014-8.
22. O'Neill TW, King G, Graham IM y cols.: Echocardiographic abnormalities in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 652-4.
23. Berfeldt L: HLA-B27-associated cardiac disease. *Ann Intern Med* 1997; 127: 621-9.
24. Kouchoukos NT: Aortic allografts and pulmonary autografts for replacement of the aortic valve and aortic root. *Ann Thorac Sur* 1999; 67: 1846-8.
25. Yildir A, Aksoyek S, Calguneri M y cols.: QT dispersion as a predictor of arrhythmic events in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2000; 39: 875-9.
26. Rodnan GP, Hierewitz RL, Juth Go: Morphologic changes in the digital arteries with progressive systemic sclerosis and Raynaud phenomenon. *Medicine* 1980; 59: 393-404.
27. Morelli S, Sgreccia A, De Marzio P y cols.: Noninvasive assessment of myocardial involvement in patients with systemic sclerosis: role of signal averaged electrocardiography. *J Rheumatol* 1997; 24: 2358-63.
28. Ishida R, Murata Y, Sawada Y y cols.: 201Thallium myocardial SPET in patients with collagen disease. *Nucl Med Commun* 2000; 21: 729-34.
29. Liangos O, Neure L, Kuhl U y cols.: The possible role of myocardial biopsy in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2000; 39: 674-9.
30. Menon N, McAlpine L, Peacock AJ y cols.: The acute effects of prostacyclin on pulmonary hemodynamics in patients with pulmonary hypertension secondary to systemic sclerosis. *Arthritis and Rheum* 1998; 41: 466-9.
31. Kastner D, Gafney M, Tak T: Polyarteritis nodosa and myocardial infarction. *Can J Cardiol* 2000; 16: 515-8.
32. Gunal N, Kara N, Cackar N y cols.: Cardiac involvement in childhood polyarteritis nodosa. *Int J Cardiol* 1997; 60: 257-62.
33. Rajani RM, Dalvi BV, D'Silva SA y cols.: Acute myocardial infarction with normal coronary arteries in a case of polyarteritis nodosa: possible role of coronary artery spasm. *Postgrad Med J* 1991; 67: 501-2.
34. Schrader ML, Hochman JS, Bulkey BH: The heart in polyarteritis nodosa: a clinicopathologic study. *Am Heart J* 1985; 109: 1353-9.
35. Shih Hu, Hutchings GM, Helmann DB: Polyarteritis nodosa of the pericardium: antemortem diagnosis in a pericardectomy specimen. *J Rheumatol* 1997; 24: 2042-4.
36. Melish ME, Hicks RM, Larson E: Mucocutaneous lymph node syndrome in the EEUU. *Pediatrics Research* 1974; 8: 427A.
37. Morens OM, O Brun RJK: Kawasaki disease in the United States and world. *Progres Pediatr Cardiol* 1997; 6: 181-5.
38. Daniel Rowley AH, Volinsky S M, Relman DA: Search for highly conserved viral and bacterial nucleic acid sequences corresponding to an etiologic agent of Kawasaki disease. *Pediatrics Research* 1994; 35: 567-71.
39. Burns JC, Kushner HI, Bastian JF y cols.: Kawasaki disease. A brief history. *Pediatrics* 2000; 106: E27.
40. Chapannany TE, Daniels SR, Meyer y cols.: Sensitivity, specificity and predictive value of two-dimensional echocardiography in detecting coronary artery aneurysms in patients with Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 355-60.
41. Frusho K, Kamiya T, Nakano H: High dose of intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984; 2: 1055-8.
42. Libman E, Sacks B: A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. *Arch Intern Med* 1924; 33: 701-37.
43. Doherty NE, Diegel RJ: Cardiovascular manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Am Heart J* 1985; 110: 1257-65.
44. Inocencio J, Lovell D J: Cardiac function in Systemic Lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994; 21: 2147-56.
45. Ansari A, Larson PH, Bates D: Cardiovascular manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: current perspective. *Progress in Cardiovascular Diseases* 1985; 27: 421-34.
46. Khamashta MA, Cervera R, Asherson RA y cols.: Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Lancet* 1990; 335: 1541-4.
47. Pritzker MB, Ernst JD, Candill C y cols.: Acquired aortic stenosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med* 1980; 93: 434-9.
48. Doherty EN, Feldman G, Maurer G y cols.: Echocardiographic findings in Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1144-6.
49. Cervera R, Font J, Paré C y cols.: Cardiac disease in systemic lupus erythematosus: prospective study of 70 patients. *Ann Rheumatic Dis* 1992; 51: 156-9.
50. Asherson RA, Oakley CM: Pulmonary hypertension and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1986; 13: 1-4.
51. Simonson JS, Schiller NB, Petri M y cols.: Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1989; 16: 918-25.
52. Winslow TM, Ossipov MA, Fazio GP y cols.: Five years follow-up study of the prevalence and progression of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 1995; 129: 510-5.
53. Esscher E, Scott JS: Congenital heart block and maternal systemic lupus erythematosus. *Brit Med J* 1979; 1: 1235-8.
54. Gawkrodger DJ, Beveridge GW: Neonatal lupus erythematosus in four successive siblings born to a mother with discoid lupus erythematosus. *Brit J Dermatol* 1984; 111: 683-7.
55. Franco HL, Weston WE, Pweeble C y cols.: Autoantibodies directed against sicca syndrome antigens in the neonatal lupus syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1981; 4: 67-72.
56. Buyon JP, Winchester R: Congenital complete heart block. *Arthritis and Rheumatism* 1990; 33: 609-14.
57. Taylor PV, Scott JD, Gerlis LM y cols.: Maternal antibodies against fetal cardiac antigens in congenital complete heart block. *N Engl J Med* 1986; 315: 667-72.
58. Jukunen H, Siren MK, Kaaja R y cols.: Maternal HLA antigens and antibodies to SS-A/RO and SS-B/LA. Comparison with systemic lupus erythematosus and primary Sjögren syndrome. *Brit Soc Rheumatol* 1995; 34: 901-7.

59. Hughes GR, Kamashta MA: The antiphospholipid syndrome. *J R Coll Physicians Lond* 1994; 28: 301-4.
60. Petri M, Spence D, Bone LR y cols.: Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins cohort lupus: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine* 1992; 71: 291-302.
61. Mc Donald J, Stewart J, Urowitz M y cols.: Peripheral vascular disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheumatic Dis* 1992; 51: 56-60.
62. Kabakov AE, Tertov VV, Saenko VA y cols.: The atherogenic effect of lupus sera: systemic lupus erythematosus-derived immune complexes stimulate the accumulation of cholesterol in cultured smooth muscle cells from human aorta. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; 63: 214-20.
63. Ettinger W, Goldberg A, Applebaum D y cols.: Dyslipoproteinemia in systemic lupus erythematosus. Effect of corticosteroids. *Am J Med* 1987; 83: 503-8.

Psique y corazón

M. A. Cobos Gil y P. Jiménez Quevedo

Instituto Cardiovascular.

Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Al oír Ananías estas palabras, cayó y expiró.

HCH 5 10

.... me dejas el corazón partío.

ALEJANDRO SANZ

La capacidad del corazón de conmoverse con las emociones debió ser una de las primeras observaciones fisiológicas que realizaron nuestros más antiguos antepasados, y no extraña que en todas las lenguas, el repertorio léxico de la emotividad esté cargado de términos cardiológicos. El corazón ha sido considerado el centro del entendimiento y la afectividad por civilizaciones tan distantes como la china y la hebrea¹, y, ya entre los griegos, en el corazón situó Platón la sede del *epithymeticon*, el alma afectiva².

Igualmente arraigada en nuestra tradición cultural está la creencia de que las emociones intensas afectan, casi siempre de forma negativa, a la salud del corazón. Esta idea ha sido recogida por la medicina científica, y de John Hunter³ a William Osler⁴, se aceptará plenamente el papel protagonista del estrés agudo y crónico en la etiopatogenia de la enfermedad cardíaca. En nuestros días, una reciente encuesta reveló que el público general sigue pensando que el ritmo acelerado de la vida moderna y las tensiones psíquicas son fundamentales en la génesis y el desarrollo de la patología cardíaca⁵.

Sin embargo, cuando pretendemos pasar de la anécdota curiosa⁶ y el tópico popular, al terreno de la evidencia científica, tropezamos con importantes dificultades. No es la menor, probablemente, el entorno de dualismo tácito⁷ en que de forma más o menos consciente se mueve nuestro pensamiento, que hace difícil imaginar como pueden interactuar dos realidades, alma y cuerpo, sustancial e irreduciblemente diferentes⁸⁻¹⁰. Otros problemas son la metodología obligadamente multidisciplinaria con que

deben abordarse estas cuestiones, y las peculiaridades de la definición y cuantificación de los factores psicosociales^{11,12}.

DEL STRESS A LA LESIÓN CORONARIA

Los factores psicosociales pueden afectar de forma indirecta a la salud cardiovascular modelando la forma de vida y los hábitos sanitarios del paciente, y así, se ha comprobado que la depresión¹³, la ansiedad¹⁴ y el bajo nivel socioeconómico¹⁵ se asocian a hábitos de vida poco saludables. Por otra parte, por los mecanismos que enseguida veremos, los acontecimientos psíquicos, los rasgos de personalidad y el entorno social participan directamente en la génesis de la enfermedad cardiovascular.

El término estrés, introducido en su acepción psicobiológica por Cannon¹⁶ y popularizado por Selye¹⁷, sigue siendo útil, a pesar de cierta vaguedad conceptual¹⁸, para definir la respuesta global del ser vivo a sucesos potencialmente amenazantes (fig. 1). Ante el ataque exterior, el organismo responde con un conjunto de adaptaciones neuronales y endocrino metabólicas que desembocan en uno de los tres patrones básicos de defensa: lucha activa, vigilancia y sumisión.

Debe notarse, desde el principio, la diferencia entre el suceso exterior, el agente estresante, y la respuesta biológica al estrés¹⁶. De hecho, en sentido estricto, y esto se ha comprobado incluso en experimentación animal¹⁹, no es el estímulo externo, sino la interiorización de su significado lo que provoca la reacción de estrés²⁰. Además, la relación entre el estímulo y la respuesta está siempre modulada por un complejo entramado de múltiples factores internos (personalidad, habilidad emocional, estado de ánimo...) y externos (vínculos afectivos, nivel cultural, integración social...) que en definitiva individualizan la respuesta biológica²¹ dotándole de significado personal²².

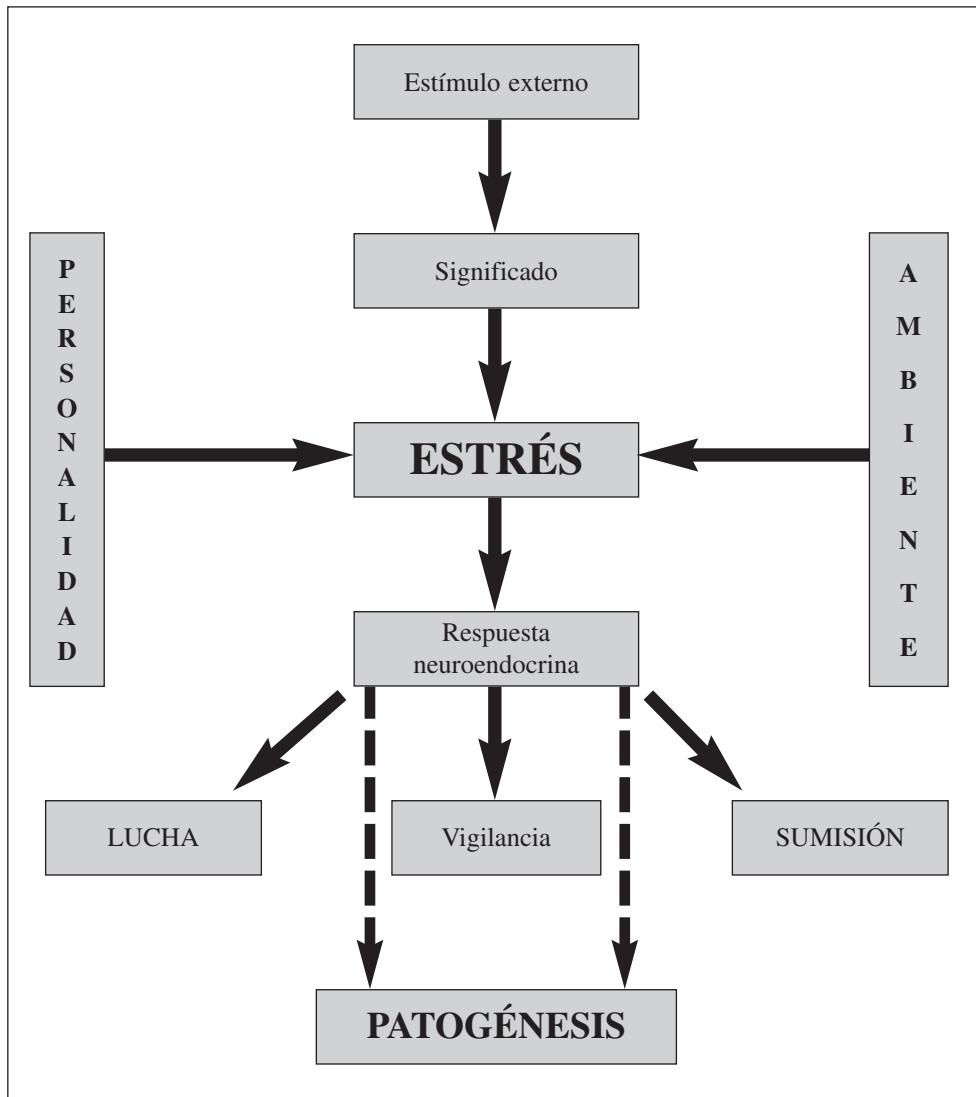


Figura 1.—El estrés como respuesta personal a la agresión externa.

A nivel anatómico (fig. 2) el lugar donde cristaliza somáticamente la vivencia emocional es el llamado «cerebro interno» o «cerebro límbico», constituido por las circunvoluciones del cíngulo y del hipocampo, la formación hippocampal, el septum, el núcleo amigdalino, las regiones adyacentes del cerebro orbitario y del lóbulo temporal^{8,23}. Sería posible incluso, definir un subsistema relacionado con los afectos negativos, «centros de castigo» (mesocortex orbitario, insular, temporal y piriforme)²⁴, que cuando es estimulado eléctricamente provoca reacciones de agresión, miedo y fuga, y otro responsable de los afectos gratificantes, «centros de recompensa» («gyrus cinguli»,

«septum» y segmentos del hipocampo), cuya estimulación ocasiona placer. La vivencia emocional se originaría en estos centros a partir de la información que traen del exterior proyecciones procedentes de las áreas sensoriales^{25,26}. Resulta interesante notar que el sistema límbico no recibe ninguna aferencia directa de las áreas sensoriales primarias, por lo que toda la información sensorial que le llega ha sido ya previamente elaborada a nivel cortical²⁵.

La onda emocional así generada, alcanza las áreas corticales motoras y desencadena la mimética emocional y el gesto. Por otra parte, desciende al hipotálamo desde donde inicia la compleja respuesta or-

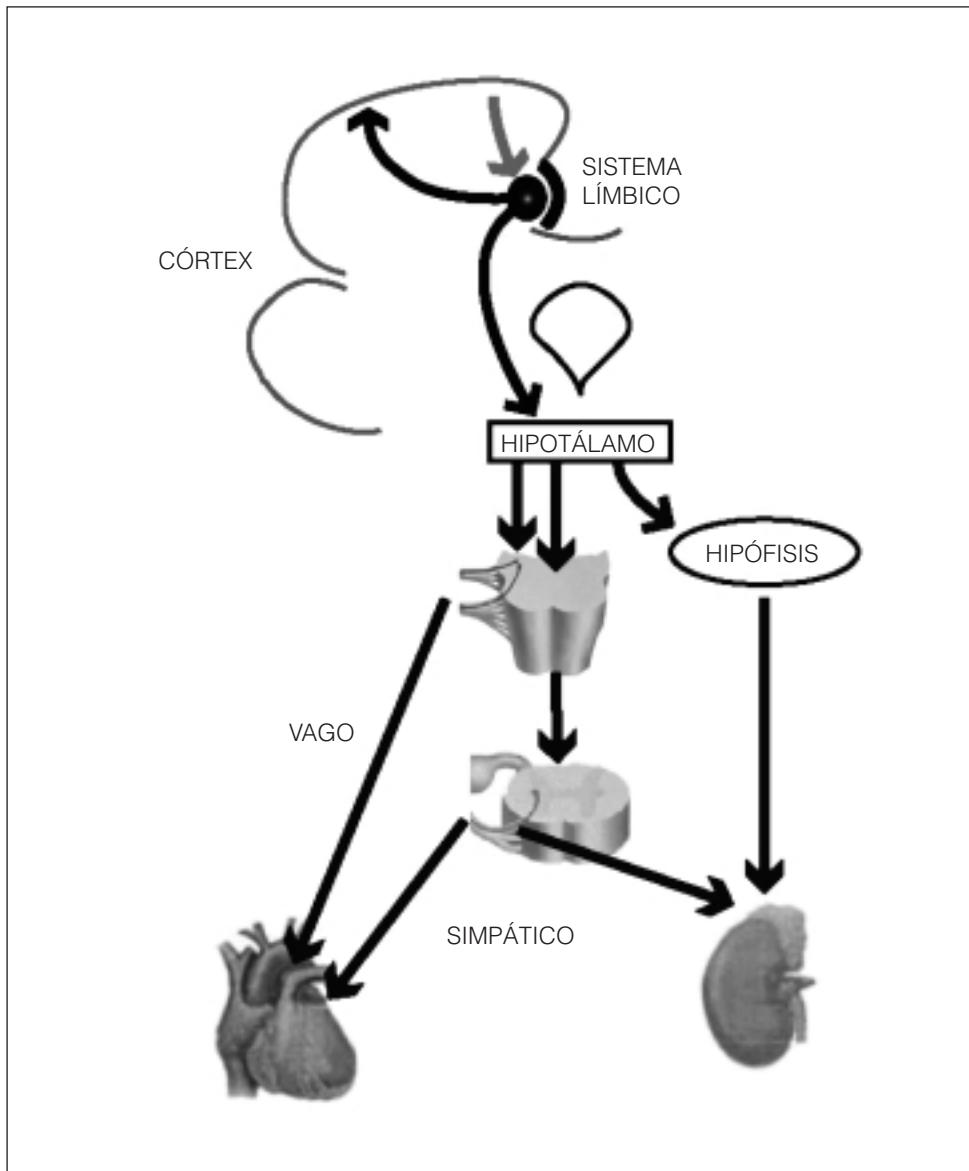


Figura 2.—Anatopuesta emocional.

gánica, «el gesto visceral», que finalmente se articulará en una de las tres reacciones viscerales características: hipófiso-cortico-suprarrenal, vago-insulínica y simpático-adrenérgica⁸.

El hipotálamo²⁷ es el centro que coordina las múltiples aferencias del cerebro límbico, y desencadena la respuesta neuronal y endocrina a la experiencia emocional. En el animal de experimentación, la electroestimulación de distintas áreas hipotalámicas es capaz de desencadenar todo el espectro de comportamientos emocionales. La acción del hipotálamo sobre el sistema nervioso autónomo se ejerce a tra-

vés del núcleo del tracto solitario y otros núcleos bulbares y protuberanciales. Desde allí divergen los sistemas simpático y parasimpático, llevando su antagonismo cooperativo a cada rincón del organismo. Pero además el hipotálamo dirige la orquesta hormonal, produciendo las hormonas neurohipofisarias y regulando la síntesis y liberación de las hormonas de la hipófisis anterior, y así controla aspectos tan diferentes como la homeostasis hidroelectrolítica y el comportamiento sexual.

La respuesta orgánica a las agresiones externas se canaliza por estas vías, y tiene, en principio, un

claro sentido teleológico. Así, en la respuesta de lucha (fight and flight), la hiperactividad simpatoadrenal aumenta el gasto cardíaco, optimiza la utilización energética y potencia los mecanismos hemostáticos, preparándonos para el combate y minimizando el efecto de posibles lesiones. Sin embargo, estas adaptaciones defensivas, que a lo largo de nuestra filogenia se han revelado muy eficaces para afrontar la agresión externa, pueden convertirse en factores patógenos si se activan de forma inapropiada²⁸. Los posibles mecanismos de esta acción serían, básicamente, la iniciación o aceleración del proceso arteriosclerótico, la inducción de isquemia miocárdica, y el desencadenamiento de arritmias²⁹.

PERSONALIDAD Y ENFERMEDAD CORONARIA

A finales de los años cincuenta dos cardiólogos, Friedman y Rosenman, observaron que muchos de sus pacientes compartían ciertas características conductuales: obsesión por alcanzar muchas metas mal definidas, exagerada competitividad, intensa necesidad de reconocimiento externo, preocupación obsesiva por el tiempo, estado continuo de alerta y altos niveles de enfado y hostilidad³⁰. Propusieron que esta constelación de rasgos, a la que denominaron patrón de conducta tipo A, era un factor de riesgo para la enfermedad coronaria. Pronto aparecieron métodos reproducibles para determinar la conducta tipo A (la entrevista estructurada y el Jenkins Activity Survey (JAS)), y se diseñaron estudios para valorar la hipótesis de Friedman y Rosenman.

El Western Collaborative Group Study, incluyó a 3.154 varones de edad media (9 a 59 años) sin antecedentes de cardiopatía, y evaluó la relación entre el patrón de conducta tipo A y la aparición de eventos coronarios durante un período de seguimiento de 8 años³¹. Se encontró que para todos los puntos finales considerados (infarto de miocardio manifiesto y silente, angina, muerte coronaria, segundo infarto), el patrón de conducta tipo A aumentaba significativamente el riesgo (riesgo relativo entre 1,7 y 4,5)³². El patrón tipo A se comportó como un factor de riesgo genuino siendo independiente de los otros factores de riesgo, y potenciando el efecto de éstos. El estudio Framingham con una metodología y seguimiento similares, pero incluyendo también mujeres, confirmó estos resultados³³. Paralelamente, otros estudios³⁴⁻³⁶, de diseño trasversal, encontraron, en pacientes sometidos a cateterismo una clara correlación entre la severidad de las lesiones coronarias y la conducta tipo A. Recogiendo éstas y otras pruebas, un panel de expertos convocado por el National Heart, Lung and Blood Institute³⁷, concluyó en 1981 que el patrón de comportamiento tipo A era un

factor de riesgo coronario con un impacto en la enfermedad similar al del tabaquismo, la hipercolesterolemia o la hipertensión.

Pronto, sin embargo, otros estudios arrojaron dudas sobre la solidez del patrón de conducta tipo A como factor de riesgo coronario^{38,39}. Así, un subgrupo del Múltiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)⁴⁰, siguió a 3.110 varones sanos de edad media y alto riesgo durante 9 años, y no encontró asociación entre los eventos coronarios y el patrón tipo A, determinado con entrevista estructurada y cuestionario JAS. El Aspirin Myocardial Infarction Study tampoco halló relación entre la conducta tipo A valorada con el JAS y el riesgo de reinfarto⁴¹. Incluso varios estudios^{42,43} sugirieron que en los pacientes con enfermedad coronaria establecida la conducta tipo A era un factor pronóstico positivo.

A partir de estos trabajos se hizo necesario reevaluar la relación entre la conducta tipo A y la cardiopatía coronaria^{40,44}. Pronto se sugirió que el concepto de conducta tipo A, era demasiado amplio y contenía al menos seis características conductuales distintas, que probablemente habían sido ponderadas de forma distinta en los diferentes estudios, y que contribuirían de forma muy variable al riesgo coronario. Así, ciertos componentes de la descripción original de la conducta tipo A, como la sensación constante de prisa y la preocupación excesiva por el tiempo serían inócuos, mientras que otros, relacionados con la hostilidad, la desconfianza y el enfado serían los verdaderamente patógenos⁴⁵. Este núcleo tóxico del patrón de conducta tipo A, construido en torno a la hostilidad, puede evaluarse mediante la técnica de entrevista estructurada⁴⁶, o por la subescala Ho (hostilidad) del Minnesota Multiphasic Personality Inventory⁴⁵. Un estudio prospectivo de impecable diseño, el Western Electric Study⁴⁷, siguió durante 20 años a 1.877 varones sanos de edad media, encontrando una correlación significativa entre la puntuación en la escala Ho y la mortalidad coronaria. El reanálisis de los datos del MRFIT⁴⁸, y el Western Collaborative Group Study⁴⁹, confirmó a la hostilidad como un factor de riesgo coronario independiente. Ambos estudios mostraron que de los varios componentes del patrón de comportamiento tipo A, la hostilidad fue el único predictor independiente de enfermedad coronaria. La mayor parte de estudios prospectivos han corroborado el papel de la hostilidad como factor de riesgo coronario^{21,47,50-53}, y los que han sido negativos⁵⁴⁻⁵⁶ presentan serias deficiencias metodológicas^{11,44}. Por otra parte, casi todos los estudios trasversales realizados han encontrado relación entre la severidad angiográfica de la enfermedad coronaria y varias escalas de hostilidad⁴⁴. Recogiendo esta evidencia varias revisiones sistemáticas recientes^{7,11,57} apoyan el papel etiológico de la hostilidad en la cardiopatía isquémica (re-

comendación grado B)^{7,57}. La relación entre la hostilidad y el pronóstico de los pacientes con enfermedad coronaria no está aún suficientemente aclarada¹¹, aunque se ha demostrado asociación entre la hostilidad y la reestenosis tras ACTP⁵⁸, y se ha encontrado progresión acelerada de las lesiones arterioscleróticas carotídeas en pacientes con niveles altos de hostilidad^{59,60}.

Algunos autores han intentado desmenuzar aún más el concepto de hostilidad⁶¹, y han aislado componentes más básicos como el « antagonismo no cooperativo»⁶², el « enfado interno»⁶³, y el « síndrome enfado-hostilidad-agresión»⁶⁴.

Por otra parte se han propuesto rasgos positivos de personalidad⁶¹, que tendrían un efecto preventivo sobre la enfermedad coronaria, como la «resistencia psicológica»⁶⁵, la «sensación de coherencia»⁶⁶, la «autoeficacia»⁶⁷ o el sentido del humor⁶⁸.

Los rasgos negativos de personalidad podrían influir en el desarrollo de la enfermedad coronaria favoreciendo conductas poco saludables. Así se ha constatado la asociación de las puntuaciones altas en la escala de hostilidad con el abuso de alcohol⁶⁹ y el tabaquismo⁷⁰. Se ha sugerido⁷¹ que la hipofunción de los sistemas serotoninérgicos centrales sería el sustrato biológico común a las adicciones y la conducta hostil. Por otra parte, los pacientes con conducta tipo A, o valores altos de hostilidad, presentan hiperreactividad vascular⁷², con respuestas exageradas y mantenidas de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial frente a estímulos psíquicos estresantes. Esta respuesta está mediada por un aumento de la actividad simpática^{73,74} y una modulación vagal disminuida^{74,75}. También están aumentados los niveles de cortisol⁷³ y la reactividad plaquetaria⁷⁶.

FACTORES SOCIALES Y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Los primeros estudios epidemiológicos sobre la cardiopatía isquémica revelaron una marcada diferencia en la prevalencia de la enfermedad, que no podía explicarse totalmente por los factores de riesgo «biológicos» tradicionales⁷⁷. Así, por ejemplo, un varón norteamericano tiene una probabilidad cinco veces mayor de morir de un infarto de miocardio que un japonés. El intento de caracterizar de forma precisa los factores sociales responsables de estas diferencias ha generado múltiples líneas de investigación⁷⁸.

Una de las más interesantes ha sido el estudio del impacto sobre la salud del proceso de aculturación de poblaciones emigrantes. Marmot y Syme analizaron la prevalencia de enfermedad coronaria entre los japoneses residentes en la bahía de San Francis-

co⁷⁹, que presentaban un grado muy variable de aculturación. Encontraron que el riesgo coronario se correlacionaba significativamente con el grado de asimilación a la cultura occidental. Otro estudio comparó la mortalidad por cardiopatía isquémica de dos ciudades próximas, Roseto y Bangor⁸⁰. La primera, estaba poblada en los años cincuenta por emigrantes italianos, que conservaban su organización social mediterránea tradicional, mientras que la población de Bangor estaba constituida por una mezcla poco estructurada de varios orígenes étnicos (ingleses, alemanes e italianos). A pesar de que los habitantes de Roseto ingerían bastantes grasas y presentaban sobrepeso, su tasa de mortalidad por infarto era la mitad de la de los habitantes de Bangor. Con el paso del tiempo se fueron asimilando a la cultura norteamericana, y en 25 años la incidencia de enfermedad coronaria igualó a la de sus vecinos⁸¹. Estos dos experimentos naturales se han interpretado como una prueba de que la pertenencia a un grupo social fuertemente conectado y con valores muy definidos es capaz de proporcionar a sus integrantes una sensación de seguridad y autoestima que les protegería del desarrollo de patología arteriosclerótica⁶¹.

Varios estudios^{11,57} han investigado la relación entre el número y calidad de las relaciones sociales del individuo (estado marital, vínculos familiares, pertenencia a una iglesia...) y el riesgo coronario. En general, se ha encontrado que los indicadores de integración social se correlacionan negativamente con la incidencia de cardiopatía isquémica y se ha propuesto que el apoyo social actuaría como un «airbag» frente a los estímulos estresantes, y como un factor de protección respecto a otros factores de riesgo¹⁸. Incluso, en animales de laboratorio sometidos a dietas aterogénicas, el trato cariñoso de los cuidadores retrasa la progresión de la enfermedad⁸².

También, se ha estudiado la relación del estatus socioeconómico con la enfermedad coronaria, evidenciándose que el nivel económico bajo se asocia al desarrollo de cardiopatía y ensombrece su pronóstico^{7,57,61}.

DEPRESIÓN Y ANSIEDAD

Entre los factores psíquicos que se relacionan con la patología coronaria, el estudio de la depresión presenta peculiaridades interesantes⁷, ya que es una patología frecuente, con unos criterios diagnósticos plenamente establecidos⁸³, para la que existe tratamiento farmacológico efectivo, y a pesar de ello es insuficientemente diagnosticada por el cardiólogo¹².

La relación entre depresión y cardiopatía isquémica es bidireccional. Por una parte, la frecuencia de

depresión es muy alta entre los pacientes con patología coronaria, encontrándose algún rasgo depresivo en el 65% de los pacientes después de un infarto, y algún episodio de depresión mayor en casi un tercio de los pacientes en el primer año tras el infarto⁸⁴. La depresión, por otra parte, aumenta la probabilidad de eventos coronarios. Aunque, se ha descrito una correlación gradual entre la severidad de la depresión y el riesgo coronario^{11,57}, la presencia de cualquier grado de sintomatología depresiva ya supone un riesgo. La sintomatología depresiva es bastante frecuente en los portadores de un desfibrilador automático implantable, y se ha visto que el tratamiento antidepresivo disminuye el número de descargas del dispositivo⁸⁵. Además, la depresión agrava y modula de tal forma la vivencia sintomática del cardiópata, que un estudio prospectivo demostró que la capacidad de realizar actividades de la vida diaria se relacionaba más con el estado depresivo basal del paciente, que con la severidad de las lesiones coronarias⁸⁶.

Algunos aspectos específicos de la experiencia depresiva como la «falta de esperanza» y el «agotamiento vital» han sido estudiados recientemente. La falta de esperanza⁸⁷ que se caracteriza como la respuesta positiva a la pregunta: «En el último mes se ha sentido usted tan desanimado, tan agobiado por los problemas y tan desesperado como para sentir que nada merece la pena», se asocia a un significativo aumento del riesgo de desarrollar enfermedad coronaria y muerte súbita. El «agotamiento vital», un fenómeno estrechamente relacionado, que se evalúa con un cuestionario centrado en los sentimientos de fatiga, irritabilidad y desmoralización, se asocia también a un mayor riesgo cardiovascular⁸⁸.

El efecto patógeno de la depresión sobre el aparato cardiovascular implicaría varios mecanismos. Así, en los pacientes deprimidos se ha demostrado hiperfunción del eje hipófiso cortico suprarrenal⁸⁹, reactividad plaquetaria aumentada⁹⁰ y disfunción parasimpática⁹¹.

La ansiedad, también, se ha asociado a eventos cardíacos en varios estudios prospectivos, y se ha notado una significativa correlación entre los niveles de ansiedad y el riesgo de muerte súbita¹¹. Curiosamente no se ha encontrado relación entre la ansiedad y la aparición de infarto. Esta vinculación, tan selectiva con la muerte súbita, se ha interpretado como evidencia de la mayor frecuencia de arritmias ventriculares en los pacientes con ansiedad¹¹, y se ha postulado que el factor proarritmogénico en esta población sería una alteración del balance del sistema nervioso autónomo. De hecho, en pacientes con niveles elevados de ansiedad se han demostrado disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca⁹², hiperactividad simpática y alteración del control vagal⁹³.

ESTRÉS AGUDO Y CRÓNICO

Ya en la primera descripción clínica del infarto agudo de miocardio, Obratsov y Strazhesko⁹⁴ analizaron con detalle los factores desencadenantes del episodio, y se detuvieron en describir el caso de un paciente que presentó un IAM mientras jugaba «una partida de cartas al rojo vivo». Estudios, más recientes, de series de pacientes con IAM^{95,96}, encontraron un posible desencadenante emocional en más del diez por ciento de los casos, aunque la falta de controles y el sesgo de recuerdo hacen que estos resultados tengan una validez limitada⁹⁷. Dos estudios más recientes, el Myocardial Infarction Onset Study⁹⁸ y el European TRIMM Study⁹⁹, con un correcto diseño estadístico, encontraron un desencadenante emocional en el 2,4 por ciento de los casos. Generalmente, se trata de episodios de enfado intenso, desencadenados por discusiones con la familia (25%), conflictos en el trabajo (22%), o problemas legales (8%). El riesgo relativo de padecer un episodio de infarto durante un episodio de enfado es de 2,3 durante las dos horas siguientes. Comparativamente, el ejercicio físico intenso se asocia a un riesgo mayor (riesgo relativo 5,9), pero de menor duración¹⁰⁰. El riesgo asociado al enfado fue sensiblemente menor en los consumidores habituales de aspirina⁹⁸. En la misma línea, otros estudios han demostrado un claro aumento de la incidencia de IAM tras la muerte de una persona querida¹⁰¹, y después de catástrofes naturales¹⁰² o conflictos bélicos¹⁰³.

El mecanismo patogénico del estrés ha sido muy estudiado, y aunque muchos estudios han evaluado la inducción de isquemia reversible, conviene precisar, que desde el punto de vista clínico, el efecto más relevante sería el desencadenamiento del síndrome coronario agudo mediante la rotura de una placa susceptible. En este sentido, probablemente, serían determinantes los efectos hemodinámicos¹¹ (aumento de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial) y hemostáticos¹¹ (hiperviscosidad, hiperfibrinogenemia, y activación plaquetaria) del estrés.

La isquemia miocárdica transitoria asociada al estrés ha sido ampliamente documentada mediante monitorización electrocardiográfica y técnicas de imagen²⁹ en enfermos冠状动脉. Un estudio representativo, en pacientes con isquemia inducible por el esfuerzo, encontró que el estrés psíquico provocaba isquemia en más de la mitad de los casos¹⁰⁴. La isquemia así producida es, generalmente, silente, y ocurre a frecuencias cardíacas relativamente bajas¹⁰⁴. El doble producto (presión sistólica multiplicada por frecuencia cardíaca) al comienzo de la isquemia, es claramente menor para la isquemia inducida por el estrés que para la inducida por el ejercicio, sugiriendo que el estrés provocaría una re-

ducción primaria del aporte de oxígeno. En este sentido, en pacientes con enfermedad coronaria se ha demostrado vasoconstricción coronaria inducida por el stress¹⁰⁵, e incluso, se ha descrito un caso de oclusión coronaria de mecanismo probablemente vasoespástico¹⁰⁶. Además, recientemente, se ha demostrado que el stress agudo es capaz de provocar disfunción endotelial prolongada en sujetos sanos¹⁰⁷, que podría contribuir al origen de la arteriosclerosis¹⁰⁸.

También una amplia serie de anécdotas apoya el papel causal del estrés emocional en las arritmias ventriculares y la muerte súbita⁶. Varios estudios epidemiológicos retrospectivos han encontrado un antecedente psicológico relevante entre el 20 y el 50% de los pacientes con taquicardia ventricular o muerte súbita¹⁰⁹⁻¹¹¹, aunque las obvias limitaciones metodológicas (sesgo de recuerdo, falta de controles) hacen imposible determinar el riesgo relativo^{12,112}. Por otra parte, las técnicas de monitorización electrocardiográfica ambulatoria han demostrado que las experiencias psíquicas estresantes, como hablar en público o mantener una discusión, aumentan la ectopia ventricular¹¹³ en sujetos sanos y en pacientes con cardiopatía isquémica. En éstos, también, se ha encontrado que el estrés inducido experimentalmente alarga el periodo vulnerable ventricular y disminuye el umbral fibrilatorio^{113,114}.

El mecanismo arritmogénico del estrés, en parte, estaría mediado por su capacidad de inducir isquemia¹¹⁵, aunque hoy parece probada una acción arritmogénica directa. Así, la provocación de situaciones de ira y miedo, en el animal experimental, se asocia a un claro aumento de la inestabilidad eléctrica^{116,117} y favorece la fibrilación ventricular en un modelo de isquemia aguda¹¹⁸. Recientemente, se ha demostrado que en pacientes con desfibrilador automático implantable, el estrés modifica las propiedades eléctricas del corazón sin inducir isquemia¹¹⁹. Esta acción proarrítmica directa del estrés psíquico agudo, se ejercería, predominantemente, a través de la activación del sistema simpático¹¹⁹, y así, en varios modelos experimentales se ha constatado que el tratamiento betabloqueante protege de los efectos arritmogénicos del estrés^{116,117}.

Un efecto menos conocido del estrés agudo intenso, es la producción de lesión miocárdica en la miocardiopatía aguda de estrés¹²⁰. Este cuadro clínico¹²¹, no infrecuente en Japón^{122,123} (cardiomielitis Takotsubo), afecta mayoritariamente a mujeres de edad avanzada que, tras un episodio de intenso impacto emocional, presentan un cuadro clínico y electrocardiográfico similar al del IAM, pero con coronarias normales y alteraciones reversibles de la contractilidad. Estaría producido por espasmo microvascular, o disfunción de las terminales simpáticas cardíacas^{122,123}.

El estrés crónico, también, ha demostrado, en experimentación animal, un importante papel patogénico. En monos cinomolgus sometidos a dieta aterogénica, se ha encontrado que aquellos sometidos, en el laboratorio, a una situación social inestable y estresante desarrollan disfunción endotelial¹²⁴ y arteriosclerosis extensa¹²⁵. En conejos blancos de nueva Zelanda, las condiciones de apiñamiento producen una forma de cardiopatía de elevada mortalidad¹²⁶. Un concepto que puede tener relevancia en psicopatología humana, procedente de la experimentación animal, es el de «retroacción relevante». Fue definido por primera vez por Weiss en una serie clásica de experimentos con ratas¹²⁷, al observar que cuando los animales recibían de forma crónica descargas eléctricas aleatorias, de las que no podían defenderse, desarrollaban una conducta retraída y pasiva, «desamparo aprendido», y enfermaban con facilidad. Por el contrario, si las ratas podían controlar la intensidad de la descarga actuando sobre un dispositivo mecánico, «retroacción relevante», presentaban mucha menos patología. Experimentos en monos han producido parecidos resultados¹²⁸. Se deduce que la capacidad de responder y controlar la agresión del medio, el factor psicológico de control, es imprescindible para preservar la salud, incluso en los animales.

El impacto del estrés crónico en la patología humana es difícil de evaluar, y el área más desarrollada ha sido el estudio del efecto de las condiciones laborales sobre la salud cardiovascular. En este terreno, ha resultado muy fructífero el concepto de «tensión del puesto de trabajo», relacionado con el de control psicológico que antes mencionábamos. En el popular modelo bidimensional propuesto por Karasek¹²⁹, el estrés laboral de un trabajo resulta de la interacción del nivel de exigencia psicológica y la libertad de tomar decisiones. Los trabajadores con grandes exigencias y poca capacidad de controlar su actividad, soportan la mayor tensión, y varios estudios han demostrado que presentan una incidencia elevada de cardiopatía isquémica, con valores del riesgo relativo entre 3,8 y 4,8^{129,130}. Otros aspectos del puesto de trabajo, como los turnos rotatorios y el trabajo contra reloj, también se asocian a alta incidencia de patología coronaria¹³¹.

El estrés crónico ejercería su efecto negativo sobre el aparato cardiovascular elevando la tensión arterial¹³² y activando el eje simpático-adrenal²⁸. En mujeres premenopáusicas, el estrés crónico podría provocar un estado de disfunción ovárica subclínica, que favorecería la progresión de la arteriosclerosis¹¹.

FÁRMACOS PSICOACTIVOS Y CORAZÓN

La enfermedad psiquiátrica tiene una alta prevalencia en la población general y, como hemos visto,

es aún más frecuente entre los pacientes con cardiopatía¹². Por ello resulta imprescindible conocer, por un lado, los efectos cardiovasculares de los psicofármacos y por otro, la sintomatología psicológica que pueden producir los fármacos empleados para tratar la patología cardíaca.

ANTIDEPRESIVOS

Inhibidores de la recaptación de la serotonina

Los inhibidores de la recaptación de la serotonina (IRS) han desplazado a los antidepresivos tricíclicos (ADT) como tratamiento de primera línea en los pacientes cardiológicos con depresión mayor. Comparados con los ADT tienen una eficacia superponible, son mejor tolerados, más seguros en caso de sobredosis y presentan menos efectos sobre el corazón. Aunque sean necesarios todavía más estudios, existen datos que sugieren que los IRS tienen mínimos efectos cardiovasculares y un margen de seguridad amplio incluso en pacientes con enfermedad cardíaca severa.

En individuos sanos, los IRS no presentan efectos negativos sobre la contractilidad o conducción cardíaca y no son cardiotóxicos en caso de sobredosis. En pacientes cardíacos no producen alteraciones significativas en la tensión arterial, y desde el punto de vista electrocardiográfico, solo en raras ocasiones ocasionan bradicardia sinusal. Los IRS sin embargo pueden presentar interacciones farmacológicas importantes ya que inhiben isoenzimas hepáticas del citocromo P450, por lo que la administración conjunta con betabloqueantes lipofílicos (metoprolol, propanolol), antagonistas del calcio, IE-CAS, antiarrítmicos del grupo IC, antiepilécticos, antihistamínicos, benzodiacepinas, codeína, y warfarina puede elevar los niveles en sangre de dichos fármacos. Además presentan una alta unión a las proteínas plasmáticas por lo que puede desplazar a otros fármacos aumentando su biodisponibilidad, esto ocurre por ejemplo con la warfarina y la digital¹².

Antidepresivos tricíclicos

Los antidepresivos tricíclicos producen múltiples efectos cardiovasculares tanto a dosis terapéuticas como tóxicas. Entre sus múltiples efectos farmacológicos está la actividad anticolinérgica, bloqueo de la recaptación de noradrenalina en el corazón y efecto depresor directo sobre el miocardio. Este último aspecto ha sido documentado recientemente empleando anticuerpos monoclonales antimiosina. Se ha encontrado que los pacientes que tomaban

imipramina y clomipramina no presentaron captación de anticuerpos, mientras que en el grupo de pacientes que estaba en tratamiento con amitriptilina se encontró captación miocárdica que disminuyó significativamente al suspender la medición¹³³.

Los pacientes en tratamiento con ADT a dosis terapéuticas presentan en un veinte por ciento cambios electrocardiográficos consistentes en incremento de la frecuencia cardíaca y efecto antiarrítmico clase IA con prolongación del intervalo PR y QT, trastorno de la conducción intraventricular, aplanamiento de la onda T y supresión de la actividad ectópica. Dosis tóxicas de estos fármacos pueden exacerbar estas alteraciones debido a sus efectos predominantes en la conducción distal, así como precipitar arritmias letales, hipotensión severa o insuficiencia cardíaca. Se ha visto que el riesgo de arritmias ventriculares se correlaciona débilmente con la concentración sérica del fármaco. Sin embargo el electrocardiograma es un método útil para detectar la sobredosis ya que es sensible, específico y nos permite realizar un diagnóstico precoz cuando la historia clínica y los hallazgos exploratorios no son concluyente^{134, 135}. Se ha descrito que la presencia de un desplazamiento hacia la derecha de los 40 msec del vector terminal del QRS tiene un valor predictivo positivo del 66% en pacientes con sospecha de sobredosis, pero su ausencia permite excluir la toxicidad cardíaca casi con seguridad. La ausencia simultánea de taquicardia sinusal, ensanchamiento de los intervalos QRS y QT y desplazamiento hacia la derecha del vector terminal del QRS excluye la posibilidad de sobredosis de ADT¹³⁴.

Los ADT pueden provocar hipotensión postural en más del 20% de los pacientes por lo que hay que tener precaución en la población geriátrica. Este efecto se produciría con menos frecuencia con nortriptilina que con amitriptilina o imipramina. Normalmente los ADT no deben prescribirse en las primeras 6 semanas tras un infarto de miocardio no complicado, aunque la decisión de iniciar un tratamiento con estos fármacos tras un IAM debe ser individualizada¹³⁶.

Otros antidepresivos

El Bupropion se puede considerar una alternativa segura a los ADT en pacientes con cardiopatía isquémica ya que no presenta efectos sobre la conducción o la contractilidad y no induce hipotensión ortostática¹³⁶. La trazodona, antidepresivo triazopiridínico, tiene pocos efectos antiarrítmicos, y raramente se ha asociado a bloqueo cardíaco y arritmias ventriculares. Puede producir hipotensión ortostática. La mirtazapina es un antidepresivo tetracíclico.

No ha sido estudiado en pacientes cardiológico, pero en pacientes sanos no afecta a la presión arterial ni a la conducción cardíaca.

NEUROLÉPTICOS

Son utilizados en los trastornos psicóticos y en pacientes geriátricos para controlar la agitación. En general tienen un efecto quinidínico que se pone de manifiesto sobre todo si se toman de manera concomitante antiarrítmicos clase I, en pacientes con hipopotasemia o con alteraciones significativas de la conducción miocárdica. Los neurolépticos de baja potencia, producen más hipotensión ortostática y taquicardia que los de alta potencia por lo que estos son preferibles en los pacientes con enfermedad cardíaca significativa. El haloperidol se ha utilizado con seguridad y eficacia en pacientes con enfermedad cardíaca severa, por vía oral no produce efectos electrocardiográficos, sin embargo sí se ha descrito que la administración intravenosa puede producir «torsade de pointes» por lo que se recomienda vigilar el intervalo QT1.

ESTABILIZADORES DEL HUMOR

Litio.—Presenta una cardiotoxicidad mínima. Los cambios de la onda T que produce a dosis terapéuticas son reversibles y clínicamente irrelevantes, y serían debidas al desplazamiento del potasio intracelular. La prolongación del intervalo QT puede ser una manifestación de toxicidad, junto a síntomas y signos neurológicos¹³⁵. La toxicidad puede producirse por disminución de la función renal o hipovolemia, por lo que debe tenerse precaución en pacientes en tratamiento diurético y monitorizar los niveles plasmáticos.

ANTIEPILEPTICOS

La carbamacepina tiene efecto quinidínico y produce hiponatremia. El valproato no tiene efectos cardíacos significativos.

BENZODIACEPINAS

Son fármacos ampliamente utilizados en los trastornos por ansiedad. Producen depresión respiratoria en pacientes con enfermedad obstructiva crónica e hipercapnia crónica. No presentan efectos cardíacos por lo que puede utilizarse con seguridad en pacientes cardiológicos graves.

EFFECTOS PSIQUIÁTRICOS DE FÁRMACOS CARDIOVASCULARES

Antihipertensivos

A causa de su acción en el sistema nervioso central, metildopa, clonidina, reserpina y guanetidina pueden producir depresión. La suspensión brusca de uno de estos fármacos puede ocasionar estados de ansiedad y agitación. Los diuréticos pueden producir cambios cognitivos y alteraciones del humor como resultado de las alteraciones hidroelectrolíticas.

Betabloqueantes

Estos fármacos producen letargia, sedación, fatiga e impotencia. No está claro que todos puedan producir depresión. Parece más probable que ésta se dé en pacientes con historia personal o familiar de distimia y en tratamientos con agentes lipofílicos a altas dosis.

Antagonistas del calcio

Parece que los antagonistas del calcio no tienen efecto sobre el sistema nervioso central.

Antiarrítmicos

Lidocaina y quinidina pueden producir ansiedad, confusión, desorientación, alucinaciones y excitación del sistema nervioso central. La procainamida, a su vez, puede causar depresión y alucinaciones.

Digital

Los primeros signos de toxicidad por digital pueden ser ansiedad, depresión e ilusiones visuales (por ejemplo halos amarillos). Los síntomas psiquiátricos se pueden producir de igual modo a dosis terapéuticas.

INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS PSICOTRÓPICOS Y CARDIOLÓGICOS

Debido a que algunos fármacos psicotrópicos como los ATD disminuyen la tensión arterial pueden producirse efectos aditivos al combinarlos con fármacos antihipertensivos, por otro lado al interferir en la recaptación neuronal de la clonidina y guanetidi-

na pueden disminuir su eficacia antihipertensiva. Los fármacos que presentan un efecto en la conducción cardíaca interaccionan con los antiarrítmicos produciendo bloqueo cardíaco y QT largo. Se han descrito reacciones idiosincrásicas y bradicardia al combinar el litio con los antagonistas del calcio. La degradación metabólica de la carbamacepina puede ser inhibida por los antagonistas del calcio incrementando el riesgo de toxicidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lain Entralgo P: Historia Universal de la Medicina. Vol I.. Barcelona: Salvat Editores, 1971. p 159.
2. Platón: Diálogos. Tomo VI: Filebo, Timeo, Critias.. Madrid: Editorial Gredos, 1992. p 230.
3. Acierno LJ: Historia de la Cardiología. Barcelona: Edika Med, 1995. p 276.
4. Osler W: The Lumleian Lectures on angina pectoris. *Lancet* 1910; 839-44.
5. Davison C, Davey G, Frankel S: Lay epidemiology and the prevention paradox: the implications of coronary candidacy for health education. *Sociol Health Illness* 1991; 13: 1-19.
6. Engel GL: Sudden and rapid death during psychological stress: Folklore or folk wisdom? *Ann Intern Med* 1971; 74: 771-82.
7. Hemingway H, Marmot M: Psichosocial factors in the primary and secondary prevention of coronary heart disease: a systematic review. En: Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, Fahlen EL, Gersh B, editors. Evidence Based Cardiology. London: BMJ Books, 1998: 269.
8. Gómez Bosque P: La Organización Funcional del Sistema Nervioso. Madrid: Editorial Interamericana S. A., 1965.
9. Lain Entralgo P: Cuerpo y Alma. Madrid: Espasa Calpe, 1991.
10. Popper KR, Eccles JC: The self and its brain. New York: Springer International, 1977.
11. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J: Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999; 99: 2192-217.
12. Barsky AJ: Psychiatric and Behavioral Aspects of Cardiovascular Disease. Braunwald Heart Disease. Chap 70. p 2244-2261. St Louis: W.B. Saunders Company, 2001. p 2244
13. Glassman AH, Helzer JE, Covey LS, Johnson J: Smoking, smoking cessation and major depression. *JAMA* 1990; 264: 1546-9.
14. Rahe R, Rubin R, Arthur R: The three investigators study: Serum uric acid, cholesterol and cortisol variability during stresses of everyday life. *Psychosom Med* 1974; 36: 258.
15. Winkleby MA, Fortmann SP, Barret DC: Social class disparities in risk factors of disease: eight year prevalence patterns by level of education. *Prev Med* 1990; L9: 1-12.
16. Cannon WB: The wisdom of the body. 2nd ed. New York: Norton, 1939.
17. Selye H: The stress of the life. New York: McGraw-Hill, 1976.
18. Elliot GR, Eisdorfer C. Stress and human health. New York: Springer, 1982.
- 19.-Mason JW, Maher JT, Hartley LH: Selectivity of corticosteroid and catecholamine responses to various natural stimuli. En: Serban G, editor. Psychopathology of human adaptation. New York: Plenum, 1976: 147-51.
20. Lazarus RS: Psychological stress and the coping process. New York: McGraw-Hill, 1966.
21. Denollet J: Biobehavioral research on coronary heart disease: where is the person? *J Behav Med* 1993; 16: 115-41.
22. Kabat-Zinn J: Full catastrophe living: using the wisdom of your body to face stress, pain and illness. New York: Delacorte, 1990.
23. Truex RC, Carpenter MB, Mosovich A: El rinencéfalo, las vías olfatorias y el sistema límbico. Neuroanatomía Humana. Buenos Aires: Editorial El Ateneo, 1973. p 507
24. Mac Lean PD: Psichosomáticos. Handbook of Physiology. p 723-774 Washington: American Physiological Society, 1962.
25. Turner BH, Mishkin M, Knapp M: Organization of the amigdalo-petal projections from modality specific cortical association areas in the monkey. *J Comp Neurol* 1980; 191: 515-21.
26. Smith OA, DeVito JL: Central neural integration for the control of autonomic responses associated with emotion. *Annu Rev Neurosci* 1984; 7: 43-65.
27. Brooks MB, Koizumi K: The hypothalamus and control of integrative process. En: Mountcastle VB, editor. Medical Physiology. Saint Louis: Mosby, 1974: 813-36.
28. Theorell T: Physiological issues in establishing links between psychosocial factors and cardiovascular illness. Breakdown in Human Adaptation to Stress. Boston: Martinus Nijhoff Publishers. 1984: 241-50.
29. Krantz DS, Kop WJ, Santiago HT, Gottdiener JS: Mental stress as a trigger of myocardial ischemia and infarction. *Cardiology Clinics* 1996; 14: 271-87.
30. Friedman M, Rosenman RH: Association of specific overt behavior pattern with blood and cardiovascular findings: blood cholesterol level, blood clotting time, incidence of arcus senilis, and clinical coronary artery disease. *JAMA* 1959; 169: 1286-96.
31. Rosenman RH, Friedman M, Straus R: A predictive study of coronary heart disease: the Western Collaborative Group Study. *JAMA* 1964; 189: 15-22.
32. Rosenman RH, Brand RJ, Jenkins CD, Friedman M, Straus R, Wurm M: Coronary heart disease in the Western Collaborative Group Study: final follow-up experience of 8 1/2 years. *JAMA* 1975; 233: 872-7.
33. Haynes SG, Feinleib M, Kannel WB: The relationship of psychosocial factors to coronary heart disease in the Framingham study: 3. Eight year incidence of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1980; 111: 37-58.
34. Blumenthal JA, Williams RB, Kong Y: Type A behavior pattern and atherosclerosis. *Circulation* 1978; 58: 634-9.
35. Frank KA, Heller SS, Kornfeld DS: Type A behavior pattern and coronary angiographic findings. *JAMA* 1978; 240: 761-3.
36. Zyzansky SJ, Jenkins CD, Ryan TJ: Psychological correlates of coronary angiographic findings. *Arch Int Med* 1978; 240: 761-3.
37. Review Panel: Coronary-prone behavior and coronary heart disease: a critical review. *Circulation* 1981; 63: 1199-207.
38. Matthews KA, Haynes SG: Type A behavior pattern and coronary disease risk. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 923-30.
39. Williams RB: Psychological factors in coronary artery disease: epidemiological evidence. *Circulation* 1987; 72 (Supl. I): I-117-26.
40. Shekelle RB, Hulley SB, Neaton JD: The MRFIT behaviour pattern study. II. Type A behaviour and incidence of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 559-70.
41. Shekelle RB, Gale M, Norusis M: Type A behavior (JenKins activity survey) and risk of recurrent coronary heart disease in the Aspirin Myocardial Infarction Study. *Am J Cardiol* 1985; 56: 221-5.
42. Ragland DR, Brand RJ: Type A behaviour and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1988; 313: 65-72.
43. Barefoot JC: Type A behaviour and survival: a follow-up study of 1467 patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1989; 64: 427-433.

44. Williams RB: A relook at personality types and coronary heart disease. *Progress in Cardiology* 1991; 4/2: 91-7.
45. Williams RB, Haney TL, Lee KL: Type A behaviour, hostility, and coronary atherosclerosis. *Psychosom Med* 1980; 42: 539-49.
46. Dembroski TM: Components of type A, hostility and anger in relationship to angiographic findings. *Psychosom Med* 1985; 47: 219-27.
47. Shekelle RB, Gale M, Ostfeld AM: Hostility, risk of coronary disease, and mortality. *Psychosom Med* 1983; 45: 219-24.
48. Dembroski TM, MacDougall JM, Costa PT, Grandits GA: Components of hostility as predictors of sudden death and myocardial infarction in the MRFIT. *Psychosom Med* 1989; 51: 514-9.
49. Hecker MHL, Chesney MA, Black GW, Frautsch N: Coronary-prone behaviors in the Western Collaborative Group Study. *Psychosom Med* 1988; 50: 153-61.
50. Barefoot JC, Dahlstrom WG, Williams RB, Jr: Hostility, CHD incidence, and total mortality: a 25-year follow-up study of 255 physicians. *Psychosom Med* 1983; 45: 59-63.
51. Kawachi I, Sparrow D, Spiro A, III, Vokonas P, Weiss ST: A prospective study of anger and coronary heart disease. The Normative Aging Study. *Circulation* 1996; 94: 2090-5.
52. Koskenvuo M, Kaprio J, Rose RJ y cols.: Hostility as a risk factor for mortality and ischemic heart disease in men. *Psychosom Med* 1988; 50: 330-40.
53. Maruta T, Hamburgen ME, Jennings CA y cols.: Keeping hostility in perspective: coronary heart disease and the Hostility Scale on the Minnesota Multiphasic Personality Inventory. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 109-14.
54. Hearn MD, Murray DM, Luepker RV: Hostility, coronary heart disease, and total mortality: a 33-year follow-up study of university students. *J Behav Med* 1989; 12: 105-21.
55. Leon GR, Finn SE, Murray D, Bailey JM: Inability to predict cardiovascular disease from hostility scores or MMPI items related to type A behavior. *J Consult Clin Psychol* 1988; 56: 597-600.
56. McCranie EW, Watkins LO, Brandsma JM, Sisson BD: Hostility, coronary heart disease (CHD) incidence, and total mortality: lack of association in a 25-year follow-up study of 478 physicians. *J Behav Med* 1986; 9: 119-25.
57. Hemingway H, Marmot M: Evidence based cardiology: psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease. Systematic review of prospective cohort studies. *Br Med J* 1999; 318: 1460-7.
58. Goodman M, Quigley J, Moran G, Meilman H, Sherman M: Hostility predicts restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 729-34.
59. Julkunen J, Salonen R, Kaplan GA, Chesney MA, Salonen JT: Hostility and the progression of carotid atherosclerosis. *Psychosom Med* 1994; 56: 519-25.
60. Matsumoto Y, Uyama O, Shimizu S y cols.: Do anger and aggression affect carotid atherosclerosis? *Stroke* 1993; 24: 983-6.
61. Kabat-Zinn J: Factores psicosociales: su importancia y tratamiento. In: Ockene JK, Ockene IS, editors. *Prevención de la cardiopatía coronaria*. Barcelona: Edika-Med, 1993: 299-333.
62. Dembroski TM, MacDougall JM, Costa PT, Jr., Grandits GA: Components of hostility as predictors of sudden death and myocardial infarction in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Psychosom Med* 1989; 51: 514-22.
63. Dembroski TM, MacDougall JM, Williams RB, Haney TL, Blumenthal JA: Components of Type A, hostility, and anger-in: relationship to angiographic findings. *Psychosom Med* 1985; 47: 219-33.
64. Spielberg CD, Johnson EH, Russell SF: The experience and expression of anger: construction and validation of an anger expresion scale. En: Chesney MA, Rosenman RH, editors. *Anger and hostility in cardiovascular and behavioral disorders*. Washington DC: Hemisfera, 1985: 5-30.
65. Kobasa SC, Maddi SR, Kahn S: Hardiness and health: a prospective study. *J Pers Soc Psychol* 1982; 42: 168-77.
66. Antonovsky A: Unraveling the mystery of health. San Francisco: Jossey-Bass, 1987.
67. Bandura A: Self-efficacy mechanism in human agency. *Am Psychologist* 1982; 37: 122-47.
68. Clark A, Seidler A, Miller M: Inverse association between sense of humor and coronary heart disease. *Int J Cardiol* 2001; 80: 87-8.
69. Shekelle RB, Gale M, Ostfeld AM, Paul O: Hostility, risk of coronary heart disease, and mortality. *Psychosom Med* 1983; 45: 109-14.
70. Barefoot JC, Peterson BL, Dahlstrom WG, Siegler IC: Prospective prediction of smoking initiation and cessation. *Circulation* 1990; 82 (Supl. II): 395-402.
71. Williams RB: Neurobiology, cellular and molecular biology, and psychosomatic medicine. *Psychosom Med* 1994; 56: 308-15.
72. Suls J, Sanders GS: Type A behaviour as a general risk factor for physical disorder. *J Behav Med* 1988; 11: 201-26.
73. Suárez EC, Kuhn CM, Schanberg SM, Williams RB, Zimmerman EH: Neuroendocrine, cardiovascular and emotional responses of hostile men: the role of interpersonal challenge. *Psychosom Med* 1998; 60: 78-88.
74. Sloan RP, Bagiella E, Shapiro PA y cols.: Hostility, gender, and cardiac autonomic control. *Psychosom Med* 2001; 63: 434-40.
75. Fukudo S, Lane JD, Anderson NB y cols.: Accentuated vagal antagonism of beta-adrenergic effects on ventricular repolarization. Evidence of weaker antagonism in hostile type A men. *Circulation* 1992; 85: 2045-53.
76. Markowitz JH, Matthews KA, Kiss J, Smitherman TC: Effects of hostility on platelet reactivity to psychological stress in coronary heart disease patients and in healthy controls. *Psychosom Med* 1996; 58: 143-9.
77. Keys AB: Seven countries: a multivariate analysis of death and coronary artery disease. Cambridge: Harvard University Press, 1980.
78. Syme SL: Coronary artery disease: a sociocultural perspective. *Circulation* 1987; 76: 1112-6.
79. Marmot MG, Syme SL: Acculturation and coronary heart disease in Japanese-Americans. *Am J Epidemiol* 1976; 104: 225-47.
80. Keys AB: Arteriosclerotic heart disease in Roseto. *JAMA* 1966; 195: 137-9.
81. Wolf S, Herrenkohl RC, Lasker J: Roseto, Pennsylvania 25 years later. Highlights of a medical and sociological survey. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1988; 100: 57-67.
82. Nerem RM, Levesque MJ, Cornhill JF: Social environment as a factor in diet-induced atherosclerosis. *Science* 1980; 208: 1475-76.
83. Hare DL, Davis CR: Cardiac Depression Scale: validation of a new depression scale for cardiac patients. *J Psychosom Res* 1996; 40: 379-86.
84. Frey DR: Depression and heart disease. *Am Fam Physician* 2001; 64: 573.
85. Wellens HJ: Avances en Arritmias. II New Frontiers in Heart Diseases. Madrid: 2001.
86. Sullivan MD, LaCroix AZ, Baum C: Functional status in coronary artery disease: a one-year prospective study of the role of anxiety and depression. *Am J Med* 1997; 103: 348-56.
87. Anda R, Williamson D, Jones DL: Depressed affect, hopelessness and the risk of ischemic heart disease in a cohort of US adults. *Epidemiology* 1993; 4: 285-94.

88. Appels A, Hoppener P, Mulder P: A questionnaire to assess premonitory symptoms of myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1987; 17: 15-24.
89. Carroll BJ, Curtis GC, Davies BM, Mendels J, Sugarman AA: Urinary free cortisol excretion in depression. *Psychol Med* 1976; 6: 43-50.
90. Musselman DL, Tomer A, Manatunga AK, Knight BT, Porter MR, Kasey S: Exaggerated platelet reactivity in major depression. *Am J Psychiatry* 1996; 1996: 1313-7.
91. Watkins LO, Grossman P: Association of depressive symptoms with reduced baroreflex cardiac control in coronary artery disease. *Am Heart J* 1999; 37: 453-7.
92. Kawachi I, Sparrow D, Vokonas P: Decreased heart rate variability in men with phobic anxiety. *Am J Cardiol* 1995; 75: 882-5.
93. Watkins LO, Grossman P, Krishnan KR: Anxiety and vagal control of heart risk. *Psychosom Med* 1998; 69: 498-502.
94. Obrastzow WP, Straschesko ND: The symptomatology and diagnosis of coronary thrombosis. *Zeitschrift fur Klinische Medicine* 1910; 71: 116-32.
95. Tofler GH, Stone PH, MacLure M: Analysis of possible triggers of acute myocardial infarction (MILIS study). *Am J Cardiol* 1990; 66: 22-7.
96. Behar S, Halabi M, Reicher-Reis H: Circadian variation and possible external triggers of acute myocardial infarction. *Am J Med* 1993; 94: 395-402.
97. Tofler GH: The role of psychosocial factors in acute myocardial infarction. UpToDate. Vol 9-2. 2001. UpToDate, Inc. Massachusetts USA.
98. Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB: Triggering of acute myocardial infarction onset by episodes of anger. Determinants of Myocardial Infarction Onset Investigators. *Circulation* 1995; 92: 1720-8.
99. Willich SN, Lewis M, Lowell H: Triggers and Mechanisms of Myocardial Infarction Study Group. Physical exertion as a trigger of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1684-91.
100. Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH: Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion. *N Engl J Med* 2001; 329: 1677-89.
101. Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB: Death of a significant person increases the risk of acute MI onset. *Circulation* 1996; 93: 621A.
102. Leor J, Kloner RA: The January 17, 1994 Los Angeles earthquake as a trigger for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25 (Supl. A): 105.
103. Meisel SR, Kutz I, Dayan I: Effect of Iraqi missile war on incidence of acute myocardial infarction and sudden death in Israeli civilians. *Lancet* 1991; 338: 660-1.
104. Rozanski A, Bairey CN, Krantz DS: Mental stress and the induction of silent myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1988; 318: 1005-12.
105. Yeung AC, Vekhstein VI, Krantz DS: The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of the coronary arteries to mental stress. *N Engl J Med* 1991; 325: 1551-6.
106. Papademetriou V, Gottdiener JS, Kop WJ, Howell RH, Krantz DS: Transient coronary occlusion with mental stress. *Am Heart J* 1996; 132: 278-9.
107. Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M: Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2000; 102: 2473-8.
108. Sabatine MS: Discussion of the article of Ghiadoni et al. *Circulation* 2000; 102: 2473-8. News Story in MD Consult 2001 (www.mdconsult.com)
109. Reich P, DeSilva RA, Lown B, Murawski BJ: Acute psychological disturbance preceding life-threatening ventricular arrhythmias. *JAMA* 1981; 246: 233-5.
110. Myers A, Dewan HA: Circumstances attending 100 sudden deaths from coronary artery disease with coroner's necropsies. *Br Heart J* 1975; 7: 1133-43.
111. Rissanen V, Romo M, Siltanen P: Premonitory symptoms and stress factor preceding sudden death from ischemic heart disease. *Acta Med Scand* 1978; 204: 386-96.
112. Verrier RL, Mittleman MA: Life threatening cardiovascular consequences of anger in patients with coronary heart disease. *Cardiol Clin* 1996; 14: 124-35.
113. Lown B, DeSilva RA: Roles of psychological stress and autonomic nervous system changes in provocation of ventricular premature complexes. *Am J Cardiol* 1978; 41: 979-85.
114. Folllick MJ, Gorkin L, Capone RJ: Psychological stress as a predictor of ventricular arrhythmias in a postmyocardial infarction population. *Am Heart J* 1988; 116: 32-6.
115. James PR, Taggart P, McNally ST, Newman SP: Acute psychological stress and the propensity to ventricular arrhythmias. Evidence for a linking mechanism. *Eur Heart J* 2000; 21: 26.
116. Kovach JA, Nearing BD, Thurnher M: Effect of aggressive arousal on precordial T wave alternans magnitude in the normal and ischemic canine heart with and without beta adrenergic blockade with metoprolol. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 329A.
117. Verrier RL, Lown B: Behavioral stress and cardiac arrhythmias. *Annu Rev Physiol* 1984; 46: 155-76.
118. Skinner JE, Lie JT, Entman ML: Modification of ventricular fibrillation latency following coronary artery occlusion in the conscious pig. *Circulation* 1975; 51: 453-1.
119. Lampert R, Jain D, Burg MM, Batsford WP, McPherson CA: Destabilizing effects of mental stress on ventricular arrhythmias in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation* 2000; 101: 158-64.
120. Cebelin M, Hirsch CS: Human stress cardiomyopathy. *Hum Pathol* 1980; 11: 123-32.
121. Pavlin D, Breton H, Daubert C: Human stress cardiomyopathy mimicking acute myocardial syndrome. *Heart* 1997; 78: 509-11.
122. Moroi M, Okura K: Reversible LV dysfunction mimicking acute myocardial infarction: Clinical characteristics and mechanisms. *Circulation* 1999; 100 (Supl. I): I-8.
123. Ito K, Sugihara H, Kawasaki T, Yuba T, Doue T: Assessment of ampulla (Takatsubo) cardiomyopathy with coronary angiography, two-dimensional echocardiography and ^{99m}Tc-tetrofosmin myocardial SPECT. *Ann Nucl Med* 2001; 15: 351-5.
124. Williams JK, Vita JA, Manuck SB: Psychosocial factors impair vascular responses of coronary arteries. *Circulation* 1991; 84: 2146-53.
125. Kaplan J, Manuck SB, Clarkson TB: Social stress and atherosclerosis in normocholesterolemic monkeys. *Science* 1983; 220: 733-5.
126. Weber HW, Van Der Walt JJ: Cardiomyopathy in crowded rabbits. *S Afr Med J* 1973; 47: 1591-5.
127. Weiss JM: Behavioral and psychological influences on gastrointestinal pathology. En: Gentry WD, editor. *Handbook of behavioral medicine*. New York: Guilford, 1984: 174-221.
128. Corley KC: Stress and cardiomyopathy. En: Smith OA, Gallois RA, Weiss JM, editors. *Circulation, neurobiology and behavior*. New York: Elsevier, 1982. p 121.
129. Karasek RA, Baker D, Marxer F: Job decision latitude, job demands, and cardiovascular disease: a prospective study of Swedish men. *Am J Public Health* 1981; 71: 694-705.
130. Karasek RA, Theorell T, Schwartz JE: Job characteristics in relation to the prevalence of MI in the US Health Examination Study and the HANES. *Am J Public Health* 1988; 78: 910-8.

131. Knutsson A, Akerstedt T, Jonsson BG: Increased risk of ischemic heart disease in shift workers. *Lancet* 1986; 2: 89-92.
132. Schnall PL, Pieper C, Schwartz JE., Karasek RA, Schlussel Y; The relationship between job strain, blood pressure, and left ventricular mass index. *JAMA* 1990; 263: 1929-35.
133. Martí V, Ballester M, Udina C y cols.: Evaluation of Myocardial Cell Damage by ¹¹¹In-Monoclonal Antimiosin Antibodies in Patients Under Chronic Tricyclic Antidepressant Drug Treatment. *Circulation* 1995; 91: 1619-23.
134. Niemann JT, Bessen HA, Rothstein RJ y cols.: Electrocardiographic Criteria for Tricyclic Antidepressant Cardiotoxicity. *Am J Card* 1986; 57: 1154-9.
135. Symanski J, Gettes LS: Drugs Effects on the Electrocardiogram. *Drugs* 1993; 46: 219-48.
136. Roose SP, Glassmann AH: Antidepressant Choice in the Patient With Cardiac Disease: Lessons From the Cardiac arrhythmia Suppression Trial (CAST) Studies. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (Supl. A): 83-7.